

ANHANG I
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kromeya 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Kromeya 40 mg Injektionslösung im Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Kromeya 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Einzeldosis-Fertigspritze mit 0,8 ml enthält 40 mg Adalimumab.

Kromeya 40 mg Injektionslösung im Fertigpen

Jeder Einzeldosis-Fertigpen mit 0,8 ml enthält 40 mg Adalimumab.

Adalimumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper, der in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters produziert wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion).

Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rheumatoide Arthritis

Kromeya ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur

- Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika, einschließlich Methotrexat, angesprochen haben.
- Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind.

Kromeya kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat, oder wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden.

Adalimumab reduziert in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

Juvenile idiopathische Arthritis

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis

Kromeya ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Patienten ab dem Alter von 2 Jahren, die nur unzureichend auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen haben. Kromeya kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat oder, wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden (zur Wirksamkeit bei der Monotherapie siehe Abschnitt 5.1). Bei Patienten, die jünger als 2 Jahre sind, wurde Adalimumab nicht untersucht.

Enthesitis-assoziierte Arthritis

Kromeya ist zur Behandlung der aktiven Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Patienten indiziert, die 6 Jahre und älter sind und die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben (siehe Abschnitt 5.1).

Axiale Spondyloarthritis

Ankylosierende Spondylitis (AS)

Kromeya ist indiziert zur Behandlung der schweren aktiven ankylosierenden Spondylitis bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben.

Axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS

Kromeya ist indiziert zur Behandlung der schweren axialen Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung durch erhöhtes CRP und/oder MRT, bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber diesen vorliegt.

Psoriasis-Arthritis

Kromeya ist indiziert zur Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine vorherige Basistherapie angesprochen haben. Adalimumab reduziert das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Schädigungen der peripheren Gelenke bei Patienten mit polyartikulären symmetrischen Subtypen der Erkrankung (siehe Abschnitt 5.1) und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

Psoriasis

Kromeya ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind.

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Kromeya ist indiziert zur Behandlung der schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von 4 Jahren), die nur unzureichend auf eine topische Therapie und Phototherapien angesprochen haben oder für die diese Therapien nicht geeignet sind.

Morbus Crohn

Kromeya ist indiziert zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Glukokortikoid und/oder einem Immunsuppressivum nicht ausreichend angesprochen haben oder die

eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist

Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen

Kromeya ist indiziert zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von 6 Jahren), die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie, einschließlich primärer Ernährungstherapie und einem Glukokortikoid und/oder einem Immunsuppressivum, angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

Colitis ulcerosa

Kromeya ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Glukokortikoide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

Uveitis

Kromeya ist indiziert zur Behandlung der nicht infektiösen Uveitis intermedia, Uveitis posterior und Panuveitis bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf Kortikosteroide angesprochen haben, eine Kortikosteroid-sparende Behandlung benötigen oder für die eine Behandlung mit Kortikosteroiden nicht geeignet ist.

Uveitis bei Kindern und Jugendlichen

Kromeya ist indiziert zur Behandlung der chronischen nicht infektiösen Uveitis anterior bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 2 Jahren, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder für die eine konventionelle Therapie nicht geeignet ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Kromeya sollte von einem Facharzt mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Krankheitszuständen, für die Kromeya indiziert ist, eingeleitet und überwacht werden. Augenärzten wird angeraten, vor der Einleitung einer Kromeya-Therapie einen entsprechenden Spezialisten zurate zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4). Patienten, die mit Kromeya behandelt werden, sollte ein Patientenpass ausgehändigt werden.

Nach einer entsprechenden Einweisung in die Injektionstechnik können Patienten Kromeya selbst injizieren, falls ihr Arzt dies für angemessen hält und medizinische Nachuntersuchungen nach Bedarf erfolgen.

Während der Behandlung mit Kromeya sollten andere Begleittherapien (z. B. Glukokortikoide und/oder Immunsuppressiva) optimiert werden.

Dosierung

Rheumatoide Arthritis

Bei erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis beträgt die empfohlene Dosis von Kromeya 40 mg Adalimumab, die jede zweite Woche als Einzeldosis subkutan injiziert wird. Die Anwendung von Methotrexat sollte während der Behandlung mit Kromeya fortgesetzt werden.

Die Gabe von Glukokortikoiden, Salizylaten, nicht-steroidalen Antiphlogistika oder Analgetika kann während der Behandlung mit Kromeya fortgesetzt werden. Bezüglich der Kombination mit anderen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika als Methotrexat siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

Einige der Patienten, die ausschließlich mit Kromeya behandelt werden und nur unzureichend auf Kromeya 40 mg jede zweite Woche ansprechen, könnten von einer Erhöhung der Dosierung auf 40 mg Adalimumab jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche profitieren.

Die verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass ein klinisches Ansprechen üblicherweise innerhalb von 12 Behandlungswochen erreicht wird. Die Fortsetzung der Therapie sollte bei einem Patienten, der innerhalb dieser Zeitspanne nicht anspricht, nochmals überdacht werden.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Kromeya auch in anderen Darreichungsformen erhältlich sein.

Dosisunterbrechung

Eine Dosisunterbrechung kann erforderlich sein, z. B. vor einer Operation oder beim Auftreten einer schweren Infektion.

Die verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass nach einer Unterbrechung von 70 Tagen oder länger die Wiederaufnahme der Adalimumab-Therapie zu der gleichen Größenordnung des klinischen Ansprechens und einem ähnlichen Sicherheitsprofil wie vor der Dosisunterbrechung führte.

Ankylosierende Spondylitis, axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS und Psoriasis-Arthritis

Bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis, axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS oder bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis beträgt die empfohlene Dosis von Kromeya 40 mg Adalimumab, die jede zweite Woche als Einzeldosis subkutan injiziert wird.

Die verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass ein klinisches Ansprechen üblicherweise innerhalb von 12 Behandlungswochen erreicht wird. Die Fortsetzung der Therapie sollte bei einem Patienten, der innerhalb dieser Zeitspanne nicht anspricht, nochmals überdacht werden.

Psoriasis

Die empfohlene Dosierung von Kromeya für erwachsene Patienten mit Psoriasis beträgt 80 mg Adalimumab, subkutan als Induktionsdosis verabreicht, gefolgt von 40 mg Adalimumab subkutan jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Induktionsdosis.

Bei Patienten, die 16 Wochen lang nicht auf die Therapie angesprochen haben, sollte eine Weiterbehandlung sorgfältig geprüft werden.

Nach 16 Wochen kann bei Patienten, die unzureichend auf Kromeya 40 mg jede zweite Woche ansprechen, eine Erhöhung der Dosierung auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche von Nutzen sein. Bei Patienten, die auch nach Erhöhung der Dosierung unzureichend ansprechen, sollten Nutzen und Risiko einer fortgesetzten Behandlung mit 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche sorgfältig abgewogen werden (siehe Abschnitt 5.1). Bei Erreichen eines ausreichenden Ansprechens mit 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche kann die Dosierung anschließend auf 40 mg jede zweite Woche reduziert werden.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Kromeya auch in anderen Darreichungsformen erhältlich sein.

Morbus Crohn

Die empfohlene Induktionsdosis für Kromeya beträgt bei Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem, aktivem Morbus Crohn 80 mg in Woche 0, gefolgt von 40 mg in Woche 2. Ist ein schnelleres Ansprechen auf die Therapie erforderlich, kann die Dosis auf 160 mg in Woche 0 (verabreicht als vier Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages oder als zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) und 80 mg in Woche 2 (verabreicht als zwei Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages) erhöht werden, allerdings sollte beachtet werden, dass dies das Risiko für unerwünschte Ereignisse während der Therapieeinleitung erhöht.

Nach der Induktionsbehandlung beträgt die empfohlene Dosis 40 mg als subkutane Injektion jede zweite Woche. Wenn Kromeya abgesetzt wurde, kann es erneut verabreicht werden, wenn die Anzeichen und Symptome der Erkrankung wieder auftreten. Zu einer erneuten Verabreichung nach mehr als 8 Wochen seit der letzten Dosis liegen nur wenige Erfahrungen vor.

Während der Erhaltungstherapie können Glukokortikoide gemäß den klinischen Empfehlungen ausgeschlichen werden.

Patienten, bei deren Behandlung mit Kromeya 40 mg jede zweite Woche ein Wirkverlust auftritt, können von einer Erhöhung der Dosierung auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche profitieren.

Einige Patienten, die bis Woche 4 noch nicht auf die Therapie angesprochen haben, können von einer Weiterführung der Erhaltungstherapie bis Woche 12 profitieren. Eine weitere Behandlung von Patienten, die in diesem Zeitraum nicht auf die Therapie angesprochen haben, sollte sorgfältig abgewogen werden.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Kromeya auch in anderen Darreichungsformen erhältlich sein.

Colitis ulcerosa

Die empfohlene Induktionsdosis für Kromeya beträgt bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa 160 mg in Woche 0 (verabreicht als vier Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages oder als zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) und 80 mg in Woche 2 (verabreicht als zwei Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages). Nach der Induktionsbehandlung beträgt die empfohlene Dosis 40 mg als subkutane Injektion jede zweite Woche.

Während der Erhaltungstherapie können Glukokortikoide gemäß den klinischen Empfehlungen ausgeschlichen werden.

Patienten, bei deren Behandlung mit Kromeya 40 mg jede zweite Woche ein Wirkverlust auftritt, können von einer Erhöhung der Dosierung auf 40 mg Kromeya jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche profitieren.

Die vorhandenen Daten legen nahe, dass ein klinisches Ansprechen gewöhnlich innerhalb von 2 bis 8 Behandlungswochen erreicht wird. Bei Patienten, die in dieser Zeit nicht ansprechen, sollte die Behandlung mit Kromeya nicht fortgesetzt werden.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Kromeya auch in anderen Darreichungsformen erhältlich sein.

Uveitis

Die empfohlene Dosierung von Kromea für erwachsene Patienten mit Uveitis beträgt 80 mg als Induktionsdosis, gefolgt von 40 mg alle zwei Wochen, beginnend eine Woche nach der Induktionsdosis. Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Einleitung einer Monotherapie mit Adalimumab vor. Die Behandlung mit Kromea kann in Kombination mit Kortikosteroiden und/oder anderen nicht biologischen Immunsuppressiva eingeleitet werden. Eine begleitende Anwendung von Kortikosteroiden kann gemäß gängiger klinischer Praxis ab zwei Wochen nach der Einleitung der Behandlung mit Kromea ausgeschlichen werden.

Es wird empfohlen, Nutzen und Risiko einer Langzeitbehandlung jährlich zu beurteilen (siehe Abschnitt 5.1).

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Kromea auch in anderen Darreichungsformen erhältlich sein.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen

Adalimumab wurde in dieser Patientengruppe nicht untersucht. Eine Dosisempfehlung kann nicht gegeben werden.

Kinder und Jugendliche

Juvenile idiopathische Arthritis

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis ab einem Alter von 2 Jahren

Die empfohlene Dosis von Kromea wird für Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis ab einem Alter von 2 Jahren anhand des Körpergewichtes bestimmt (Tabelle 1). Kromea wird jede zweite Woche subkutan injiziert.

Tabelle 1
Kromea-Dosis für Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis

Gewicht des Patienten	Dosierungsschema
10 kg bis < 30 kg	20 mg jede zweite Woche
≥ 30 kg	40 mg jede zweite Woche

Die verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass ein klinisches Ansprechen üblicherweise innerhalb von 12 Behandlungswochen erreicht wird. Die Fortsetzung der Therapie sollte bei einem Patienten, der innerhalb dieser Zeitspanne nicht anspricht, nochmals sorgfältig überdacht werden.

Für diese Indikation findet sich bei Patienten, die jünger als 2 Jahre sind, keine relevante Anwendung von Adalimumab.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Kromea auch in anderen Darreichungsformen erhältlich sein.

Enthesitis-assoziierte Arthritis

Die empfohlene Dosis von Kromea für Patienten mit Enthesitis-assoziiierter Arthritis ab einem Alter von 6 Jahren wird anhand des Körpergewichts bestimmt (Tabelle 2). Kromea wird jede zweite Woche subkutan injiziert.

Tabelle 2
Kromea-Dosis für Patienten mit Enthesitis-assoziiierter Arthritis

Gewicht des Patienten	Dosierungsschema
15 kg bis < 30 kg	20 mg jede zweite Woche
≥ 30 kg	40 mg jede zweite Woche

Adalimumab wurde bei Patienten mit Enthesitis-assoziiierter Arthritis, die jünger als 6 Jahre sind, nicht untersucht.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Kromea auch in anderen Darreichungsformen erhältlich sein.

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Die empfohlene Kromea-Dosis wird für Patienten mit Plaque-Psoriasis im Alter von 4 bis 17 Jahren anhand des Körpergewichts bestimmt (Tabelle 3). Kromea wird subkutan injiziert.

Tabelle 3
Kromea-Dosis für Kinder und Jugendliche mit Plaque-Psoriasis

Gewicht des Patienten	Dosierungsschema
15 kg bis < 30 kg	Anfangsdosis von 20 mg, gefolgt von einer Dosis von 20 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis
≥ 30 kg	Anfangsdosis von 40 mg, gefolgt von einer Dosis von 40 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis

Die Fortsetzung der Therapie länger als 16 Wochen sollte bei Patienten, die innerhalb dieser Zeitspanne nicht ansprechen, sorgfältig abgewogen werden.

Wenn die Wiederaufnahme der Therapie mit Kromea angezeigt ist, sollte bezüglich Dosis und Behandlungsdauer die oben beschriebene Anleitung befolgt werden.

Die Sicherheit von Adalimumab bei Kindern und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis wurde für durchschnittlich 13 Monate beurteilt.

Für diese Indikation findet sich bei Kindern, die jünger als 4 Jahre sind, keine relevante Anwendung von Adalimumab.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Kromea auch in anderen Darreichungsformen erhältlich sein.

Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen

Die empfohlene Dosis von Kromea für Patienten mit Morbus Crohn im Alter von 6 bis 17 Jahren wird anhand des Körpergewichts bestimmt (Tabelle 4). Kromea wird subkutan injiziert.

Tabelle 4
Kromea-Dosis für Kinder und Jugendliche mit Morbus Crohn

Gewicht Des Patienten	Anfangsdosis	Erhaltungsdosis, beginnend in Woche 4
< 40 kg	• 40 mg in Woche 0 und 20 mg in Woche 2 In Fällen, in denen ein schnelleres Ansprechen auf die Therapie erforderlich ist, kann – unter Berücksichtigung, dass bei einer höheren Induktionsdosis auch das Risiko für Nebenwirkungen höher sein kann – folgende Dosis angewandt werden: • 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 2	20 mg jede zweite Woche
≥ 40 kg	• 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 2 In Fällen, in denen ein schnelleres Ansprechen auf die Therapie erforderlich ist, kann – unter Berücksichtigung, dass bei einer höheren Induktionsdosis auch das Risiko für Nebenwirkungen höher sein kann – folgende Dosis angewandt werden: • 160 mg in Woche 0 und 80 mg in Woche 2	40 mg jede zweite Woche

Patienten, die unzureichend ansprechen, können unter Umständen von einer Erhöhung der Dosierung profitieren:

- < 40 kg: 20 mg jede Woche
- ≥ 40 kg: 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche

Die Fortsetzung der Therapie sollte bei einem Patienten, der bis Woche 12 nicht angesprochen hat, nochmals sorgfältig überdacht werden.

Für diese Indikation findet sich bei Kindern, die jünger als 6 Jahre sind, keine relevante Anwendung von Adalimumab.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Kromea auch in anderen Darreichungsformen erhältlich sein.

Kromea bei Kindern und Jugendlichen

Die empfohlene Dosis von Kromea bei Kindern und Jugendlichen mit Uveitis ab einem Alter von 2 Jahren wird anhand des Körpergewichts bestimmt (Tabelle 5). Kromea wird subkutan injiziert.

Es gibt keine Erfahrungen für die Behandlung der Uveitis bei Kindern und Jugendlichen mit Adalimumab ohne die gleichzeitige Behandlung mit Methotrexat.

Tabelle 5
Kromea-Dosis für Kinder und Jugendliche mit Uveitis

Gewicht des Patienten	Dosierungsschema
< 30 kg	20 mg jede zweite Woche in Kombination mit Methotrexat

≥ 30 kg	40 mg jede zweite Woche in Kombination mit Methotrexat
--------------	--

Wenn mit der Kromea-Therapie begonnen wird, kann eine Woche vor Beginn der Erhaltungstherapie eine Induktionsdosis von 40 mg bei Patienten < 30 kg bzw. 80 mg bei Patienten ≥ 30 kg verabreicht werden. Zur Anwendung einer Adalimumab-Induktionsdosis bei Kindern < 6 Jahren sind keine klinischen Daten vorhanden (siehe Abschnitt 5.2).

Für diese Indikation findet sich bei Kindern, die jünger als 2 Jahre sind, keine relevante Anwendung von Kromea.

Es wird empfohlen, Nutzen und Risiko einer Langzeitbehandlung jährlich zu beurteilen (siehe Abschnitt 5.1).

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Kromea auch in anderen Darreichungsformen erhältlich sein.

Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 17 Jahren wurden noch nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor. In dieser Indikation findet sich bei Kindern, die jünger als 4 Jahre sind, keine relevante Anwendung von Adalimumab.

Psoriasis-Arthritis und axiale Spondyloarthritis, einschließlich ankylosierender Spondylitis

Bei Kindern findet sich in den Indikationen ankylosierende Spondylitis und Psoriasis-Arthritis keine relevante Anwendung von Adalimumab.

Art der Anwendung

Kromea wird mittels subkutaner Injektion verabreicht. Die vollständige Anweisung für die Anwendung findet sich in der Packungsbeilage.

Kromea ist auch in anderen Darreichungsformen verfügbar.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Aktive Tuberkulose oder andere schwere Infektionen wie Sepsis und opportunistische Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).

Mäßige bis schwere Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III/IV) (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen der Name und die Chargennummer des verabreichten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Infektionen

Patienten, die mit TNF-Antagonisten behandelt werden, sind für schwere Infektionen empfänglicher. Eine beeinträchtigte Lungenfunktion kann das Risiko für die Entwicklung von Infektionen erhöhen. Patienten müssen daher im Hinblick auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose, vor, während und nach der Behandlung mit Kromea engmaschig überwacht werden. Da die Elimination von Adalimumab bis zu vier Monate dauern kann, sollte die Überwachung über diesen Zeitraum fortgesetzt werden.

Eine Behandlung mit Kromea sollte bei Patienten mit aktiven Infektionen, einschließlich chronischer oder lokalisierter Infektionen, erst eingeleitet werden, wenn die Infektionen unter Kontrolle sind. Bei Patienten, die Tuberkulose ausgesetzt waren und bei Patienten, die in Hochrisikogebiete von Tuberkulose oder von endemischen Mykosen wie z. B. Histoplasmose, Kokzidioidomykose oder Blastomykose gereist sind, müssen vor Beginn der Therapie Risiko und Vorteile einer Behandlung mit Kromea sorgfältig überdacht werden (siehe *Andere opportunistische Infektionen*).

Patienten, bei denen sich unter Behandlung mit Kromea eine neue Infektion entwickelt, sollten engmaschig beobachtet werden und sich einer vollständigen diagnostischen Beurteilung unterziehen. Tritt bei einem Patienten eine schwere Infektion oder Sepsis neu auf, sollte Kromea so lange abgesetzt werden und eine geeignete antibakterielle oder antimykotische Therapie eingeleitet werden, bis die Infektion unter Kontrolle ist. Bei Patienten mit anamnestisch bekannten rezidivierenden Infektionen sowie mit Grunderkrankungen und Begleitmedikationen, die das Entstehen von Infektionen begünstigen, darunter auch die medikamentöse Behandlung mit Immunsuppressiva, sollte die Anwendung von Kromea durch den behandelnden Arzt mit Vorsicht abgewogen werden.

Schwere Infektionen

Schwere Infektionen, einschließlich Sepsis, aufgrund von bakteriellen, mykobakteriellen, invasiven Pilz-, Parasiten-, viralen oder anderen opportunistischen Infektionen, wie z. B. Listeriose, Legionellose und Pneumocystisinfektion, sind im Zusammenhang mit Adalimumab beschrieben worden.

Andere schwere Infektionen in klinischen Studien schließen Pneumonie, Pyelonephritis, septische Arthritis und Septikämie ein. Über Hospitalisierung oder Todesfälle in Verbindung mit Infektionen wurde berichtet.

Tuberkulose

Es gab Berichte von Tuberkulose, einschließlich Reaktivierung und Tuberkuloseerkrankungen, bei Patienten, die Adalimumab erhielten. Die Berichte umfassten pulmonale und extrapulmonale (d. h. disseminierte) Tuberkulosefälle.

Vor Beginn der Behandlung mit Kromea müssen alle Patienten sowohl auf aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen untersucht werden. Zu dieser Untersuchung sollte eine eingehende medizinische Anamnese des Patienten gehören. Diese sollte eine persönliche Tuberkulosevorerkrankung, mögliche frühere Kontakte zu Personen mit aktiver Tuberkulose und eine frühere bzw. derzeitige Behandlung mit Immunsuppressiva abklären. Geeignete Screeningtests (d. h. Tuberkulinhauttest und Röntgen-Thoraxaufnahme) sollten bei allen Patienten durchgeführt werden (nationale Empfehlungen sollten befolgt werden). Es wird empfohlen, die Durchführung und Ergebnisse dieser Tests auf dem Patientenpass zu dokumentieren. Verschreibende Ärzte werden an das Risiko der falsch negativen Ergebnisse des Tuberkulinhauttests, insbesondere bei schwer erkrankten oder immunsupprimierten Patienten, erinnert.

Wird eine aktive Tuberkulose diagnostiziert, darf die Behandlung mit Kromea nicht eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.3).

In allen nachstehend beschriebenen Situationen sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Kromea-Therapie sehr sorgfältig abgewogen werden.

Bei Verdacht auf latente Tuberkulose sollte ein in der Tuberkulosebehandlung erfahrener Arzt aufgesucht werden.

Wird eine latente Tuberkulose diagnostiziert, muss vor der ersten Gabe von Kromea eine geeignete Tuberkuloseprophylaxe entsprechend den nationalen Empfehlungen begonnen werden.

Eine Tuberkuloseprophylaxe vor Beginn der Behandlung mit Kromea sollte ebenfalls bei Patienten erwogen werden, bei denen trotz negativem Tuberkulostest mehrere oder signifikante Risikofaktoren für Tuberkulose gegeben sind und bei Patienten mit anamnestisch bekannter latenter oder aktiver Tuberkulose, wenn unklar ist, ob eine adäquate Behandlung durchgeführt wurde.

Trotz Tuberkuloseprophylaxe sind Fälle von Tuberkulosereaktivierung bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, aufgetreten. Einige Patienten, die zuvor erfolgreich gegen aktive Tuberkulose behandelt worden waren, entwickelten unter der Behandlung mit Adalimumab erneut eine Tuberkulose.

Die Patienten sind anzuweisen, ärztlichen Rat einzuholen, falls es während oder nach der Behandlung mit Kromea zu klinischen Anzeichen/Symptomen kommt, die auf eine Tuberkuloseinfektion hinweisen (z. B. anhaltender Husten, Kräfteschwund/Gewichtsverlust, leicht erhöhte Körpertemperatur, Teilnahmslosigkeit).

Andere opportunistische Infektionen

Opportunistische Infektionen, einschließlich invasiver Pilzinfektionen, wurden bei Patienten beobachtet, die Adalimumab erhielten. Diese Infektionen wurden nicht lückenlos bei Patienten erkannt, die TNF-Antagonisten anwendeten. Dies führte zu Verzögerungen bei der geeigneten Therapie, manchmal mit tödlichem Ausgang.

Bei Patienten, die Anzeichen oder Symptome wie z. B. Fieber, Unwohlsein, Gewichtsverlust, Schweißausbrüche, Husten, Atemnot und/oder Lungeninfiltrate oder eine andere schwere systemische Erkrankung mit oder ohne gleichzeitigem Schock entwickeln, ist eine invasive Pilzinfektion zu befürchten. Die Verabreichung von Kromea muss sofort unterbrochen werden. Bei diesen Patienten sollten die Diagnose und die Einleitung einer empirischen Antimykotikatherapie mit einem Arzt abgesprochen werden, der in der Behandlung von Patienten mit invasiven Pilzinfektionen Erfahrung hat.

Hepatitis-B-Reaktivierung

Die Reaktivierung einer Hepatitis B trat bei Patienten auf, die einen TNF-Antagonisten, einschließlich Adalimumab, erhielten und chronische Träger dieses Virus waren (d. h. HBsAg-positiv). Einige Fälle nahmen einen tödlichen Ausgang. Patienten müssen vor Beginn der Therapie mit Kromea auf eine HBV-Infektion untersucht werden. Patienten, die positiv auf eine Hepatitis-B-Infektion getestet wurden, sollten Rücksprache mit einem Arzt halten, der Fachkenntnisse zur Behandlung von Hepatitis B hat.

Träger von HBV, die eine Behandlung mit Kromea benötigen, müssen engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion sowohl während der gesamten Therapie als auch mehrere Monate nach Beendigung der Therapie überwacht werden. Es gibt keine ausreichenden Daten zur Vorbeugung einer HBV-Reaktivierung durch eine antivirale Therapie bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten behandelt werden und Träger von HBV sind. Patienten, bei denen eine HBV-

Reaktivierung auftritt, müssen Kromea absetzen, und eine effektive antivirale Therapie mit geeigneter unterstützender Behandlung muss eingeleitet werden.

Neurologische Ereignisse

TNF-Antagonisten, einschließlich Adalimumab, wurden in seltenen Fällen mit dem neuen Auftreten oder der Verstärkung der klinischen Symptomatik und/oder dem radiologischen Nachweis von demyelinisierenden Erkrankungen im zentralen Nervensystem, einschließlich Multipler Sklerose und Optikusneuritis, und demyelinisierenden Erkrankungen im peripheren Nervensystem, einschließlich Guillain-Barré-Syndrom, in Verbindung gebracht. Die Verordnung von Kromea sollte bei Patienten mit vorbestehenden oder beginnenden demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS oder des peripheren Nervensystems vom verschreibenden Arzt sorgfältig abgewogen werden. Tritt eine dieser Erkrankungen auf, sollte in Betracht gezogen werden, Kromea abzusetzen. Es besteht ein bekannter Zusammenhang zwischen einer Uveitis intermedia und demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS. Patienten mit nicht infektiöser Uveitis intermedia sollten vor der Einleitung einer Kromea-Therapie und regelmäßig während der Behandlung neurologisch untersucht werden, um vorbestehende oder beginnende demyelinisierende Erkrankungen des ZNS zu erfassen.

Allergische Reaktionen

In klinischen Studien waren schwerwiegende allergische Reaktionen in Verbindung mit Adalimumab selten. Nicht schwerwiegende allergische Reaktionen im Zusammenhang mit Adalimumab wurden in klinischen Studien gelegentlich beobachtet. Es gibt Berichte zum Auftreten von schwerwiegenden allergischen Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, nach Verabreichung von Adalimumab. Falls eine anaphylaktische Reaktion oder andere schwerwiegende allergische Reaktionen auftreten, sollte Kromea sofort abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Immunsuppression

In einer Studie mit 64 Patienten mit rheumatoider Arthritis, die mit Adalimumab behandelt wurden, ergab sich kein Beleg für eine Abschwächung der Überempfindlichkeitsreaktion vom verzögerten Typ, für eine Abnahme der Immunglobulinkonzentration oder für Veränderungen der Zahl von Effektor-T-, B-, NK-Zellen, Monozyten/Makrophagen und neutrophilen Granulozyten.

Maligne und lymphoproliferative Erkrankungen

Innerhalb kontrollierter Phasen von klinischen Studien wurden bei Patienten unter TNF-Antagonisten im Vergleich zu Kontrollpatienten mehr Fälle von malignen Erkrankungen, einschließlich Lymphome, beobachtet. Allerdings war das Auftreten selten. In der Phase nach Markteinführung wurden Fälle von Leukämie bei Patienten, die mit einem TNF-Antagonisten behandelt wurden, berichtet. Die Risikoeinschätzung wird dadurch erschwert, dass bei Patienten mit langjährig bestehender rheumatoider Arthritis und hochaktiver entzündlicher Erkrankung ein erhöhtes Grundrisiko für Lymphome und Leukämie besteht. Nach dem derzeitigen Kenntnisstand kann ein mögliches Risiko für die Entwicklung von Lymphomen, Leukämie und anderen malignen Erkrankungen bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten behandelt werden, nicht ausgeschlossen werden.

Bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen (bis 22 Jahre), die mit TNF-Antagonisten (einschließlich Adalimumab in der Phase nach der Markteinführung) behandelt wurden (Therapieeinleitung $\leq$ 18 Jahre), wurden maligne Erkrankungen, von denen einige tödlich waren, berichtet. Annähernd die Hälfte der Fälle waren Lymphome. Die anderen Fälle stellten eine Vielfalt verschiedener maligner Erkrankungen dar und umfassten auch seltene maligne Erkrankungen, die üblicherweise mit Immunsuppression in Verbindung gebracht werden. Bei Kindern und Jugendlichen kann unter der Behandlung mit TNF-Antagonisten ein Risiko für die Entwicklung maligner Erkrankungen nicht ausgeschlossen werden.

Nach Markteinführung wurden bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, seltene Fälle von hepatosplenalen T-Zell-Lymphomen beobachtet. Diese seltene Form eines T-Zell-Lymphoms hat einen sehr aggressiven Krankheitsverlauf und führt in der Regel zum Tode. Einige der hepatosplenalen T-Zell-Lymphome sind bei jungen Erwachsenen aufgetreten, die Adalimumab in Kombination mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin zur Behandlung einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung erhielten. Ein mögliches Risiko von Adalimumab in Kombination mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin sollte sorgfältig geprüft werden. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei Patienten, die mit Kromea behandelt werden, ein Risiko für die Entwicklung eines hepatosplenalen T-Zell-Lymphoms besteht (siehe Abschnitt 4.8).

Es wurden keine Studien durchgeführt, in die Patienten mit einer malignen Erkrankung in der Vorgeschichte eingeschlossen wurden oder in denen die Adalimumab-Behandlung bei Patienten fortgesetzt wurde, nachdem sich eine maligne Erkrankung entwickelte. Daher sollte zusätzliche Vorsicht bei der Behandlung dieser Patienten mit Kromea angewandt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Alle Patienten, insbesondere Patienten mit einer intensiven immunsuppressiven Therapie in der Vorgeschichte oder Psoriasispatienten, die zuvor eine PUVA-Therapie erhalten haben, sollten vor und während der Behandlung mit Kromea auf das Vorliegen von nicht melanomartigen Hauttumoren untersucht werden. Ebenso wurde das Auftreten von Melanomen und Merkelzellkarzinomen bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten, einschließlich Adalimumab, behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

In einer exploratorischen klinischen Studie zur Evaluierung der Anwendung eines anderen TNF-Antagonisten, Infliximab, bei Patienten mit mäßiger bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) wurden bei mit Infliximab behandelten Patienten im Vergleich zu Kontrollpatienten mehr maligne Erkrankungen, meistens der Lunge oder des Kopfes und Halses, berichtet. Alle Patienten waren in der Vorgeschichte starke Raucher. Daher müssen TNF-Antagonisten bei COPD-Patienten mit Vorsicht angewendet werden, ebenso bei Patienten mit erhöhtem Risiko für maligne Erkrankungen als Folge starken Rauchens.

Nach der aktuellen Datenlage ist nicht bekannt, ob eine Adalimumab-Behandlung das Risiko für die Entwicklung von Dysplasien oder kolorektalen Karzinomen beeinflusst. Alle Patienten mit Colitis ulcerosa, die ein erhöhtes Risiko für Dysplasien oder kolorektales Karzinom haben (z. B. Patienten mit lange bestehender Colitis ulcerosa oder primär sklerosierender Cholangitis), oder die eine Vorgeschichte für Dysplasie oder kolorektales Karzinom hatten, sollten vor der Therapie und während des Krankheitsverlaufs in regelmäßigen Intervallen auf Dysplasien untersucht werden. Die Untersuchung sollte Koloskopie und Biopsien entsprechend der nationalen Empfehlungen umfassen.

Hämatologische Reaktionen

Im Zusammenhang mit TNF-Antagonisten wurde in seltenen Fällen über das Auftreten von Panzytopenie, einschließlich aplastischer Anämie, berichtet. Unerwünschte Ereignisse des blutbildenden Systems, einschließlich medizinisch signifikanter Zytopenie (z. B. Thrombozytopenie, Leukopenie), wurden unter Adalimumab berichtet. Alle Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass sie sofort einen Arzt aufsuchen sollten, wenn sie unter der Kromea-Therapie Anzeichen und Symptome entwickeln, die auf eine Blutdyskrasie hindeuten (z. B. anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blutung, Blässe). Bei Patienten mit bestätigten signifikanten hämatologischen Abnormalitäten sollte eine Unterbrechung der Kromea-Therapie in Betracht gezogen werden.

Impfungen

Vergleichbare Antikörperantworten auf einen 23-valenten Standardpneumokokkenimpfstoff und einen trivalenten Influenzaimpfstoff wurden in einer Studie bei 226 Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis, die mit Adalimumab oder Placebo behandelt wurden, beobachtet. Es

liegen keine Daten vor über eine sekundäre Infektionsübertragung durch Lebendimpfstoffe bei Patienten, die Adalimumab erhielten.

Bei pädiatrischen Patienten wird empfohlen, nach Möglichkeit vor Therapiebeginn mit Adalimumab alle Immunisierungen in Übereinstimmung mit den gegenwärtigen Richtlinien auf den aktuellen Stand zu bringen.

Patienten können gleichzeitig zur Adalimumab-Therapie Impfungen erhalten, mit Ausnahme von Lebendimpfstoffen. Es wird empfohlen, Säuglinge, die *in utero* Adalimumab ausgesetzt waren, nicht vor Ablauf von 5 Monaten nach der letzten Gabe von Adalimumab bei der Mutter während der Schwangerschaft mit Lebendimpfstoffen (z. B. BCG-Vakzine) zu impfen.

Dekompensierte Herzinsuffizienz

In einer klinischen Studie mit einem anderen TNF-Antagonisten wurden eine Verschlechterung einer dekompensierten Herzinsuffizienz sowie eine Erhöhung der damit einhergehenden Mortalität beobachtet. Bei mit Adalimumab behandelten Patienten wurden ebenfalls Fälle einer Verschlechterung einer dekompensierten Herzinsuffizienz berichtet. Kromea sollte bei Patienten mit leichter Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse I/II) mit Vorsicht eingesetzt werden. Kromea darf nicht bei mäßiger bis schwerer Herzinsuffizienz angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Die Behandlung mit Kromea muss bei Patienten, die neue oder sich verschlechternde Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz entwickeln, abgesetzt werden.

Autoimmunprozesse

Die Behandlung mit Kromea kann zur Bildung von Autoantikörpern führen. Der Einfluss einer Langzeitbehandlung mit Adalimumab auf die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen ist nicht bekannt. Entwickelt ein Patient nach der Behandlung mit Kromea Symptome, die auf ein lupusähnliches Syndrom hindeuten und wird positiv auf Antikörper gegen doppelsträngige DNA getestet, darf die Behandlung mit Kromea nicht weitergeführt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Gleichzeitige Anwendung von biologischen DMARDs oder TNF-Antagonisten

In klinischen Studien wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Anakinra und einem anderen TNF-Antagonisten, Etanercept, schwere Infektionen beobachtet, während die Kombinationstherapie im Vergleich zur Etanercept-Monotherapie keinen zusätzlichen klinischen Nutzen aufwies. Aufgrund der Art der unerwünschten Ereignisse, die unter der Kombinationstherapie mit Etanercept und Anakinra beobachtet wurden, könnten ähnliche Toxizitäten auch aus der Kombination von Anakinra und anderen TNF-Antagonisten resultieren. Daher wird die Kombination von Adalimumab und Anakinra nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Adalimumab mit anderen biologischen DMARDs (z. B. Anakinra und Abatacept) oder anderen TNF-Antagonisten wird aufgrund des möglichen erhöhten Infektionsrisikos und anderer möglicher pharmakologischer Interaktionen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Operationen

Es liegen begrenzte Erfahrungen hinsichtlich der Sicherheit von Adalimumab im Rahmen von operativen Eingriffen vor. Bei der Planung von operativen Eingriffen sollte die lange Halbwertszeit von Adalimumab berücksichtigt werden. Patienten, die während der Therapie mit Kromea operiert werden, sollten im Hinblick auf Infektionen engmaschig überwacht und geeignete Maßnahmen ergriffen werden. Es liegen begrenzte Erfahrungen hinsichtlich der Sicherheit von Adalimumab im Rahmen von Gelenkersatzoperationen vor.

Dünndarmstenose

Ein unzureichendes Ansprechen auf die Behandlung bei Morbus Crohn kann ein Hinweis für eine fibrotische Stenose sein, die gegebenenfalls chirurgisch behandelt werden sollte. Nach den verfügbaren Daten scheint Adalimumab eine Stenose weder zu verschlimmern noch zu verursachen.

Ältere Patienten

Die Häufigkeit von schweren Infektionen war bei mit Adalimumab behandelten Patienten über 65 Jahren höher (3,7 %) als bei solchen unter 65 Jahren (1,5 %). Einige nahmen einen tödlichen Verlauf. Bei der Behandlung älterer Patienten sollte auf das Risiko von Infektionen besonders geachtet werden.

Kinder und Jugendliche

Zu Impfungen siehe oben.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,8 ml Dosis, das heißt, es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Adalimumab wurde bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis und Psoriasis-Arthritis sowohl als Monotherapie als auch in der Kombination mit Methotrexat untersucht. Die Bildung von Antikörpern war bei gleichzeitiger Anwendung von Adalimumab und Methotrexat niedriger als unter Monotherapie. Die Anwendung von Adalimumab ohne Methotrexat führte zu einer gesteigerten Bildung von Antikörpern, einer erhöhten *Clearance* und einer verminderten Wirksamkeit von Adalimumab (siehe Abschnitt 5.1).

Die Kombination von Kromea und Anakinra wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 „Gleichzeitige Anwendung von biologischen DMARDs oder TNF-Antagonisten“).

Die Kombination von Kromea und Abatacept wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 „Gleichzeitige Anwendung von biologischen DMARDs oder TNF-Antagonisten“).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten zur Vermeidung einer Schwangerschaft geeignete Empfängnisverhütungsmethoden in Erwägung ziehen und diese für mindestens fünf Monate nach der letzten Gabe von Kromea fortführen.

Schwangerschaft

Die Auswertung einer großen Anzahl (etwa 2.100) prospektiv erfasster Schwangerschaften mit Exposition gegenüber Adalimumab und mit Lebendgeburten mit bekanntem Ausgang deutete nicht auf eine erhöhte Rate von Missbildungen bei Neugeborenen hin. Bei über 1.500 dieser Schwangerschaften fand die Exposition während des ersten Trimesters statt.

Folgende Probanden wurden in eine prospektive Kohortenstudie eingeschlossen: 257 Frauen mit rheumatoider Arthritis (RA) oder Morbus Crohn (MC), die mindestens während des ersten Trimesters mit Adalimumab behandelt wurden, sowie 120 Frauen mit RA oder MC, die nicht mit Adalimumab behandelt wurden. Der primäre Endpunkt war die Prävalenz schwerwiegender Geburtsfehler. Der Anteil an Schwangerschaften mit mindestens einem lebend geborenen Kind, das einen schwerwiegenden Geburtsfehler hatte, betrug 6/69 (8,7 %) bei mit Adalimumab behandelten Patientinnen mit RA, 5/74 (6,8 %) bei unbehandelten Frauen mit RA (nicht bereinigte OR 1,31, 95 % CI 0,38 – 4,52); 16/152 (10,5 %) bei mit Adalimumab behandelten Patientinnen mit MC und 3/32 (9,4 %) bei unbehandelten Frauen mit MC (nicht bereinigte OR 1,14, 95 % CI 0,31 – 4,16). Die bereinigte OR (die Unterschiede bei Baseline miteinbezieht) betrug für RA und MC zusammen insgesamt 1,10 (95 % CI: 0,45 – 2,73). Es gab keine eindeutigen Unterschiede zwischen den mit Adalimumab behandelten und den nicht mit Adalimumab behandelten Frauen im Hinblick auf die sekundären Endpunkte Spontanaborte, geringfügige Geburtsfehler, Frühgeburten, Geburtsgröße und schwerwiegende oder opportunistische Infektionen. Es wurden keine Totgeburten oder maligne Erkrankungen berichtet. Die Auswertung der Daten kann durch die methodologischen Einschränkungen der Registerstudie beeinflusst sein, darunter eine kleine Fallzahl und ein nicht randomisiertes Design.

Eine Studie zur Entwicklungstoxizität an Affen ergab keine Hinweise auf eine maternale Toxizität, Embryotoxizität oder Teratogenität. Präklinische Daten zur postnatalen Toxizität von Adalimumab liegen nicht vor (siehe Abschnitt 5.3).

Bei Anwendung von Adalimumab während der Schwangerschaft könnten wegen der TNF- α -Hemmung die normalen Immunreaktionen des Neugeborenen beeinflusst werden. Adalimumab sollte während einer Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist.

Wenn Mütter während der Schwangerschaft mit Adalimumab behandelt wurden, gelangt Adalimumab möglicherweise über die Plazenta in das Serum von Säuglingen. Infolgedessen haben diese Säuglinge eventuell ein erhöhtes Risiko für Infektionen. Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen (z. B. BCG-Vakzine) an Säuglinge, die *in utero* Adalimumab ausgesetzt waren, ist für 5 Monate nach der letzten Gabe von Adalimumab bei der Mutter während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit

Eingeschränkte Informationen aus der veröffentlichten Literatur lassen darauf schließen, dass Adalimumab in sehr geringer Konzentration (zwischen 0,1 – 1 % des Serumspiegels der Mutter) in die Muttermilch übergeht. Bei oraler Anwendung durchlaufen Proteine des Typs Immunglobulin G eine intestinale Proteolyse und weisen eine schlechte Bioverfügbarkeit auf. Es werden keine Auswirkungen auf die gestillten Neugeborenen/Säuglinge erwartet. Folglich kann Kromeya während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Präklinische Daten zu Auswirkungen von Adalimumab auf die Fertilität liegen nicht vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Kromeya kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Es können nach Verabreichung von Kromeya Schwindel und eine Beeinträchtigung des Sehvermögens auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Klinische Studien an Patienten mit Hidradenitis suppurativa wurden in diesen Abschnitt ausschließlich aus Gründen der öffentlichen Gesundheit aufgenommen. Beachten Sie bitte dennoch, dass Kromeya weder für die Behandlung mit Hidradenitis suppurativa vorgesehen noch zugelassen ist.

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Adalimumab wurde bei 9.506 Patienten in kontrollierten Zulassungsstudien und offenen Erweiterungsstudien über einen Zeitraum von bis zu 60 Monaten oder länger untersucht. Diese Studien umfassten Patienten mit kurz und langfristig bestehender rheumatoider Arthritis, mit juveniler idiopathischer Arthritis (polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis und Enthesitis-assoziiierter Arthritis) sowie Patienten mit axialer Spondyloarthritis (ankylosierender Spondylitis und axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS), mit Psoriasis-Arthritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Psoriasis, Hidradenitis suppurativa oder Uveitis. Die pivotalen kontrollierten Studien umfassten 6.089 mit Adalimumab behandelte Patienten und 3.801 Patienten, die während der kontrollierten Studienphase Placebo oder eine aktive Vergleichssubstanz erhielten.

Der Anteil der Patienten, die die Behandlung während der doppelblinden, kontrollierten Phase der pivotalen Studien aufgrund unerwünschter Ereignisse abbrachen, betrug 5,9 % in der Adalimumab-Gruppe und 5,4 % in der Kontrollgruppe.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Infektionen (wie z. B. Nasopharyngitis, Infektion im oberen Respirationstrakt und Sinusitis), Reaktionen an der Injektionsstelle (Erytheme, Juckreiz, Hämorrhagien, Schmerzen oder Schwellungen), Kopfschmerzen und muskuloskelettale Schmerzen.

Es wurden für Adalimumab schwerwiegende Nebenwirkungen berichtet. TNF-Antagonisten, wie z. B. Adalimumab, beeinflussen das Immunsystem, und ihre Anwendung kann die körpereigene Abwehr gegen Infektionen und Krebs beeinflussen.

Tödlich verlaufende und lebensbedrohende Infektionen (einschließlich Sepsis, opportunistischer Infektionen und TB), HBV-Reaktivierung und verschiedene maligne Erkrankungen (einschließlich Leukämie, Lymphome und HSTCL) sind auch unter der Anwendung von Adalimumab berichtet worden.

Schwerwiegende hämatologische, neurologische und Autoimmunreaktionen sind ebenfalls berichtet worden. Diese umfassen seltene Berichte zu Panzytopenie, aplastischer Anämie, zentralen und peripheren Demyelinisierungen und Berichte zu Lupus, lupusähnlichen Zuständen und Stevens-Johnson-Syndrom.

Kinder und Jugendliche

Im Allgemeinen waren die bei pädiatrischen Patienten beobachteten unerwünschten Ereignisse bezüglich Häufigkeit und Art ähnlich denjenigen, die bei erwachsenen Patienten beobachtet wurden.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Auflistung von Nebenwirkungen basiert auf der Erfahrung aus klinischen Studien und auf der Erfahrung nach der Markteinführung und ist in der Tabelle 6 nach Systemorganklasse und Häufigkeit dargestellt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Es wurde die größte bei den verschiedenen Indikationen beobachtete Häufigkeit berücksichtigt. Ein Asterisk (*) weist in der Spalte „Systemorganklasse“ (SOC) darauf hin, ob in anderen Abschnitten (4.3, 4.4 und 4.8) weitere Informationen zu finden sind.

Tabelle 6
Unerwünschte Wirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen*	Sehr häufig	Infektionen des Respirationstraktes (einschließlich des unteren und oberen Respirationstraktes, Pneumonie, Sinusitis, Pharyngitis, Nasopharyngitis und virale Herpespneumonie)
	Häufig	systemische Infektionen (einschließlich Sepsis, Candidiasis und Influenza), intestinale Infektionen (einschließlich viraler Gastroenteritis), Haut- und Weichteilinfektionen (einschließlich Paronychie, Zellgewebsentzündung, Impetigo, nekrotisierender Fasciitis und Herpes zoster), Ohrinfektionen, Mundinfektionen (einschließlich Herpes simplex, Mundherpes und Zahninfektionen), Genitaltraktinfektionen (einschließlich vulvovaginaler Pilzinfektion), Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis), Pilzinfektionen, Gelenkinfektionen
	Gelegentlich	neurologische Infektionen (einschließlich viraler Meningitis), opportunistische Infektionen und Tuberkulose (einschließlich Kokzidioidomykose, Histoplasmose und komplexe Infektion durch <i>Mycobacterium avium</i>), bakterielle Infektionen, Augeninfektionen, Divertikulitis ¹⁾
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)*	Häufig	Hautkrebs außer Melanom (einschließlich Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom), gutartiges Neoplasma
	Gelegentlich	Lymphom**, solide Organumoren (einschließlich Brustkrebs, Lungentumor und Schilddrüsentumor), Melanom**

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
	Selten	Leukämie ¹⁾
	Nicht bekannt	hepatosplenaes T-Zell-Lymphom ¹⁾ , Merkelzellkarzinom (neuroendokrines Karzinom der Haut) ¹⁾
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*	Sehr häufig	Leukopenie (einschließlich Neutropenie und Agranulozytose), Anämie
	Häufig	Leukozytose, Thrombozytopenie
	Selten	Panzytopenie
	Nicht bekannt	idiopathische thrombozytopenische Purpura
Erkrankungen des Immunsystems*	Häufig	Überempfindlichkeit, Allergien (einschließlich durch Jahreszeiten bedingte Allergie)
	Gelegentlich	Sarkoidose ¹⁾ , Vaskulitis
	Selten	Anaphylaxie ¹⁾
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	erhöhte Blutfettwerte
	Häufig	Hypokaliämie, erhöhte Harnsäurewerte, abweichende Natriumwerte im Blut, Hypokalzämie, Hyperglykämie, Hypophosphatämie, Dehydratation
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Stimmungsschwankungen (einschließlich Depression), Ängstlichkeit, Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems*	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Parästhesien (einschließlich Hypästhesie), Migräne, Nervenzusammenstoß
	Gelegentlich	Zerebrovaskuläre Zwischenfälle ¹⁾ ,

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
		Tremor, Neuropathie
	Selten	Multiple Sklerose, demyelinisierende Erkrankungen (z. B. Optikusneuritis, Guillain-Barré-Syndrom) ¹⁾
Augenerkrankungen	Häufig	eingeschränktes Sehvermögen, Konjunktivitis, Blepharitis, Anschwellen des Auges
	Gelegentlich	Doppeltsehen
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths	Häufig	Schwindel
	Gelegentlich	Taubheit, Tinnitus
Herzerkrankungen*	Häufig	Tachykardie
	Gelegentlich	Myokardinfarkt ¹⁾ , Arrhythmie, dekompensierte Herzinsuffizienz
	Selten	Herzstillstand
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypertonie, Hitzegefühl, Hämatom
	Gelegentlich	Aortenaneurysma, arterieller Gefäßverschluss, Thrombophlebitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums*	Häufig	Asthma, Dyspnoe, Husten
	Gelegentlich	Lungenembolie ¹⁾ , interstitielle Lungenerkrankung, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, Pneumonitis, Pleuraerguss ¹⁾
	Selten	Lungenfibrose ¹⁾

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Sehr häufig	Abdominalschmerzen, Übelkeit und Erbrechen
	Häufig	Blutungen im Gastrointestinaltrakt, Dyspepsie, gastroösophageale Refluxkrankheit, Sicca-Syndrom
	Gelegentlich	Pankreatitis, Dysphagie, Gesichtssödeme
	Selten	Darmwandperforation ¹⁾
Leber- und Gallenerkrankungen*	Sehr häufig	Erhöhung der Leberenzyme
	Gelegentlich	Cholecystitis und Cholelithiasis, Fettleber, erhöhte Bilirubinwerte/bilirubin
	Selten	Hepatitis, Reaktivierung einer Hepatitis B ¹⁾ , Autoimmunhepatitis ¹⁾
	Nicht Bekannt	Leberversagen ¹⁾
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Hautausschlag (einschließlich schuppender Hautausschlag)
	Häufig	Verschlechterung oder neuer Ausbruch von Psoriasis (einschließlich palmoplantarer pustulöser Psoriasis) ¹⁾ , Urtikaria, Blutergüsse (einschließlich Purpura), Dermatitis (einschließlich Ekzem), Onychoclasia (Brechen der Nägel), Hyperhidrose, Alopezie ¹⁾ , Pruritus
	Gelegentlich	nächtliches Schwitzen, Narbenbildung
	Selten	Erythema multiforme ¹⁾ , Stevens-Johnson-Syndrom ¹⁾ , Angioödem ¹⁾ , kutane Vaskulitis ¹⁾ , lichenoidale Hautreaktion ¹⁾

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
	Nicht bekannt	Verschlechterung der Symptome einer Dermatomyositis ¹⁾
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	muskuloskelettale Schmerzen
	Häufig	Muskelkrämpfe (einschließlich Erhöhung der Blut-Kreatinphosphokinase)
	Gelegentlich	Rhabdomyolyse, systemischer Lupus erythematoses
	Selten	lupusähnliches Syndrom ¹⁾
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	eingeschränkte Nierenfunktion, Hämaturie
	Gelegentlich	Nykturie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*	Sehr häufig	Reaktion an der Injektionsstelle (einschließlich Erytheme an der Injektionsstelle)
	Häufig	Brustschmerzen, Ödeme, Fieber ¹⁾
	Nicht bekannt	Entzündung
Untersuchungen*	Häufig	Koagulations- und Blutungsstörungen (einschließlich Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit), positiver Nachweis von Autoantikörpern (einschließlich doppelsträngiger DNA-Antikörper), erhöhte Blutwerte für Lactatdehydrogenase
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig	beeinträchtigte Wundheilung

* Weitere Information findet sich in den Abschnitten 4.3, 4.4 und 4.8.

** einschließlich offener Fortsetzungsstudien

¹⁾ einschließlich Daten aus Spontanmeldungen

Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)

Das Sicherheitsprofil bei Patienten mit HS, die wöchentlich mit Adalimumab behandelt

wurden, entsprach dem bekannten Sicherheitsprofil von Adalimumab.

Uveitis

Das Sicherheitsprofil bei Patienten mit Uveitis, die alle zwei Wochen mit Adalimumab behandelt wurden, entsprach dem bekannten Sicherheitsprofil von Adalimumab.

Beschreibung von definierten Nebenwirkungen

Reaktionen an der Injektionsstelle

In den pivotalen kontrollierten Studien bei Erwachsenen und Kindern entwickelten 12,9 % der mit Adalimumab behandelten Patienten Reaktionen an der Injektionsstelle (Erytheme und/oder Juckreiz, Hämorrhagien, Schmerzen oder Schwellungen) im Vergleich zu 7,2 % der Patienten unter Placebo oder aktiver Vergleichssubstanz. Die Reaktionen an der Injektionsstelle machten im Allgemeinen kein Absetzen des Arzneimittels erforderlich.

Infektionen

In den pivotalen kontrollierten Studien bei Erwachsenen und Kindern betrug die Infektionsrate bei den mit Adalimumab behandelten Patienten 1,51 pro Patientenjahr und bei den Patienten unter Placebo und aktiver Kontrolle 1,46 pro Patientenjahr. Die Infektionen beinhalteten primär Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege und Sinusitis. Die meisten Patienten setzten die Behandlung mit Adalimumab nach Abheilen der Infektion fort.

Die Inzidenz schwerer Infektionen lag in der Adalimumab-Gruppe bei 0,04 pro Patientenjahr und in der Placebo- und aktiven Kontrollgruppe bei 0,03 pro Patientenjahr.

In kontrollierten und offenen Studien mit Adalimumab bei Erwachsenen und Kindern wurden schwerwiegende Infektionen (darunter in seltenen Fällen tödlich verlaufende Infektionen), einschließlich Fälle von Tuberkulose (darunter miliare und extrapulmonale Lokalisationen), und invasive opportunistische Infektionen (z. B. disseminierte oder extrapulmonale Histoplasmose, Blastomykose, Kokzidioidomykose, Pneumocystisinfektion, Candidiasis (Soor), Aspergillose und Listeriose) berichtet. Die meisten Fälle von Tuberkulose traten innerhalb der ersten 8 Monate nach Beginn der Therapie auf und können die Reaktivierung einer latent bestehenden Erkrankung darstellen.

Maligne und lymphoproliferative Erkrankungen

Während der Studien mit Adalimumab bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis und Enthesitis-assoziiierter Arthritis) wurden bei 249 pädiatrischen Patienten mit einer Exposition von 655,6 Patientenjahren keine malignen Erkrankungen beobachtet. Außerdem wurden bei 192 pädiatrischen Patienten mit einer Exposition von 498,1 Patientenjahren während klinischer Studien mit Adalimumab bei Kindern und Jugendlichen mit Morbus Crohn keine malignen Erkrankungen beobachtet. In einer Adalimumab-Studie zu chronischer Plaque-Psoriasis an pädiatrischen Patienten wurden bei 77 pädiatrischen Patienten mit einer Exposition von 80,0 Patientenjahren keine malignen Erkrankungen beobachtet. Während einer Studie mit Adalimumab bei pädiatrischen Patienten mit Uveitis wurden bei 60 pädiatrischen Patienten mit einer Exposition von 58,4 Patientenjahren keine malignen Erkrankungen beobachtet.

Während der kontrollierten Phasen der pivotalen klinischen Studien an Erwachsenen mit Adalimumab, die mindestens zwölf Wochen bei Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, ankylosierender Spondylitis, axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS, Psoriasis-Arthritis, Psoriasis, Hidradenitis suppurativa, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder Uveitis durchgeführt wurden, wurden maligne Erkrankungen, die

keine Lymphome oder nicht melanomartige Hauttumoren waren, beobachtet. Die Rate (95 % Konfidenzintervall) betrug 6,8 (4,4; 10,5) pro 1.000 Patientenjahre bei 5.291 mit Adalimumab behandelten Patienten gegenüber einer Rate von 6,3 (3,4; 11,8) pro 1.000 Patientenjahre bei 3.444 Kontrollpatienten (die mediane Behandlungsdauer betrug 4,0 Monate bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden und 3,8 Monate bei Patienten in der Kontrollgruppe). Die Rate (95 % Konfidenzintervall) nicht melanomartiger Hauttumoren betrug 8,8 (6,0; 13,0) pro 1.000 Patientenjahre bei den mit Adalimumab behandelten Patienten und 3,2 (1,3; 7,6) pro 1.000 Patientenjahre bei Kontrollpatienten. Bei diesen Hauttumoren traten Plattenepithelkarzinome mit einer Rate (95 % Konfidenzintervall) von 2,7 (1,4; 5,4) pro 1.000 Patientenjahre bei mit Adalimumab behandelten Patienten auf und 0,6 (0,1; 4,5) pro 1.000 Patientenjahre bei Kontrollpatienten. Die Rate (95 % Konfidenzintervall) für Lymphome betrug 0,7 (0,2; 2,7) pro 1.000 Patientenjahre bei mit Adalimumab behandelten Patienten und 0,6 (0,1; 4,5) pro 1.000 Patientenjahre bei Kontrollpatienten.

Fasst man die kontrollierten Phasen dieser Studien und die noch andauernden und abgeschlossenen offenen Fortsetzungsstudien mit einer medianen Therapiedauer von annähernd 3,3 Jahren, 6.427 eingeschlossenen Patienten und über 26.439 Patientenjahren zusammen, beträgt die beobachtete Rate maligner Erkrankungen, die keine Lymphome oder nicht melanomartige Hauttumoren waren, ungefähr 8,5 pro 1.000 Patientenjahre. Die beobachtete Rate nicht melanomartiger Hauttumoren beträgt annähernd 9,6 pro 1.000 Patientenjahre, und die beobachtete Rate für Lymphome beträgt annähernd 1,3 pro 1.000 Patientenjahre.

In der Zeit nach Markteinführung seit Januar 2003 bis Dezember 2010, vorwiegend aus Erfahrungen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, beträgt die gemeldete Rate maligner Erkrankungen annähernd 2,7 pro 1.000 Patientenjahre mit Behandlung. Für nicht melanomartige Hauttumoren und für Lymphome wurden Daten von annähernd 0,2 bzw. 0,3 pro 1.000 Patientenjahre mit Behandlung gemeldet (siehe Abschnitt 4.4).

Nach Markteinführung wurden bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, seltene Fälle von hepatosplenalen T-Zell-Lymphomen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Autoantikörper

In den Studien I – V bei rheumatoider Arthritis wurden zu mehreren Zeitpunkten Serumproben von Patienten auf Autoantikörper untersucht. Von denjenigen Patienten, die in diesen Studien bei Behandlungsbeginn negative Titer für antinukleäre Antikörper hatten, wiesen 11,9 % der mit Adalimumab behandelten Patienten und 8,1 % der Patienten unter Placebo und aktiver Kontrolle in Woche 24 positive Titer auf. Zwei von 3.441 mit Adalimumab behandelten Patienten in allen Studien bei rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis entwickelten klinische Anzeichen eines erstmalig auftretenden lupusähnlichen Syndroms. Nach Absetzen der Behandlung erholten sich die Patienten. Lupusnephritis oder zentralnervöse Symptome traten bei keinem der Patienten auf.

Hepatobiliäre Ereignisse

In den kontrollierten klinischen Phase-III-Studien zu Adalimumab bei Patienten mit rheumatoider Arthritis bzw. Psoriasis-Arthritis ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von 4 bis 104 Wochen Erhöhungen der ALT-Werte um $\geq 3 \times \text{ULN}$ (oberer Normbereich) bei 3,7 % der mit Adalimumab behandelten Patienten und bei 1,6 % der Patienten der Kontrollgruppe.

In den kontrollierten klinischen Phase-III-Studien von Adalimumab ergaben sich bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis, die zwischen 4 und 17 Jahre alt waren, und bei Patienten mit Enthesitis-assoziiierter Arthritis, die zwischen 6 und 17 Jahre alt waren, Erhöhungen der ALT-Werte um $\geq 3 \times \text{ULN}$ bei 6,1 % der mit Adalimumab behandelten

Patienten und bei 1,3 % der Patienten der Kontrollgruppe. Die meisten ALT-Erhöhen traten bei gleichzeitiger Anwendung von Methotrexat auf. In der Phase-III-Studie von Adalimumab kamen keine ALT-Erhöhen $\geq 3 \times \text{ULN}$ bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis vor, die zwischen 2 und < 4 Jahre alt waren.

In den kontrollierten klinischen Phase-III-Studien zu Adalimumab bei Patienten mit Morbus Crohn bzw. Colitis ulcerosa ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von 4 bis 52 Wochen Erhöhungen der ALT-Werte um $\geq 3 \times \text{ULN}$ bei 0,9 % der mit Adalimumab behandelten Patienten und bei 0,9 % der Patienten der Kontrollgruppe.

In der klinischen Phase-III-Studie zu Adalimumab bei Kindern und Jugendlichen mit Morbus Crohn wurden Wirksamkeit und Sicherheit von zwei körpertgewichtsadaptierten remissionserhaltenden Therapien nach erfolgter körpertgewichtsadaptierter Induktionstherapie über 52 Behandlungswochen untersucht. Es ergaben sich Erhöhungen der ALT-Werte $\geq 3 \times \text{ULN}$ bei 2,6 % (5 von 192) der Patienten. 4 der Patienten erhielten zu Therapiebeginn begleitend Immunsuppressiva.

In den kontrollierten klinischen Phase-III-Studien zu Adalimumab bei Patienten mit Plaque-Psoriasis ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von 12 bis 24 Wochen Erhöhungen der ALT-Werte um $\geq 3 \times \text{ULN}$ bei 1,8 % der mit Adalimumab behandelten Patienten und bei 1,8 % der Patienten der Kontrollgruppe.

In der Phase-III-Studie von Adalimumab bei pädiatrischen Patienten mit Plaque-Psoriasis kam es zu keinen ALT-Erhöhen $\geq 3 \times \text{ULN}$.

In kontrollierten Studien zu Adalimumab (Anfangsdosen von 160 mg in Woche 0 und 80 mg in Woche 2, gefolgt von 40 mg wöchentlich ab Woche 4) bei Patienten mit Hidradenitis suppurativa ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von 12 bis 16 Wochen ALT-Erhöhen um $\geq 3 \times \text{ULN}$ bei 0,3 % der mit Adalimumab behandelten Patienten und bei 0,6 % der Patienten der Kontrollgruppe.

In kontrollierten Studien zu Adalimumab (Anfangsdosen von 80 mg in Woche 0, gefolgt von 40 mg alle zwei Wochen ab Woche 1) bei erwachsenen Patienten mit Uveitis ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von bis zu 80 Wochen mit einer Behandlungszeit im Median von 166,5 Tagen bei den mit Adalimumab behandelten Patienten bzw. 105,0 Tagen bei den Patienten der Kontrollgruppe ALT-Erhöhen um $\geq 3 \times \text{ULN}$ bei 2,4 % der mit Adalimumab behandelten Patienten und bei 2,4 % der Kontrollgruppe.

In den klinischen Studien aller Indikationen waren Patienten mit erhöhter ALT asymptomatisch, und in den meisten Fällen waren die Erhöhungen vorübergehend und gingen bei fortgesetzter Behandlung zurück. Jedoch gab es nach der Markteinführung auch Berichte über Lebersversagen sowie über weniger schwere Leberfunktionsstörungen, die zu Lebersversagen führen können, wie z. B. Hepatitis, einschließlich Autoimmunhepatitis, bei Patienten, die Adalimumab erhielten.

Kombinationstherapie mit Azathioprin/6-Mercaptopurin

In den Studien mit erwachsenen Morbus-Crohn-Patienten war bei Kombination von Adalimumab mit Azathioprin/6-Mercaptopurin die Inzidenz maligner und schwerwiegender infektiöser Nebenwirkungen im Vergleich zur Adalimumab-Monotherapie höher.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Während der klinischen Studien wurde keine dosisbegrenzende Toxizität beobachtet. Die höchste untersuchte Dosierung lag bei intravenösen Mehrfachdosen von 10 mg/kg. Dies ist ungefähr 15-mal höher als die empfohlene Dosis.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Tumornekrosefaktor-alpha(TNF-alpha)-Inhibitoren, ATC-Code: L04AB04

Kromeya ist ein Biosimilar-Arzneimittel. Weitere Informationen sind auf der Website der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) abrufbar: <http://www.ema.europa.eu>.

Wirkmechanismus

Adalimumab bindet spezifisch an TNF und neutralisiert dessen biologische Funktion, indem es die Interaktion mit den zellständigen p55- und p75-TNF-Rezeptoren blockiert.

Adalimumab beeinflusst weiterhin biologische Reaktionen, die durch TNF ausgelöst oder gesteuert werden, einschließlich der Veränderungen der Konzentrationen von für die Leukozytenmigration verantwortlichen Adhäsionsmolekülen (ELAM-1, VCAM-1 und ICAM-1 mit einem IC₅₀ von 0,1 – 0,2 nM).

Pharmakodynamische Wirkungen

Nach Behandlung mit Adalimumab wurde bei Patienten mit rheumatoider Arthritis eine im Vergleich zu den Ausgangswerten rasche Konzentrationsabnahme der Akute-Phase-Entzündungsparameter (C-reaktives Protein (CRP) und Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)) und der Serumzytokine (IL-6) beobachtet. Die Serumspiegel von Matrixmetalloproteinasen (MMP-1 und MMP-3), die die für die Knorpelzerstörung verantwortliche Gewebsumwandlung hervorrufen, waren nach der Verabreichung von Adalimumab ebenfalls vermindert. Bei mit Adalimumab behandelten Patienten besserte sich im Allgemeinen die mit einer chronischen Entzündung einhergehende Veränderung der Blutwerte.

Ein schneller Rückgang der CRP-Werte wurde auch bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa nach Behandlung mit Adalimumab beobachtet. Bei Morbus-Crohn-Patienten wurde die Zahl der Zellen, die Entzündungsmarker im Kolon exprimieren, reduziert (einschließlich einer signifikanten Reduzierung der TNF-Expression). Endoskopiestudien an intestinaler Mukosa zeigten, dass die Mukosa bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, abheilte.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Rheumatoide Arthritis

Im Rahmen aller klinischen Studien bei rheumatoider Arthritis wurde Adalimumab bei mehr als 3.000 Patienten untersucht. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Adalimumab wurden in fünf randomisierten, doppelblinden und gut kontrollierten Studien untersucht. Einige Patienten wurden über einen Zeitraum von bis zu 120 Monaten behandelt.

In der RA-Studie I wurden 271 Patienten mit mäßiger bis schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis untersucht. Die Patienten waren ≥ 18 Jahre alt, die Behandlung mit mindestens einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum war fehlgeschlagen, Methotrexat in Dosen von 12,5 bis 25 mg (10 mg bei Methotrexat-Intoleranz) pro Woche zeigte eine unzureichende Wirkung, und die Methotrexat-Dosis lag gleichbleibend bei 10 bis 25 mg pro Woche. Während eines Zeitraums von 24 Wochen wurden jede zweite Woche Dosen von 20, 40 oder 80 mg Adalimumab oder Placebo verabreicht.

An der RA-Studie II nahmen 544 Patienten mit mäßiger bis schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis teil. Die Patienten waren ≥ 18 Jahre alt, und die Behandlung mit mindestens einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum war fehlgeschlagen. Adalimumab wurde über 26 Wochen als subkutane Injektion in Dosen von 20 mg oder 40 mg jede zweite Woche mit Placeboinjektion in den dazwischen liegenden Wochen oder in Dosen von 20 mg oder 40 mg wöchentlich verabreicht; Placebo wurde während desselben Zeitraums wöchentlich verabreicht. Andere krankheitsmodifizierende Antirheumatika waren nicht erlaubt.

Die RA-Studie III wurde bei 619 Patienten mit mäßiger bis schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis durchgeführt, die ≥ 18 Jahre alt waren und die ein unzureichendes Ansprechen auf Methotrexat in Dosen von 12,5 bis 25 mg pro Woche oder eine Unverträglichkeit gegenüber 10 mg Methotrexat pro Woche aufwiesen. Es gab in dieser Studie drei Behandlungsgruppen. Die erste Gruppe erhielt über einen Zeitraum von 52 Wochen wöchentlich eine Placeboinjektion. Die zweite Gruppe wurde 52 Wochen lang mit wöchentlich 20 mg Adalimumab behandelt. Die dritte Gruppe erhielt jede zweite Woche 40 mg Adalimumab mit Placeboinjektionen in den dazwischen liegenden Wochen. Nach Abschluss der ersten 52 Wochen wurden 457 Patienten in eine offene Fortsetzungsphase überführt und erhielten bis zu 10 Jahre lang jede zweite Woche 40 mg Adalimumab/MTX.

In der RA-Studie IV wurde die Sicherheit bei 636 Patienten mit mäßiger bis schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis untersucht. Die Patienten waren ≥ 18 Jahre alt und wiesen keine vorherige Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika auf oder durften ihre bestehende antirheumatische Therapie beibehalten, vorausgesetzt, die Therapie war seit mindestens 28 Tagen unverändert. Diese Therapien schließen Methotrexat, Leflunomid, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin und/oder Goldsalze ein. Nach Randomisierung erhielten die Patienten über einen Zeitraum von 24 Wochen jede zweite Woche 40 mg Adalimumab oder Placebo.

In die RA-Studie V wurden 799 erwachsene Methotrexat-naive Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver früher rheumatoider Arthritis (mittlere Erkrankungsdauer weniger als 9 Monate) eingeschlossen. Diese Studie untersuchte die Wirksamkeit von 40 mg Adalimumab jede zweite Woche in Kombination mit Methotrexat, von 40 mg Adalimumab jede zweite Woche als Monotherapie und von Methotrexat als Monotherapie im Hinblick auf die Verringerung der klinischen Anzeichen und Symptome sowie des Fortschreitens der Gelenkschädigung bei rheumatoider Arthritis über einen Zeitraum von 104 Wochen. Nach Abschluss der ersten 104 Wochen wurden 497 Patienten in eine bis zu 10-jährige offene Fortsetzungsphase überführt, in der sie alle zwei Wochen 40 mg Adalimumab erhielten.

Der primäre Endpunkt der RA-Studien I, II und III und der sekundäre Endpunkt der RA-Studie IV war der Prozentsatz derjenigen Patienten, die nach 24 bzw. 26 Wochen die ACR-20-Ansprechraten erreichten. Der primäre Endpunkt in der RA-Studie V war der prozentuale Anteil derjenigen Patienten, die nach 52 Wochen ein ACR-50-Ansprechen erreichten. Ein weiterer primärer Endpunkt in den RA-Studien III und V war die Verzögerung des Fortschreitens der Krankheit (ermittelt durch Röntgenergebnisse). In der RA-Studie III wurde darüber hinaus die Veränderung der Lebensqualität als primärer Endpunkt erfasst.

ACR-Ansprechraten

Der prozentuale Anteil der mit Adalimumab behandelten Patienten, die ACR-20-, ACR-50- oder ACR-70-Ansprechraten erreichten, war in den RA-Studien I, II und III vergleichbar. Die Behandlungsergebnisse mit 40 mg jede zweite Woche sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7
ACR-Ansprechraten in placebokontrollierten Studien
(prozentualer Anteil der Patienten)

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

^a RA-Studie I nach 24 Wochen, RA-Studie II nach 26 Wochen und RA-Studie III nach 24 und 52 Wochen

^b 40 mg Adalimumab jede zweite Woche

^c MTX = Methotrexat

**p < 0,01; Adalimumab *versus* Placebo

In den RA-Studien I – IV wurde im Vergleich zu Placebo nach 24 bzw. 26 Wochen eine Verbesserung aller individuellen ACR-Ansprechkriterien festgestellt (Anzahl der druckschmerzempfindlichen und geschwollenen Gelenke, Einstufung der Krankheitsaktivität und des Schmerzes durch Arzt und Patienten, Ausmaß der körperlichen Funktionseinschränkung (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ) und CRP-Werte (mg/dl)). In der RA-Studie III hielt diese Verbesserung bis zur Woche 52 an.

In der offenen Fortsetzungsphase der RA-Studie III blieb bei den meisten Patienten, die ein ACR-Ansprechen zeigten, dieses über eine Nachbeobachtung von bis zu 10 Jahren erhalten. Von 207 Patienten, die zu Adalimumab 40 mg alle 2 Wochen randomisiert wurden, erhielten 114 Patienten eine Dauertherapie von 40 mg Adalimumab jede zweite Woche über 5 Jahre. Von diesen hatten 86 Patienten (75,4 %) ein ACR-20-Ansprechen; 72 Patienten (63,2 %) ein ACR-50-Ansprechen und 41 Patienten (36 %) ein ACR-70-Ansprechen. Von 20 Patienten wurden 81 Patienten 10 Jahre lang mit 40 mg Adalimumab jede zweite Woche weiterbehandelt. Von diesen hatten 64 Patienten (79,0 %) ein ACR-20-Ansprechen; 56 Patienten (69,1 %) ein ACR-50-Ansprechen und 43 Patienten (53,1 %) ein ACR-70-Ansprechen.

In der RA-Studie IV war die ACR-20-Ansprechraten bei Patienten, die mit Adalimumab plus Therapiestandard behandelt wurden, statistisch signifikant besser als bei Patienten, die Placebo plus Therapiestandard erhielten (p < 0,001).

Im Vergleich zu Placebo erreichten die mit Adalimumab behandelten Patienten in den RA-Studien I – IV bereits ein bis zwei Wochen nach Behandlungsbeginn statistisch signifikante ACR-20- und ACR-50-Ansprechraten.

In der RA-Studie V führte die Kombinationstherapie mit Adalimumab und Methotrexat bei Methotrexat-naiven Patienten mit früher rheumatoider Arthritis nach 52 Wochen zu einem schnelleren und signifikant größeren ACR-Ansprechen als unter Methotrexat-Monotherapie und

Adalimumab-Monotherapie. Das Ansprechen wurde bis Woche 104 aufrechterhalten (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8
ACR-Ansprechraten in der RA-Studie V
(prozentualer Anteil der Patienten)

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

- Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Methotrexat-Monotherapie und der Adalimumab/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.
- Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Adalimumab-Monotherapie und der Adalimumab/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests
- Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Adalimumab-Monotherapie und der Methotrexat-Monotherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests

In der offenen Fortsetzungsphase der RA-Studie V wurden die ACR-Ansprechraten über einen Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 10 Jahren aufrechterhalten. Von den 542 Patienten, die in die Adalimumab-40-mg-Gruppe (alle zwei Wochen) randomisiert worden waren, wendeten 170 Patienten dieses Behandlungsschema über einen Zeitraum von 10 Jahren an. Davon erreichten 154 Patienten (90,6 %) ein ACR-20-Ansprechen, 127 Patienten (74,7 %) ein ACR-50-Ansprechen und 102 Patienten (60 %) ein ACR-70-Ansprechen.

In Woche 52 erreichten 42,9 % der Patienten, die eine Kombinationstherapie aus Adalimumab und Methotrexat erhielten, eine klinische Remission (DAS28 [CRP] < 2,6). Im Vergleich dazu erreichten 20,6 % der Patienten unter Methotrexat- und 23,4 % der Patienten unter Adalimumab-Monotherapie eine klinische Remission. Die Kombinationstherapie aus Adalimumab und Methotrexat war in klinischer und statistischer Hinsicht beim Erreichen einer geringen Krankheitsaktivität bei Patienten mit kürzlich diagnostizierter mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis gegenüber einer Monotherapie mit entweder Methotrexat ($p < 0,001$) oder Adalimumab ($p < 0,001$) überlegen. Die Ansprechraten in den beiden Behandlungsarmen unter Monotherapie waren vergleichbar ($p = 0,447$). Von den 342 Patienten, die ursprünglich in die Gruppe unter Adalimumab-Monotherapie oder unter Kombinationstherapie aus Adalimumab und Methotrexat randomisiert worden waren und die in die offene Fortsetzungsphase eingeschlossen wurden, setzten 171 die Adalimumab-Behandlung über einen Zeitraum von 10 Jahren fort. Von diesen 171 Patienten waren 109 (63,7 %) nach 10-jähriger Therapie in Remission.

Radiologisches Ansprechen

Die in der RA-Studie III mit Adalimumab behandelten Patienten waren im Durchschnitt ca. 11 Jahre an rheumatoider Arthritis erkrankt. Die strukturelle Gelenkschädigung wurde radiologisch erfasst und als Veränderung des modifizierten Gesamt-Sharp-Scores (TSS) und seiner Komponenten, dem Ausmaß der Erosionen und der Gelenkspaltverengung (*Joint Space Narrowing*, JSN) ausgedrückt. Die mit Adalimumab und Methotrexat behandelten Patienten zeigten nach 6 und 12 Monaten radiologisch eine signifikant geringere Progression als Patienten, die nur Methotrexat erhielten (siehe Tabelle 9).

In der offenen Fortsetzungsphase der RA-Studie III ist die Hemmung des Fortschreitens der strukturellen Schädigung in einer Untergruppe von Patienten 8 und 10 Jahre lang aufrechterhalten worden. Nach 8 Jahren wurden 81 von 207 Patienten, die ursprünglich jede zweite Woche mit 40 mg Adalimumab behandelt wurden, radiologisch beurteilt. Von diesen Patienten zeigten 48 kein Fortschreiten der strukturellen Schädigung, definiert als mTSS-Änderung im Vergleich zu Studienbeginn von 0,5 oder weniger. Nach 10 Jahren wurden 79 von 207 Patienten, die ursprünglich jede zweite Woche mit 40 mg Adalimumab behandelt wurden, radiologisch beurteilt. Von diesen Patienten zeigten 40 kein Fortschreiten der strukturellen Schädigung, definiert als mTSS-Änderung im Vergleich zu Studienbeginn von 0,5 oder weniger.

Tabelle 9
Mittlere radiologische Veränderungen über 12 Monate in der RA-Studie III

	Placebo/ MTX ^a	Adalimumab/MTX 40 mg alle zwei Wochen	Placebo/MTX- Adalimumab/MTX (95 % Konfidenzintervall ^b)	p-Wert
Gesamt-Sharp-Score	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Erosion Score	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
JSN ^d Score	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^aMethotrexat

^b95 % Konfidenzintervalle für die Unterschiede der Veränderungen der Scores zwischen Methotrexat und Adalimumab

^cbasierend auf Rangsummentest

^dJSN (Joint Space Narrowing): Gelenkspaltverengung

In der RA-Studie V wurde die strukturelle Gelenkschädigung radiologisch untersucht und als Veränderung des modifizierten Gesamt-Sharp-Scores ausgedrückt (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10
Mittlere radiologische Veränderungen nach 52 Wochen in der RA-Studie V

	MTX n=257 (95 % Konfidenzintervall)	Adalimumab n=274 (95 % Konfidenzintervall)	Adalimumab/MTX n=268 (95 % Konfidenzintervall)	p-Wert ^a	p-Wert ^b	p-Wert ^c
Gesamt-Sharp-Score	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Erosion Score	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN Score	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Methotrexat-Monotherapie und der Adalimumab/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.

^b Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Adalimumab-Monotherapie und der Adalimumab/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.

^c Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Adalimumab-Monotherapie und der Methotrexat-Monotherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.

Der prozentuale Anteil der Patienten ohne radiologische Progression (Veränderung des modifizierten Gesamt-Sharp-Scores gegenüber dem Ausgangswert $\leq 0,5$) war nach 52 bzw. 104 Behandlungswochen unter der Kombinationstherapie mit Adalimumab und Methotrexat (63,8 % bzw. 61,2 %) signifikant höher als unter der Methotrexat-Monotherapie (37,4 % bzw. 33,5 %; $p < 0,001$) und der Adalimumab-Monotherapie (50,7 %; $p < 0,002$ bzw. 44,5 %;

$p < 0,001$).

In der offenen Fortsetzungsphase der RA-Studie V betrug die mittlere Veränderung gegenüber Baseline nach 10 Jahren beim modifizierten *Total Sharp Score* 10,8 bei Patienten, die ursprünglich in die Gruppe unter Methotrexat-Monotherapie randomisiert worden waren, 9,2 bei Patienten unter Adalimumab-Monotherapie und 3,9 bei Patienten unter Kombinationstherapie aus Adalimumab und Methotrexat. Die entsprechenden Anteile der Patienten ohne röntgenologisch nachweisbare Progression waren 31,3 %, 23,7 % und 36,7 %.

Lebensqualität und körperliche Funktionsfähigkeit

In den vier ursprünglichen, gut kontrollierten Studien wurden die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die körperliche Funktionsfähigkeit anhand des Index zur körperlichen Funktionseinschränkung (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ) bewertet. In der RA-Studie III bildete die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach 52 Wochen einen vor Studienbeginn festgelegten, primären Endpunkt. Vom Studienbeginn bis Monat 6 zeigte sich in allen vier Studien und bei allen Dosen/Behandlungsschemen von Adalimumab eine im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant größere Verbesserung der körperlichen Funktionseinschränkung (HAQ). In der RA-Studie III wurde nach 52 Wochen dasselbe beobachtet. Die in den vier Studien für alle Dosen/Behandlungsschemen ermittelten Ergebnisse des Gesundheitsfragebogens *Short Form Health Survey* (SF 36) unterstützen diese Befunde. Statistisch signifikante Werte wurden unter Behandlung mit 40 mg Adalimumab jede zweite Woche für die körperliche Funktionsfähigkeit (*Physical Component Summary*, PCS) sowie für den Bereich Schmerz und Vitalität (*Pain and Vitality Scores*) gefunden. Eine statistisch signifikante Verringerung der Abgeschlagenheit, gemessen anhand des *Functional-Assessment-of-Chronic-Illness-Therapy*(FACIT)-Score, wurde in allen drei Studien beobachtet, in denen dieser Punkt bewertet wurde (RA-Studien I, III, IV).

In der RA-Studie III wurde bei den meisten Patienten, bei denen sich die körperliche Funktionsfähigkeit verbesserte und die die Therapie fortsetzten, im Rahmen der offenen Fortsetzungsphase die Verbesserung über den Behandlungszeitraum von 520 Wochen (120 Monate) aufrechterhalten. Die Verbesserung der Lebensqualität wurde bis zu 156 Wochen (36 Monate) bestimmt, und die Verbesserung hielt über diesen Zeitraum an.

In der RA-Studie V zeigten die Patienten unter der Kombinationstherapie mit Adalimumab und Methotrexat nach 52 Wochen eine im Vergleich zur Methotrexat- und Adalimumab-Monotherapie stärkere Verbesserung ($p < 0,001$) des Index zur körperlichen Funktionseinschränkung (HAQ) und der physischen Komponente des SF 36, die über 104 Wochen anhielt. Bei den 250 Patienten, die die offene Fortsetzungsphase abschlossen, konnten die Verbesserungen hinsichtlich der körperlichen Funktionsfähigkeit über den 10-jährigen Behandlungszeitraum aufrechterhalten werden.

Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (pJIA)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in zwei Studien (pJIA I und II) an Kindern mit aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis oder polyartikulärem Verlauf untersucht, die zu Erkrankungsbeginn verschiedene Subtypen der juvenilen idiopathischen Arthritis aufwiesen (am häufigsten waren Rheumafaktor negative oder positive Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis).

pJIA I

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Parallelgruppenstudie an 171 Kindern und Jugendlichen (4 – 17 Jahre alt) mit polyartikulärer JIA untersucht. In der offenen Einleitungsphase (OL-LI) wurden die Patienten in zwei

Gruppen stratifiziert: mit Methotrexat (MTX) behandelte oder nicht mit MTX behandelte Patienten. Patienten, die im Nicht-MTX-Arm waren, waren entweder MTX-naiv oder MTX war mindestens zwei Wochen vor Verabreichung der Studienmedikation abgesetzt worden. Die Patienten erhielten stabile Dosen von NSAR und/oder Prednison ($\leq 0,2$ mg/kg/Tag oder maximal 10 mg/Tag). In der OL-LI-Phase erhielten alle Patienten 16 Wochen lang 24 mg/m² bis zu einer Maximaldosis von 40 mg Adalimumab jede zweite Woche. Die Patientenverteilung nach Alter und minimaler, mittlerer und maximaler Dosis, wie sie während der OL-LI-Phase verabreicht wurde, ist in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11
Patientenverteilung nach Alter und verabreichter Adalimumab-Dosis während der OL-LI-Phase

Altersgruppe	Patientenanzahl zu Studienbeginn n (%)	Minimale, mittlere und maximale Dosis
4 bis 7 Jahre	31 (18,1)	10, 20 und 25 mg
8 bis 12 Jahre	71 (41,5)	20, 25 und 40 mg
13 bis 17 Jahre	69 (40,4)	25, 40 und 40 mg

Die Patienten, die ein pädiatrisches ACR-30-Ansprechen in Woche 16 zeigten, waren für die Randomisierung in die doppelblinde (DB-)Studienphase geeignet und erhielten entweder Adalimumab (24 mg/m² bis zu einer maximalen Einzeldosis von 40 mg) oder Placebo jede zweite Woche für weitere 32 Wochen oder bis zu einem Wiederaufflammen der Erkrankung. Kriterien für ein Wiederaufflammen der Erkrankung waren definiert als eine Verschlechterung von ≥ 30 % im Vergleich zu Studienbeginn bei ≥ 3 von 6 pädiatrischen ACR-Core-Kriterien, ≥ 2 aktive Gelenke und eine Verbesserung von > 30 % in nicht mehr als einem der 6 Kriterien. Nach 32 Wochen oder bei Wiederaufflammen der Erkrankung waren die Patienten für die Überführung in die offene Fortsetzungsphase (OLE) geeignet.

Tabelle 12
Pädiatrisches ACR-30-Ansprechen in der JIA-Studie

Studienarm	MTX		Ohne MTX	
Phase				
OL-LI 16 Wochen				
Pädiatrisches ACR-30-Ansprechen (n/n)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Ergebnisse zur Wirksamkeit				
Doppelblind 32 Wochen	Adalimumab /MTX (n = 38)	Placebo /MTX (n = 37)	Adalimumab (n = 30)	Placebo (n = 28)
Wiederaufflammen der Erkrankung nach 32 Wochen ^a (n/n)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) ^b	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) ^c
Mittlere Zeit bis zum Wiederaufflammen der Erkrankung	> 32 Wochen	20 Wochen	> 32 Wochen	14 Wochen

^a pädiatrisches ACR-30/50/70-Ansprechen in Woche 48 war signifikant größer als bei mit Placebo behandelten Patienten

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Unter den Patienten, die in Woche 16 (n = 144) ansprachen, wurde das pädiatrische ACR-30/50/70/90-Ansprechen für bis zu sechs Jahre in der OLE-Phase bei denjenigen aufrechterhalten, die Adalimumab während der ganzen Studie über erhielten. Insgesamt wurden 19 Patienten (11 zu

Studienbeginn in der Altersgruppe von 4 bis 12 Jahren und 8 zu Studienbeginn in der Altersgruppe von 13 bis 17 Jahren) 6 Jahre oder länger behandelt.

Das Gesamtansprechen bei der Kombinationstherapie von Adalimumab und MTX war allgemein besser, und weniger Patienten entwickelten Antikörper im Vergleich zur Adalimumab-Monotherapie. Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse wird der Einsatz von Kromea in Kombination mit MTX empfohlen. Bei Patienten, bei denen der MTX-Einsatz nicht geeignet ist, wird eine Monotherapie mit Adalimumab empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

pJIA II

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in einer offenen, multizentrischen Studie an 32 Kleinkindern/Kindern (im Alter von 2 – < 4 Jahren oder im Alter von 4 Jahren und älter mit einem Körpergewicht < 15 kg) mit mittelschwerer bis schwerer aktiver polyartikulärer JIA untersucht. Die Patienten erhielten als Einzeldosis mittels subkutaner Injektion mindestens 24 Wochen lang jede zweite Woche 24 mg Adalimumab/m² Körperoberfläche (KOF) bis zu einer maximalen Dosis von 20 mg. Während der Studie verwendeten die meisten Patienten eine MTX-Begleittherapie, die Anwendung von Glukokortikoiden oder NSARs wurde seltener berichtet.

In Woche 12 und Woche 24 betrug unter Auswertung der beobachteten Daten das pädiatrische ACR-30-Ansprechen 93,5 % bzw. 90,0 %. Die Anteile an Patienten mit pädiatrischem ACR-50/70/90-Ansprechen betrugen 90,3 %/61,3 %/38,7 % bzw. 83,3 %/73,3 %/36,7 % in Woche 12 und Woche 24. Von den Patienten, die in Woche 24 ein pädiatrisches ACR-30-Ansprechen zeigten (n = 27 von 30 Patienten), wurde das pädiatrische ACR-30-Ansprechen bis zu 60 Wochen in der OLE-Phase bei den Patienten aufrechterhalten, die Adalimumab über diesen Zeitraum erhielten. Insgesamt wurden 20 Patienten 60 Wochen oder länger behandelt.

Enthesitis-assoziierte Arthritis

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Studie bei 46 pädiatrischen Patienten (im Alter von 6 bis 17 Jahren) mit mittelschwerer Enthesitis-assoziiierter Arthritis untersucht. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten 12 Wochen lang entweder 24 mg Adalimumab/m² Körperoberfläche (KOF) bis zu maximal 40 mg Adalimumab oder Placebo jede zweite Woche. Der doppelblinden Phase folgte eine offene Fortsetzungsphase (OL). Während dieser Zeit erhielten die Patienten subkutan bis zu weiteren 192 Wochen jede zweite Woche 24 mg Adalimumab/m² (KOF) bis zu maximal 40 mg Adalimumab. Der primäre Endpunkt war die prozentuale Veränderung der Anzahl der aktiven Gelenke mit Arthritis (Schwellung nicht als Folge von Deformierung oder Gelenke mit Bewegungsverlust plus Schmerzen und/oder Druckschmerzempfindlichkeit) in Woche 12 gegenüber dem Therapiebeginn. Er wurde mit einer durchschnittlichen prozentualen Abnahme von -62,6 % (Median der prozentualen Abnahme -88,9 %) bei Patienten in der Adalimumab-Gruppe im Vergleich zu -11,6 % (Median der prozentualen Abnahme -50 %) bei Patienten in der Placebogruppe erreicht. Die Verbesserung in der Anzahl der aktiven Gelenke mit Arthritis wurde während der OL-Phase bis Woche 156 für 26 von 31 (84 %) Patienten der Adalimumab-Gruppe, die in der Studie verblieben sind, aufrechterhalten. Obwohl statistisch nicht signifikant, zeigte die Mehrheit der Patienten eine klinische Verbesserung bei den sekundären Endpunkten, wie z. B. Anzahl der Stellen mit Enthesitis, Anzahl schmerzempfindlicher Gelenke (TJC), Anzahl geschwollener Gelenke (SJC), pädiatrisches ACR-50-Ansprechen und pädiatrisches ACR-70-Ansprechen.

Axiale Spondyloarthritis

Ankylosierende Spondylitis (AS)

Adalimumab wurde in zwei randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten Studien in einer Dosierung von 40 mg jede zweite Woche bei 393 Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hatten, über einen Zeitraum von 24 Wochen untersucht (mittlerer Ausgangswert der Krankheitsaktivität

[*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)*] war in allen Gruppen 6,3). Als Begleittherapie erhielten 79 (20,1 %) Patienten krankheitsmodifizierende Antirheumatika und 37 (9,4 %) Patienten Glukokortikoide. Der verblindeten Periode folgte eine offene Fortsetzungsphase, während der die Patienten über bis zu 28 zusätzliche Wochen jede zweite Woche 40 mg Adalimumab subkutan erhielten. Patienten (n = 215; 54,7 %), die kein ASAS-20-Ansprechen in Woche 12 oder 16 oder 20 erreichten, wurden in einen *Early-Escape-Arm* überführt, in dem sie offen 40 mg Adalimumab jede zweite Woche subkutan erhielten. Diese Patienten wurden nachfolgend in den doppelblinden statistischen Analysen als *Non-Responder* behandelt.

In der größeren AS-Studie I mit 31 Patienten zeigten die Ergebnisse eine statistisch signifikante Verbesserung der klinischen Anzeichen und Symptome der ankylosierenden Spondylitis bei mit Adalimumab behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo. Ein signifikantes Ansprechen wurde zuerst in Woche 2 beobachtet und über 24 Wochen aufrechterhalten (Tabelle 13).

Tabelle 13
Ansprechen bezüglich Wirksamkeit in der placebokontrollierten AS-Studie – Studie I
Verringerung der klinischen Anzeichen und Symptome

Ansprechen	Placebo n = 107	Adalimumab n = 208
ASAS ^a -20		
Woche 2	16 %	42 %***
Woche 12	21 %	58 %***
Woche 24	19 %	51 %***
ASAS-50		
Woche 2	3 %	16 %***
Woche 12	10 %	38 %***
Woche 24	11 %	35 %***
ASAS-70		
Woche 2	0 %	7 %**
Woche 12	5 %	23 %***
Woche 24	8 %	24 %***
BASDAI ^b -50		
Woche 2	4 %	20 %***
Woche 12	16 %	45 %***
Woche 24	15 %	42 %***

***, ** statistisch signifikant mit $p < 0,001$; $< 0,01$ für alle Vergleiche von Adalimumab mit Placebo in den Wochen 2, 12 und 24

^a *Assessments in Ankylosing Spondylitis*

^b *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

Mit Adalimumab behandelte Patienten zeigten eine signifikant größere Verbesserung in Woche 12, die über 24 Wochen aufrechterhalten wurde, sowohl im SF 36 als auch im Fragebogen zur Lebensqualität bei ankylosierender Spondylitis [*Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL)*].

Ähnliche Verläufe (nicht alle mit statistischer Signifikanz) wurden in der kleineren randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten AS-Studie II mit 82 erwachsenen Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis beobachtet.

Axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien bei Patienten mit nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis

(nr-axSpA) untersucht. In der nr-axSpA-Studie I wurden Patienten mit aktiver nr-axSpA eingeschlossen. Bei der nr-axSpA-Studie II handelte es sich um eine Studie, in der die Behandlung mit Adalimumab bei Patienten mit aktiver nr-axSpA abgesetzt wurde, wenn diese während der offenen Fortsetzungsphase eine Remission erreichten.

nr-axSpA-Studie I

In der randomisierten, 12-wöchigen, doppelblinden, placebokontrollierten nr-axSpA-Studie I wurde Adalimumab in einer Dosierung von 40 mg jede zweite Woche bei 185 Patienten mit aktiver nr-axSpA untersucht, die auf ≥ 1 nicht-steroidales Antirheumatikum (NSAR) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber diesen vorlag. (Mittlerer Ausgangswert der Krankheitsaktivität [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)] war 6,4 bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, und 6,5 bei Placebopatienten.).

Zu Studienbeginn wurden 33 (18 %) Patienten gleichzeitig mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika behandelt und 146 (79 %) Patienten mit NSARs. Auf die doppelblinde Periode folgte eine offene Fortsetzungsstudie, während der die Patienten jede zweite Woche subkutan Adalimumab 40 mg für bis zu weitere 144 Wochen erhielten. Im Vergleich zu Placebo zeigten die Ergebnisse zu Woche 12 bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, eine statistisch signifikante Verbesserung der Anzeichen und Symptome der aktiven nr-axSpA (Tabelle 14).

Tabelle 14
Ansprechraten bezüglich Wirksamkeit bei placebokontrollierter nr-axSpA-Studie I

Ansprechen in Woche 12 (doppelblind)	Placebo n = 94	Adalimumab n = 91
ASAS ^a 40	15 %	36 %***
ASAS-20	31 %	52 %**
ASAS-5/6	6 %	31 %***
ASAS partielle Remission	5 %	16 %*
BASDAI ^b 50	15 %	35 %**
ASDAS ^{c,d,e}	-0,3	-1,0***
ASDAS Inactive Disease	4 %	24 %***
hs-CRP ^{d,f,g}	-0,3	-4,7***
SPARCC ^h MRI Sacroiliac Joints ^{d,i}	-0,6	-3,2**
SPARCC MRI Spine ^{d,j}	-0,2	-1,8**

^a Assessment of Spondyloarthritis International Society

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

^c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

^d Mittlere Veränderung gegenüber Baseline

^e n = 91 Placebo und n = 87 Adalimumab

^f hochsensitives C-reaktives Protein (mg/l)

^g n = 73 Placebo und n = 70 Adalimumab

^h Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

ⁱ n = 84 Placebo und Adalimumab

^j n = 82 Placebo und n = 85 Adalimumab

***, **, * statistisch signifikant mit $p < 0,001$; $< 0,01$ bzw. $< 0,05$ für alle Vergleiche von Adalimumab mit Placebo.

In der offenen Fortsetzungsstudie konnte die Verbesserung der Anzeichen und Symptome unter der Behandlung mit Adalimumab bis Woche 156 aufrechterhalten werden.

Hemmung der Entzündung

Eine signifikante Verbesserung der Anzeichen der Entzündung beider Iliosakralgelenke und der Wirbelsäule, gemessen mittels hs-CRP-Wert und MRT, konnte bei den mit Adalimumab behandelten Patienten bis Woche 156 bzw. 104 aufrechterhalten werden.

Lebensqualität und körperliche Funktionsfähigkeit

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität und körperliche Funktionsfähigkeit wurden unter Anwendung der HAQ-S- und SF-36-Fragebögen geprüft. Im Vergleich zu Placebo zeigte Adalimumab von Studienbeginn bis Woche 12 eine statistisch signifikant stärkere Verbesserung im HAQ-S-Gesamtscore und der körperlichen Funktionsfähigkeit (SF-36 *Physical Component Score* (PCS)). Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der körperlichen Funktionsfähigkeit konnte in der offenen Fortsetzungsstudie bis Woche 156 aufrechterhalten werden.

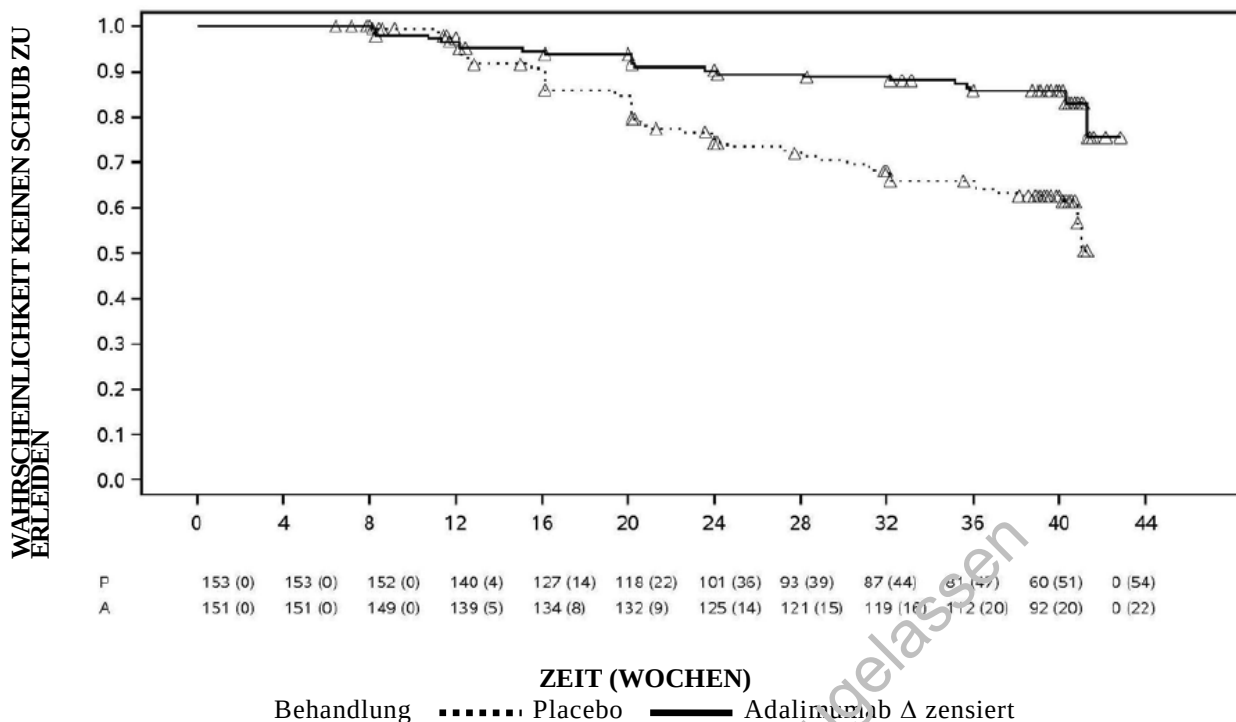
nr-axSpA-Studie II

673 Patienten mit aktiver nr-axSpA (mittlerer Ausgangswert der Krankheitsaktivität [BASDAI] war 7,0), die auf ≥ 2 NSAR unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber diesen vorlag, wurden in die offene Fortsetzungsphase der nr-axSpA-Studie II aufgenommen. Die Patienten erhielten jede zweite Woche Adalimumab 40 mg für 28 Wochen.

Alle Patienten hatten Anzeichen einer Entzündung der Iliosakralgelenke oder der Wirbelsäule, die mittels MRT nachgewiesen wurden, oder erhöhte hs-CRP-Werte. Patienten, die während der offenen Fortsetzungsphase eine über mindestens 12 Wochen anhaltende Remission erreichten ($n = 305$) (ASDAS $< 1,3$ in Woche 16, 20, 24 und 28), wurden daraufhin randomisiert. Sie erhielten in einer doppelblinden, placebokontrollierten Phase weitere 40 Wochen lang (Gesamtdauer der Studie 68 Wochen) entweder weiterhin jede zweite Woche Adalimumab 40 mg ($n = 152$) oder Placebo ($n = 153$). Studienteilnehmer, die in der doppelblinden Phase einen Schub bekamen, konnten für mindestens 12 Wochen eine Rescue-Therapie mit Adalimumab 40 mg jede zweite Woche erhalten.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie war der Anteil an Patienten ohne Schub bis Woche 68. Ein Schub war definiert als ASDAS $\geq 2,1$ bei zwei aufeinanderfolgenden Visiten im Abstand von vier Wochen. In der doppelblinden Phase hatte ein höherer Anteil der Patienten unter Adalimumab im Vergleich zu Patienten unter Placebo keinen Schub (70,4 % gegenüber 47,1 %, $p < 0,001$) (Abbildung 1).

Abb. 1: Kaplan-Meier-Kurven zur Darstellung der Dauer bis zum Schub in der nr-axSpA-Studie II



Hinweis: P = Placebo (Anzahl Risikopatienten (Schub)); A = Adalimumab (Anzahl Risikopatienten (Schub)).

Von den 68 Patienten die nach dem Absetzen einen Krankheitsschub erlitten, schlossen 65 Patienten die 12 Wochen der Rescue-Therapie mit Adalimumab ab. Davon waren nach 12 Wochen erneuter Behandlung während der offenen Fortsetzungsphase 37 Patienten (56,9 %) wieder in Remission (ASDAS < 1,3).

Während der doppelblinden Phase zeigten in Woche 68 die Patienten unter durchgehender Kromeja-Behandlung gegenüber Patienten, die Kromeja abgesetzt hatten, eine statistisch signifikant größere Verbesserung der Anzeichen und Symptome der aktiven nr-axSpA (Tabelle 15).

Tabelle 15
Ansprechraten bezüglich Wirksamkeit bei placebokontrollierter Phase der nr-axSpA-Studie II

Doppelblinde Phase Ansprechen in Woche 68	Placebo n = 153	Adalimumab n = 152
ASAS ^{a,b} -20	47,1 %	70,4 %***
ASAS ^{a,b} -40	45,8 %	65,8 %***
ASAS ^a partielle Remission	26,8 %	42,1 %**
ASDAS ^c Inactive Disease	33,3 %	57,2 %***
Partieller Schub ^d	64,1 %	40,8 %***

^aAssessment of SpondyloArthritis international Society

^bAls Ausgangswert gilt bei Patienten mit aktiver Erkrankung der Wert bei Beginn der offenen Phase.

^cAnkylosing Spondylitis Disease Activity Score

^dEin partieller Schub ist definiert als ASDAS von $\geq 1,3$ aber < 2,1 bei zwei aufeinanderfolgenden Visiten.

***, ** Statistisch signifikant mit $p < 0,001$ bzw. $< 0,01$ für alle Vergleiche von Adalimumab mit Placebo.

Psoriasis-Arthritis

Adalimumab wurde bei Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver Psoriasis-Arthritis in einer Dosierung von 40 mg jede zweite Woche in zwei placebokontrollierten Studien, PsA-Studien I und II, untersucht. In der PsA-Studie I wurden 313 erwachsene Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf die Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika über 24 Wochen behandelt. Annähernd 50 % dieser Patienten erhielten Methotrexat. In der PsA-Studie II wurden 100 Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) über 12 Wochen behandelt. Nach Beendigung beider Studien traten 383 Patienten in eine offene Fortsetzungsstudie ein, in der 40 mg Adalimumab jede zweite Woche verabreicht wurde.

Aufgrund der geringen Anzahl untersuchter Patienten gibt es nur unzureichende Belege zur Wirksamkeit von Kromea bei Patienten mit einer der ankylosierenden Spondylitis ähnlichen Psoriasis-Arthropathie.

Tabelle 16
ACR-Ansprechraten in placebokontrollierten Psoriasis-Arthritis Studien
(prozentualer Anteil der Patienten)

	PsA-Studie I		PsA-Studie II	
Ansprechen	Placebo n = 162	Adalimumab n = 151	Placebo n = 49	Adalimumab n = 51
ACR-20				
Woche 12	14 %	58 % ***	16 %	39 % *
Woche 24	15 %	57 % ***	entfällt	entfällt
ACR-50				
Woche 12	4 %	36 % ***	2 %	25 % ***
Woche 24	6 %	29 % ***	entfällt	entfällt
ACR-70				
Woche 12	1 %	20 % ***	0 %	14 % *
Woche 24	1 %	23 % ***	entfällt	entfällt

*** p < 0,001 für alle Vergleiche von Adalimumab mit Placebo

* p < 0,05 für alle Vergleiche von Adalimumab mit Placebo

In der PsA-Studie I waren die ACR-Ansprechraten in Kombination mit Methotrexat bzw. ohne Methotrexat-Begleittherapie ähnlich. Die ACR-Ansprechraten wurden in der offenen Fortsetzungsstudie bis zu 136 Wochen aufrechterhalten.

In den Studien zur Psoriasis-Arthritis wurden die radiologischen Veränderungen bewertet. Zu Studienbeginn und zu Woche 24 während der doppelblinden Studienperiode, als die Patienten entweder Adalimumab oder Placebo erhielten sowie zu Woche 48, als alle Patienten offen Adalimumab erhielten, wurden Röntgenaufnahmen der Hände, Handgelenke und Füße angefertigt. Für die Auswertung wurde ein modifizierter *Total Sharp Score* (mTSS) verwendet, der die distalen Interphalangealgelenke mit einschloss (d. h. nicht identisch mit dem TSS, der bei der rheumatoiden Arthritis verwendet wurde).

Die Behandlung mit Adalimumab reduzierte das Fortschreiten der peripheren Gelenkerstörung im Vergleich zu Placebo, gemessen anhand der Veränderung des mTSS zum Ausgangswert (Mittelwert ± Standardabweichung). Diese betrug $0,8 \pm 2,5$ bei der Placebogruppe (zu Woche 24) im Vergleich zu $0,0 \pm 1,9$ (p < 0,001) bei der Adalimumab-Gruppe (zu Woche 48).

Von den mit Adalimumab behandelten Patienten ohne radiologische Progression von Studienbeginn an bis zu Woche 48 (n = 102) zeigten 84 % nach 144 Behandlungswochen immer noch keine radiologischen Veränderungen.

Die mit Adalimumab behandelten Patienten zeigten im Vergleich zur Placebogruppe eine statistisch signifikante Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit zu Woche 24, die mittels HAQ und *Short Form Health Survey* (SF 36) beurteilt wurde. Die verbesserte körperliche Funktionsfähigkeit hielt während der offenen Fortsetzungsstudie über 136 Wochen an.

Psoriasis

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden bei erwachsenen Patienten mit chronischer Plaque-Psoriasis (≥ 10 % KOF-Beteiligung und *Psoriasis Area and Severity Index* [PASI] ≥ 12 oder ≥ 10) untersucht, die Kandidaten für eine systemische Therapie oder Phototherapie in randomisierten Doppelblindstudien waren. Von den in die Psoriasisstudien I und II aufgenommenen Patienten hatten 73 % zuvor schon eine systemische Therapie oder Phototherapie erhalten. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in einer randomisierten Doppelblindstudie (Psoriasisstudie III) auch an erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis mit gleichzeitiger Hand- und/oder Fußpsoriasis untersucht, die Kandidaten für eine systemische Therapie waren.

In der Psoriasisstudie I (REVEAL) wurden 1.212 Patienten innerhalb von drei Behandlungsperioden untersucht. In Periode A erhielten die Patienten Placebo oder eine Induktionsdosis von 80 mg Adalimumab, danach 40 mg jede zweite Woche, zu beginnen eine Woche nach der Induktionsdosis. Nach 16 Behandlungswochen traten Patienten mit mindestens PASI-75-Ansprechen (Verbesserung des PASI-Wertes um mindestens 75 % im Vergleich zum Ausgangswert) in Periode B ein und erhielten 40 mg Adalimumab unverblindet jede zweite Woche. Patienten, die bis Woche 33 mindestens ein PASI-75-Ansprechen aufrechterhielten und ursprünglich in Periode A randomisiert der aktiven Therapie zugeteilt worden waren, wurden in Periode C erneut randomisiert und erhielten 40 mg Adalimumab jede zweite Woche oder Placebo für weitere 19 Wochen. Für alle Behandlungsgruppen zusammen betrug der durchschnittliche Ausgangswert des PASI 18,9, und der Ausgangswert im *Physician's Global Assessment* (PGA) lag im Bereich zwischen „mittelschwer“ (53 % der Studienteilnehmer), „schwer“ (41 %) und „sehr schwer“ (6 %).

In der Psoriasisstudie II (CHAMPION) wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Adalimumab im Vergleich zu Methotrexat und Placebo bei 271 Patienten untersucht. Die Patienten erhielten über einen Zeitraum von 16 Wochen entweder Placebo oder Methotrexat in einer Anfangsdosis von 7,5 mg und nachfolgender Dosisescalation auf eine Maximaldosis von bis zu 25 mg bis Woche 12, oder eine Adalimumab-Induktionsdosis von 80 mg, danach 40 mg jede zweite Woche (zu beginnen eine Woche nach der Induktionsdosis). Es liegen keine Daten eines Vergleichs von Adalimumab und Methotrexat über einen Behandlungszeitraum von mehr als 16 Wochen vor. Patienten, die Methotrexat erhielten und nach 8 und/oder 12 Wochen mindestens ein PASI-50-Ansprechen erreicht hatten, erhielten keine weitere Dosisescalation. Für alle Behandlungsgruppen zusammen betrug der durchschnittliche Ausgangswert des PASI 19,7 und der Ausgangswert des PGA lag im Bereich zwischen „leicht“ (< 1 %), „mittelschwer“ (48 %), „schwer“ (46 %) und „sehr schwer“ (6 %).

Patienten, die an allen Phase-II- und Phase-III-Psoriasisstudien teilnahmen, konnten in eine offene Fortsetzungsstudie aufgenommen werden, in der Adalimumab mindestens weitere 108 Wochen verabreicht wurde.

Ein primärer Endpunkt der Psoriasisstudien I und II war der Anteil der Patienten, die nach 16 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert ein PASI-75-Ansprechen erzielten (siehe Tabellen 17 und 18).

Tabelle 17
Psoriasisstudie I (REVEAL)
Wirksamkeitsergebnisse nach 16 Wochen

	Placebo n = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg jede zweite Woche n = 814 n (%)
≥PASI-75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI-100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: erscheinungsfrei/minimal	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a Prozentsatz Patienten mit PASI-75-Ansprechen wurde als prüfzentrumadjustierte Rate berechnet

^b $p < 0,001$, Adalimumab vs. Placebo

Tabelle 18
Psoriasisstudie II (CHAMPION)
Wirksamkeitsergebnisse nach 16 Wochen

	Placebo n = 53 n (%)	MTX n = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg jede zweite Woche n = 108 n (%)
≥PASI-75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a,b}
PASI-100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c,d}
PGA: erscheinungsfrei/minimal	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a,b}

^a $p < 0,001$ Adalimumab vs. Placebo

^b $p < 0,001$ Adalimumab vs. Methotrexat

^c $p < 0,01$ Adalimumab vs. Placebo

^d $p < 0,05$ Adalimumab vs. Methotrexat

In der Psoriasisstudie I erfuhren 28 % der Patienten, die ein PASI-75-Ansprechen gezeigt hatten und in Woche 33 bei der erneuten Randomisierung der Placebogruppe zugeteilt worden waren, einen „Verlust des adäquaten Ansprechens“ (PASI-Wert nach Woche 33 bzw. in oder vor Woche 52, der im Vergleich zum Studienbeginn zu einem geringeren Ansprechen als PASI-50 führte bei einer gleichzeitigen Zunahme des PASI-Wertes um mindestens 6 Punkte im Vergleich zu Woche 33). Im Vergleich dazu erfuhren 5 % der Patienten, die weiterhin Adalimumab erhielten ($p < 0,001$), einen „Verlust des adäquaten Ansprechens“. Von den Patienten, welche nach der erneuten Randomisierung auf Placebo einen Verlust des adäquaten Ansprechens zeigten und anschließend in die offene Fortsetzungsphase eingeschlossen wurden, erzielten 38 % (25/66) bzw. 55 % (36/66) nach 12 bzw. 24 Wochen aktiver Therapie wieder ein PASI-75-Ansprechen.

Insgesamt 233 Patienten, die ein PASI-75-Ansprechen in Woche 16 und Woche 33 gezeigt hatten, erhielten in der Psoriasisstudie I für 52 Wochen eine Adalimumab-Dauertherapie und wurden mit Adalimumab in der offenen Fortsetzungsstudie weiterbehandelt. Das PASI-75-Ansprechen bzw. das PGA-Ansprechen, definiert als PGA „erscheinungsfrei“ oder „minimal“, war bei diesen Patienten nach weiteren 108 offenen Behandlungswochen (insgesamt 160 Wochen) 74,7 % bzw. 59,0 %. In einer *Non-Responder-Imputation* (NRI)-Analyse, in der alle Patienten als *Non-Responder* betrachtet wurden, die aus der Studie aufgrund von Nebenwirkungen oder mangelnder Wirksamkeit ausschieden oder bei denen die Dosis erhöht

wurde, betrug bei diesen Patienten das PASI-75-Ansprechen bzw. das PGA-Ansprechen, definiert als PGA „erscheinungsfrei“ oder „minimal“, nach weiteren 108 Wochen der offenen Fortsetzungsbehandlung (insgesamt 160 Wochen) 69,6 % bzw. 55,7 %.

Insgesamt 347 Patienten, die dauerhaft ansprachen, nahmen an einer Analyse einer Behandlungsunterbrechung und -wiederaufnahme in einer offenen Fortsetzungsstudie teil. Während der Phase der Behandlungsunterbrechung kehrten die Psoriasissymptome im Verlauf der Zeit mit einer durchschnittlichen Rückfallzeit von etwa 5 Monaten zurück (Verminderung des PGA auf „mittelschwer“ oder schlechter). Keiner dieser Patienten erfuhr einen *Rebound*-Effekt während der Unterbrechungsphase. Insgesamt 76,5 % (218/285) der Patienten, die in die Phase eintraten, in der die Behandlung wiederaufgenommen wurde, hatten 16 Wochen nach Wiederaufnahme der Behandlung ein PGA-Ansprechen, definiert als PGA „erscheinungsfrei“ oder „minimal“, unabhängig davon, ob sie während des Absetzens einen Rückfall hatten (69,1 % [123/178] bzw. 88,8 % [95/107] für Patienten, die während der Phase der Behandlungsunterbrechung einen Rückfall erlitten bzw. keinen Rückfall hatten). Es wurde ein ähnliches Sicherheitsprofil in der Phase, in der die Behandlung wiederaufgenommen wurde, beobachtet wie vor der Behandlungsunterbrechung.

Signifikante Verbesserungen des DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zu Placebo (Studien I und II) und Methotrexat (Studie II) wurden zu Woche 16 festgestellt. In Studie I verbesserten sich die Summenwerte der körperlichen und mentalen SF-36-Komponenten im Vergleich zu Placebo ebenfalls signifikant.

In einer offenen Fortsetzungsstudie mit Patienten, bei denen wegen eines PASI-Ansprechens von unter 50 % die Dosis von 40 mg jede zweite Woche auf 40 mg wöchentlich gesteigert wurde, erzielten 26,4 % (92/349) bzw. 37,8 % (132/349) der Patienten ein PASI-75-Ansprechen in Woche 12 bzw. 24.

Die Psoriasisstudie III (REACH) verglich die Wirksamkeit und Sicherheit von Adalimumab versus Placebo an 72 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis und Hand- und/oder Fußpsoriasis. Die Patienten erhielten 16 Wochen lang nach einer Anfangsdosis von 80 mg Adalimumab jede zweite Woche 40 mg Adalimumab (beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis) oder Placebo. Zu Woche 16 erreichte ein statistisch signifikant größerer Anteil an Patienten, die Adalimumab erhielten, den PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ für die Hände und/oder Füße im Vergleich zu Patienten, die Placebo erhielten (30,6 % versus 4,3 % [$p = 0,014$]).

Die Psoriasisstudie IV verglich die Wirksamkeit und Sicherheit von Adalimumab versus Placebo an 217 Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Nagelpsoriasis. Nach einer Anfangsdosis von 80 mg Adalimumab erhielten die Patienten 26 Wochen lang jede zweite Woche 40 mg Adalimumab (beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis) oder Placebo. Im Anschluss erhielten sie über 26 weitere Wochen eine offene Adalimumab-Behandlung. Die Nagelpsoriasis wurde anhand des *Modified Nail Psoriasis Severity Index* (mNAPSI), des *Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis* (PGA-F) und des *Nail Psoriasis Severity Index* (NAPSI) beurteilt (siehe Tabelle 19). Adalimumab zeigte einen therapeutischen Nutzen bei Nagelpsoriasis-Patienten mit unterschiedlichem Ausmaß der Hautbeteiligung (KOF ≥ 10 % (60 % der Patienten) sowie KOF < 10 % und ≥ 5 % (40 % der Patienten)).

Tabelle 19
Ergebnisse zur Wirksamkeit in der Psoriasisstudie IV nach 16, 26 und 52 Wochen

Endpunkt	Woche 16 placebokontrolliert		Woche 26 placebokontrolliert		Woche 52 offen
	Placebo n = 108	Adalimumab	Placebo n = 108	Adalimumab	Adalimumab

		40 mg alle 2 Wochen n = 109		40 mg alle zwei Wochen n = 109	40 mg alle zwei Wochen n = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F erscheinungsfrei/minimal und Verbesserung um ≥ 2 Stufen (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Prozentuale Veränderung des NAPSI bei allen Fingernägeln (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a p < 0,001, Adalimumab vs. Placebo

Die mit Adalimumab behandelten Patienten erreichten in Woche 26 statistisch signifikante Verbesserungen im DLQI verglichen mit Placebo.

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Die Wirksamkeit von Adalimumab wurde in einer randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studie mit 114 pädiatrischen Patienten ab 4 Jahren mit schwerer chronischer Plaque-Psoriasis untersucht, deren topische Therapie und Heliotherapie oder Phototherapie unzureichend war (schwere chronische Plaque-Psoriasis ist definiert durch einen PGA ≥ 4 oder > 20 % KOF-Beteiligung oder > 10 % KOF-Beteiligung mit sehr dicken Läsionen oder PASI ≥ 20 oder ≥ 10 mit klinisch relevanter Beteiligung von Gesicht, Genitalbereich oder Händen/Füßen).

Patienten erhielten Adalimumab 0,8 mg/kg jede zweite Woche (bis zu 40 mg), 0,4 mg/kg jede zweite Woche (bis zu 20 mg) oder Methotrexat 0,1 – 0,4 mg/kg wöchentlich (bis zu 25 mg). In Woche 16 hatten mehr Patienten, die in die Adalimumab-Gruppe mit 0,8 mg/kg randomisiert waren, positive Wirksamkeitsnachweise (z. B. PASI-75) als jene, die in die Gruppe mit 0,4 mg/kg jede zweite Woche oder in die MTX-Gruppe randomisiert waren.

Tabelle 20
Wirksamkeitsergebnisse bei pädiatrischer Plaque-Psoriasis in Woche 16

	MTX ^a n = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg alle 2 Wochen n = 38
PASI-75 ^b	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: erscheinungsfrei/minimal ^c	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)

^a MTX = Methotrexat

^b p = 0,027, Adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX

^c p = 0,083; Adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX

Bei Patienten, die PASI-75 und einen PGA, definiert als „erscheinungsfrei“ oder „minimal“, erreichten, wurde die Behandlung bis zu 36 Wochen lang abgesetzt. Diese Patienten wurden dahingehend beobachtet, ob sie einen Rückfall erlitten (z. B. Verschlechterung des PGA um mindestens zwei Grade). Die Behandlung der Patienten wurde dann wieder mit 0,8 mg Adalimumab/kg jede zweite Woche für weitere 16 Wochen aufgenommen. Die Ansprechraten, die während der erneuten Behandlung beobachtet wurden, waren vergleichbar mit denen in der vorherigen doppelblinden Phase: PASI-75-Ansprechen von 78,9 % (15 von 19 Patienten) und PGA (definiert als „erscheinungsfrei“ oder „minimal“) von 52,6 % (10 von 19 Patienten).

In der offenen Fortsetzungsphase der Studie wurden für bis zu weiteren 52 Wochen ein PASI-75-Ansprechen und PGA, definiert als „erscheinungsfrei“ oder „minimal“, aufrechterhalten; es gab keine neuen Erkenntnisse zur Sicherheit.

Morbus Crohn

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden bei über 1.500 Patienten mit mittelschwerem bis schwerem, aktivem Morbus Crohn (*Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) ≥ 220 und ≤ 450) in randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien untersucht. Eine Begleitmedikation in gleichbleibender Dosierung mit Aminosalicylaten, Glukokortikoiden und/oder Immunsuppressiva war erlaubt, und bei 80 % der Patienten wurde die Behandlung mit mindestens einem dieser Medikamente fortgeführt.

Die Induktion einer klinischen Remission (definiert als CDAI < 150) wurde in zwei Studien, MC-Studie I (CLASSIC I) und MC-Studie II (GAIN), untersucht. In der MC-Studie I wurden 299 Patienten, die zuvor nicht mit einem TNF-Antagonisten behandelt wurden, in eine von vier Behandlungsgruppen randomisiert: Placebo in Woche 0 und 2, 160 mg Adalimumab in Woche 0 und 80 mg in Woche 2, 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 2 sowie 40 mg in Woche 0 und 20 mg in Woche 2. In der MC-Studie II wurden 325 Patienten, die nicht mehr ausreichend auf Infliximab ansprachen oder eine Unverträglichkeit gegenüber Infliximab zeigten, randomisiert und erhielten entweder 160 mg Adalimumab in Woche 0 und 80 mg in Woche 2 oder Placebo in Woche 0 und 2. Patienten, bei denen sich primär keine Wirkung zeigte, wurden aus diesen Studien ausgeschlossen und nicht weiter untersucht.

Der Erhalt der klinischen Remission wurde in der MC-Studie III (CHARM) untersucht. In der offenen Induktionsphase der MC-Studie III erhielten 854 Patienten 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 2. In Woche 4 wurden die Patienten randomisiert und erhielten entweder 40 mg alle zwei Wochen, 40 mg jede Woche oder Placebo über den gesamten Studienzeitraum von 56 Wochen. Patienten, die auf die Therapie ansprachen (Minderung des CDAI ≥ 70), wurden in Woche 4 stratifiziert und unabhängig von denen, die bis Woche 4 noch keine Wirkung zeigten, analysiert. Ein Ausschleichen der Glukokortikoide war ab der 8. Woche erlaubt.

Die klinischen Remissions- und Ansprechraten für die MC-Studie I und die MC-Studie II sind in Tabelle 21 aufgeführt.

Tabelle 21
Induktion der klinischen Remission und des Ansprechens
(Prozent der Patienten)

	MC-Studie I: Infliximab-naïve Patienten			MC-Studie II: Infliximab-erfahrene Patienten	
	Placebo n = 74	Adalimumab 80/40 mg n = 75	Adalimumab 160/80 mg n = 76	Placebo n = 166	Adalimumab 160/80 mg n = 159
Woche 4					
Klinische Remission	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinisches Ansprechen (CR-100)	2 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Alle p-Werte beziehen sich auf den paarweisen Vergleich der Zahlen für Adalimumab versus Placebo

* p < 0,001

** p < 0,01

Die Remissionsraten in Woche 8 für die Induktionsdosierung mit 160/80 mg und mit 80/40 mg waren vergleichbar, unter der Dosierung mit 160/80 mg wurden häufiger Nebenwirkungen beobachtet.

In Woche 4 zeigten in der MC-Studie III 58 % (499/854) der Patienten ein klinisches Ansprechen und wurden in der primären Analyse erfasst. Von diesen Patienten mit klinischem Ansprechen in Woche 4 hatten 48 % bereits zuvor TNF-Antagonisten erhalten. Die Raten der anhaltenden Remission und des Ansprechens sind in Tabelle 22 aufgeführt.

Die Ergebnisse zur klinischen Remission waren weitgehend konstant, unabhängig davon, ob früher bereits ein TNF-Antagonist verabreicht wurde.

Adalimumab verringerte im Vergleich zu Placebo krankheitsbezogene Klinikaufenthalte und Operationen in Woche 56 signifikant.

Tabelle 22
Aufrechterhaltung der klinischen Remission und des Ansprechens
(Prozent der Patienten)

	Placebo	40 mg Adalimumab Jede zweite Woche	40 mg Adalimumab jede Woche
Woche 26	n = 170	n = 172	n = 157
Klinische Remission	17 %	40 %*	47 %*
Klinisches Ansprechen (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Patienten in steroidfreier Remission für ≥ 90 Tage ^a	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
Woche 56	n = 170	n = 172	n = 157
Klinische Remission	12 %	36 %*	41 %*
Klinisches Ansprechen (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Patienten in steroidfreier Remission für ≥ 90 Tage ^a	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

* p < 0,001 bezogen auf den paarweisen Vergleich der Zahlen für Adalimumab *versus* Placebo

** p < 0,02 bezogen auf den paarweisen Vergleich der Zahlen für Adalimumab *versus* Placebo

^a Von den Patienten, die Glukokortikoide zu Beginn erhalten haben

Bei den Patienten, die bis Woche 4 nicht angesprochen hatten, zeigte sich bei 43 % der mit Adalimumab behandelten Patienten in Woche 12 eine Wirkung im Vergleich zu 30 % der Placebopatienten. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass einige Patienten, die bis Woche 4 noch nicht auf die Therapie angesprochen haben, von einer Weiterführung der Erhaltungstherapie bis Woche 12 profitieren. Eine Fortsetzung der Therapie über die 12. Woche hinaus zeigte keine signifikant höhere Ansprechrate (siehe Abschnitt 4.2).

117 von 276 Patienten aus der MC-Studie I und 272 von 777 aus den MC-Studien II und III wurden mindestens 3 Jahre in einer offenen Studie mit Adalimumab weiterbehandelt. 88 bzw. 189 Patienten blieben weiterhin in klinischer Remission. Ein klinisches Ansprechen (CR-100) wurde bei 102 bzw. 233 Patienten erhalten.

Lebensqualität

In der MC-Studie I und der MC-Studie II zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung im krankheitsspezifischen IBDQ (*Inflammatory-Bowel-Disease-*

Questionnaire)-Gesamtscore in Woche 4 bei Patienten, die in die Adalimumab-Gruppen 80/40 mg und 160/80 mg randomisiert wurden, im Vergleich zur Placebogruppe. Dasselbe zeigte sich in der MC-Studie III in Woche 26 und 56 in den Adalimumab-Behandlungsgruppen im Vergleich zur Placebogruppe.

Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen

Adalimumab wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden klinischen Studie untersucht, um die Wirksamkeit und Sicherheit einer Induktions- und Dauertherapie zu evaluieren. Es wurden 192 Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 6 und einschließlich 17 Jahren mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn (MC), definiert als pädiatrischer Morbus-Crohn-Aktivitätsindex(PCDAI)-Score > 30, eingeschlossen. Die Dosis war abhängig vom Körpergewicht (< 40 kg oder ≥ 40 kg). Eingeschlossen wurden Patienten, bei denen eine konventionelle MC-Therapie (einschließlich eines Glukokortikoids und/oder eines Immunsuppressivums) versagt hatte; es wurden auch Patienten eingeschlossen, die unter Infliximab-Therapie einen Verlust des klinischen Ansprechens oder eine Unverträglichkeit entwickelt hatten.

Alle Patienten erhielten eine offene Induktionstherapie mit einer Dosis auf Basis des Körpergewichts zu Studienbeginn: 160 mg zu Woche 0 und 80 mg zu Woche 2 für Patienten ≥ 40 kg bzw. 80 mg und 40 mg für Patienten < 40 kg.

Zu Woche 4 wurden die Patienten 1:1 auf Basis des derzeitigen Körpergewichts entweder einem Behandlungsschema mit niedriger Dosis oder Standarddosis nach dem Zufallsprinzip zugeteilt (siehe Tabelle 23).

Tabelle 23
Erhaltungsdosis

Patientengewicht	Niedrige Dosis	Standarddosis
< 40 kg	10 mg jede zweite Woche	20 mg jede zweite Woche
≥ 40 kg	20 mg jede zweite Woche	40 mg jede zweite Woche

Ergebnisse zur Wirksamkeit

Der primäre Endpunkt der Studie war die klinische Remission zu Woche 26, definiert als PCDAI-Score ≤ 10.

Die Raten zur klinischen Remission und zum klinischen Ansprechen (definiert als Verringerung im PCDAI-Score um mindestens 15 Punkte im Vergleich zu Studienbeginn) sind in Tabelle 24 dargestellt. Die Raten zum Absetzen von Glukokortikoiden oder Immunsuppressiva zeigt Tabelle 25.

Tabelle 24
Morbus-Crohn-Studie bei Kindern und Jugendlichen
Klinische Remission und Ansprechen nach PCDAI

	Standarddosis 40/20 mg jede zweite Woche n = 93	Niedrige Dosis 20/10 mg jede zweite Woche n = 95	p-Wert*
Woche 26			
Klinische Remission	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinisches Ansprechen	59,1 %	48,4 %	0,073
Woche 52			
Klinische Remission	33,3 %	23,2 %	0,100

Klinisches Ansprechen	41,9 %	28,4 %	0,038
-----------------------	--------	--------	-------

* p-Wert für Vergleich von Standarddosis gegenüber Niedrigdosis

Tabelle 25
Morbus-Crohn-Studie bei Kindern und Jugendlichen
Absetzen von Glukokortikoiden oder Immunsuppressiva und Remission von Fisteln

	Standarddosis 40/20 mg jede zweite Woche	Niedrige Dosis 20/10 mg jede zweite Woche	p-Wert¹
Abgesetzte Glukokortikoide	n = 33	n = 38	
Woche 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Woche 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Absetzen von Immunsuppressiva²	n = 60	n = 57	
Woche 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Fistelremission³	n = 15	n = 21	
Woche 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Woche 52	40,0 %	23,8 %	0,303

¹ p-Wert für Vergleich von Standarddosis gegenüber Niedrigdosis

² Behandlung mit Immunsuppressiva konnte nach Ermessen des Prüfers erst zu oder nach Woche 26 beendet werden, wenn der Patient das Kriterium für ein klinisches Ansprechen erfüllte

³ definiert als Verschluss aller zum Zeitpunkt des Studienbeginns drainierender Fisteln, nachgewiesen an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Visiten im Studienverlauf

Statistisch signifikante Zunahmen (Verbesserungen) im Vergleich zum Studienbeginn wurden im Body-Mass-Index und der Körpergröße zu Woche 26 und Woche 52 für beide Behandlungsgruppen beobachtet.

Statistisch und klinisch signifikante Verbesserungen im Vergleich zum Studienbeginn wurden auch in beiden Behandlungsgruppen für die Parameter zur Lebensqualität (einschließlich IMPACT III) beobachtet.

Einhundert Patienten (n = 100) der Studie zu pädiatrischem Morbus Crohn setzten diese in einer offenen Fortsetzungsphase zur Langzeitanwendung fort. Nach fünf Jahren unter Adalimumab-Therapie wiesen 74 % (37/50) der 50 in der Studie verbliebenen Patienten weiterhin eine klinische Remission und 92,0 % (46/50) ein klinisches Ansprechen nach PCDAI auf.

Colitis ulcerosa

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab-Mehrfachdosen wurden bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (Mayo-Score 6 bis 12 mit Endoskopie-Subscore 2 bis 3) in randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien untersucht.

In der UC-I-Studie wurden 390 Patienten, die gegenüber TNF-Antagonisten naiv waren, randomisiert: sie erhielten entweder Placebo in Woche 0 und 2, 160 mg Adalimumab in Woche 0, gefolgt von 80 mg in Woche 2 oder 80 mg Adalimumab in Woche 0, gefolgt von 40 mg in Woche 2. Nach Woche 2 erhielten die Patienten in beiden Adalimumab-Armen jede zweite Woche 40 mg. Eine klinische Remission (definiert als Mayo-Score ≤ 2 mit keinem Subscore > 1) wurde in Woche 8 bewertet.

In der UC-II-Studie erhielten 248 Patienten 160 mg Adalimumab in Woche 0, 80 mg in Woche 2 und danach jede zweite Woche 40 mg und 246 Patienten erhielten Placebo. Die klinischen Ergebnisse wurden auf Einleitung einer Remission in Woche 8 und Bestehen der

Remission in Woche 52 bewertet.

Eine klinische Remission zu einem statistisch signifikanten größeren Prozentsatz gegenüber Placebo erreichten Patienten mit einer Induktionsdosis von 160/80 mg Adalimumab in Woche 8 in der UC-I-Studie (18 % unter Adalimumab vs. 9 % unter Placebo; $p = 0,031$) und UC-II-Studie (17 % unter Adalimumab vs. 9 % unter Placebo; $p = 0,019$). In der UC-II-Studie waren unter Adalimumab-Behandlung 21/41 (51 %) Patienten, die in Woche 8 in Remission waren, in Woche 52 in Remission.

Tabelle 26 zeigt die Ergebnisse aus der gesamten Population von UC-II-Studie.

Tabelle 26
Ansprechen, Remission und Mukosaheilung in der UC-II-Studie
(prozentualer Anteil der Patienten)

	Placebo	Adalimumab 40 mg jede zweite Woche
Woche 52	n = 246	n = 248
Klinisches Ansprechen	18 %	30 %*
Klinische Remission	9 %	17 %*
Mukosaheilung	15 %	25 %*
Steroidfreie Remission für ≥ 90 Tage ^a	6 % (n = 140)	13 %* (n = 150)
Woche 8 und 52		
Anhaltendes Ansprechen	12 %	24 %**
Anhaltende Remission	4 %	8 %*
Anhaltende Mukosaheilung	11 %	19 %*

Klinische Remission bedeutet Mayo Score ≤ 2 mit keinem Subscore > 1 ;

Klinisches Ansprechen bedeutet eine Abnahme im Mayo-Score gegenüber Studienbeginn um ≥ 3 Punkte und ≥ 30 % plus eine Abnahme im rektalen Blutungs-Subscore [RBS] ≥ 1 oder einen absoluten RBS von 0 oder 1;

* $p < 0,05$ für Adalimumab versus Placebo paarweiser Vergleich der Anteile

** $p < 0,001$ für Adalimumab versus Placebo paarweiser Vergleich der Anteile

^a Verabreichung von Glukokortikoiden zu Studienbeginn

Von den Patienten mit einem Ansprechen in Woche 8 sprachen in Woche 52 47 % an, waren 29 % in Remission, hatten 41 % eine Mukosaheilung und waren 20 % in steroidfreier Remission für ≥ 90 Tage.

Bei annähernd 40 % der Patienten der UC-II-Studie hatte zuvor die Anti-TNF-Behandlung mit Infliximab versagt. Die Wirksamkeit von Adalimumab war bei diesen Patienten im Vergleich zu Patienten, die Anti-TNF-naiv waren, verringert. Unter den Patienten, bei denen zuvor eine Anti-TNF-Behandlung versagt hatte, wurde bei 3 % der Patienten, die Placebo erhalten hatten, und bei 10 % der Patienten, die Adalimumab erhalten hatten, in Woche 52 eine Remission erreicht.

Patienten aus den UC-I- und UC-II-Studien hatten die Möglichkeit, an einer offenen Langzeit-Fortsetzungsstudie (UC-III) teilzunehmen. Nach Behandlung mit Adalimumab über 3 Jahre waren 75 % (301/402) nach Partial-Mayo-Score weiterhin in klinischer Remission.

Hospitalisierungsraten

Innerhalb der 52 Wochen der Studien UC-I und UC-II wurden für den Adalimumab-

Behandlungsarm im Vergleich zum Placeboarm niedrigere Raten bezüglich allgemeiner sowie Colitis-ulcerosa-bedingter Krankenhausaufenthalte beobachtet. Die Zahl an allgemeinen Hospitalisierungen betrug in der Adalimumab-Behandlungsgruppe 0,18 pro Patientenjahr gegenüber 0,26 pro Patientenjahr in der Placebogruppe, und die entsprechenden Zahlen für Colitis-ulcerosa-verursachte Hospitalisierungen waren 0,12 pro Patientenjahr gegenüber 0,22 pro Patientenjahr.

Lebensqualität

In der Studie UC-II resultierte die Behandlung mit Adalimumab in einer Verbesserung des *Inflammatory-Bowel-Disease-Questionnaire* (IBDQ)-Score.

Uveitis

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in zwei randomisierten, doppelmaskierten, placebokontrollierten Studien (UV I und II) bei erwachsenen Patienten mit nicht infektiöser Uveitis intermedia, Uveitis posterior und Panuveitis beurteilt, ausgenommen Patienten mit isolierter Uveitis anterior. Die Patienten erhielten Placebo oder eine Induktionsdosis von 80 mg Adalimumab, gefolgt von 40 mg alle zwei Wochen, beginnend eine Woche nach der Induktionsdosis. Eine Begleitmedikation in gleichbleibender Dosierung mit einem nicht biologischen Immunsuppressivum war erlaubt.

In der Studie UV I wurden 217 Patienten untersucht, die trotz Behandlung mit Kortikosteroiden (Prednison oral in einer Dosierung von 10 bis 60 mg/Tag) eine aktive Uveitis aufwiesen. Alle Patienten erhielten bei Eintritt in die Studie 2 Wochen lang eine standardisierte Prednison-Dosis von 60 mg/Tag. Darauf folgte eine verpflichtende Steroidausschleichung, sodass die Kortikosteroide bis Woche 15 vollständig abgesetzt waren.

In der Studie UV II wurden 226 Patienten mit inaktiver Uveitis untersucht, die bei Baseline zur Kontrolle ihrer Erkrankung dauerhaft mit Kortikosteroiden behandelt werden mussten (Prednison oral 10 bis 35 mg/Tag). Danach folgte eine verpflichtende Steroidausschleichung, sodass die Kortikosteroide bis Woche 19 vollständig abgesetzt waren.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt beider Studien war die „Dauer bis zum Behandlungsversagen“. Das Behandlungsversagen wurde definiert durch eine Verschlechterung in einer der vier Komponenten: entzündliche Läsionen der Ader- und Netzhaut und/oder entzündliche Gefäßläsionen der Netzhaut, Grad der Vorderkammerzellen, Grad der Glaskörpertrübung und bestkorrigierter Visus (*best corrected visual acuity*, BCVA).

Klinisches Ansprechen

Die Ergebnisse aus beiden Studien zeigten eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos eines Behandlungsversagens bei Patienten unter Behandlung mit Adalimumab gegenüber Patienten, die Placebo erhielten (siehe Tabelle 27). Beide Studien zeigten im Vergleich zu Placebo eine frühzeitig einsetzende und anhaltende Auswirkung von Adalimumab auf die Rate an Behandlungsversagen (siehe Abbildung 2).

Tabelle 27
Dauer bis zum Behandlungsversagen in den Studien UV I und UV II

Auswertung Behandlung	N	Versagen N (%)	Dauer (Median) bis zum Versagen (Monate)	HR ^a	95 %-KI für HR ^a	p-Wert ^b

Dauer bis zum Behandlungsversagen in oder nach Woche 6 in der Studie UV I						
Primäre Auswertung (ITT-Population)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001
Dauer bis zum Behandlungsversagen in oder nach Woche 2 in der Studie UV II						
Primäre Auswertung (ITT-Population)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	n. b. ^c	0,57	0,39; 0,84	0,004

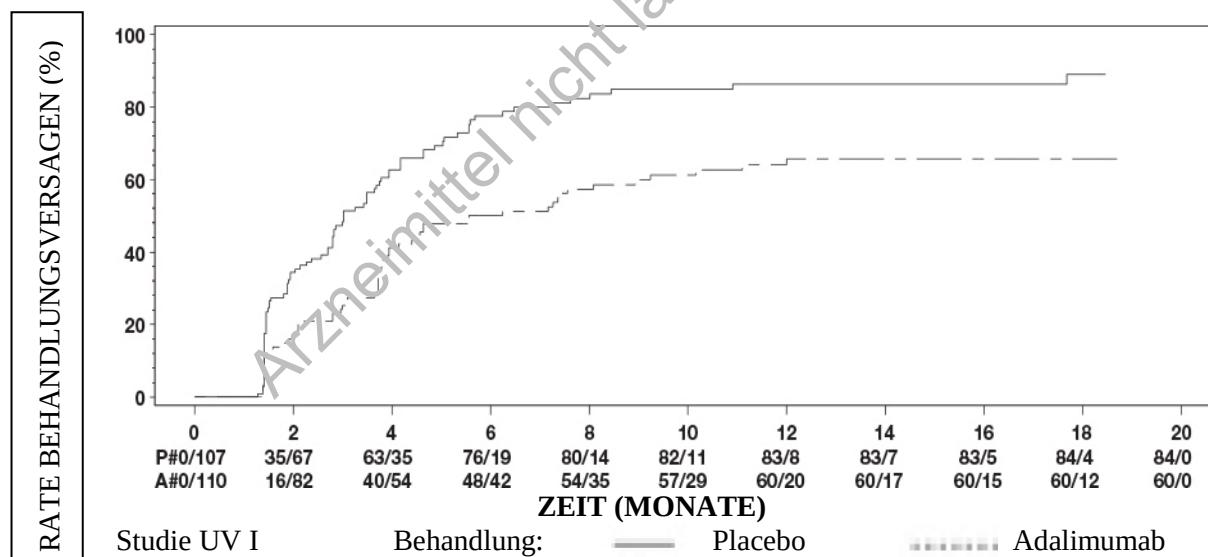
Hinweis: Ein Behandlungsversagen in oder nach Woche 6 (Studie UV I) bzw. in oder nach Woche 2 (Studie UV II) wurde als Ereignis gewertet. Ein Ausscheiden aus anderen Gründen als Behandlungsversagen wurde zum Zeitpunkt des Ausscheidens zensiert.

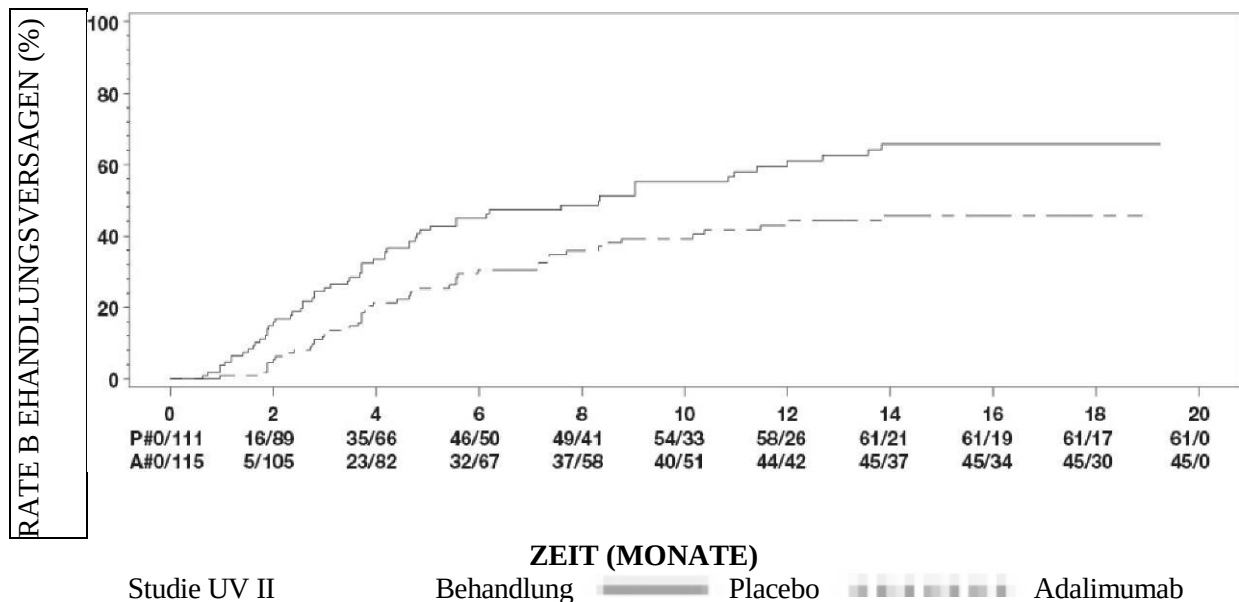
^a HR von Adalimumab gegenüber Placebo der Cox-Regressionsanalyse mit Behandlung als Faktor

^a ^b 2-seitiger p-Wert vom Log-Rank-Test

^c n. b. = nicht bestimmbar. Bei weniger als der Hälfte der Risikopatienten kam es zu einem Ereignis.

Abb. 2: Kaplan-Meier-Kurven zur Darstellung der Dauer bis zum Behandlungsversagen in oder nach Woche 6 (Studie UV I) bzw. Woche 2 (Studie UV II)





Hinweis: P# = Placebo (Anzahl an Ereignissen/Anzahl Risikopatienten); A# = Adalimumab (Anzahl an Ereignissen/Anzahl Risikopatienten).

In der Studie UV I wurden für jede Komponente des Behandlungsversagens statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Adalimumab gegenüber Placebo festgestellt. In der Studie UV II wurden statistisch signifikante Unterschiede nur für die Sehschärfe festgestellt, doch die Ergebnisse der anderen Komponenten fielen numerisch zugunsten von Adalimumab aus.

Von den 417 Probanden, die in die unkontrollierten Langzeit-Fortsetzungsstudien von UV I und UV II eingeschlossen waren, erwiesen sich 46 Studienteilnehmer als nicht auswertbar (z. B. entwickelten sie nachrangig zu einer diabetischen Retinopathie Komplikationen, die auf grauen Star oder Glaskörperentfernung zurückzuführen waren). Sie wurden deshalb von der primären Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossen. Von 371 verbleibenden auswertbaren Patienten waren 276 nach 78 Wochen noch auf Adalimumab-Therapie. Basierend auf dem betrachteten datenbasierten Ansatz waren 222 (80,4 %) symptomfrei (keine aktiven inflammatorischen Läsionen, Grad der Vorderkammerzellen $\leq 0,5+$, Grad der Glaskörpertrübung $\leq 0,5+$) mit einer einhergehenden Steroiddosis $\leq 7,5$ mg pro Tag; 184 (66,7 %) waren in einer steroidfreien Ruhephase. In Woche 78 wurde bei 88,4 % der Augen der bestkorrigierte Visus (*best corrected visual acuity*, BCVA) entweder verbessert oder erhalten (< 5 Zeichen der Verschlechterung). Ursächlich für die vorzeitige Beendigung der Studie vor Ablauf der 78 Wochen waren in 11 % der Fälle das Auftreten von Nebenwirkungen und in 5 % der Fälle ein unzureichendes Ansprechen auf die Behandlung mit Adalimumab.

Lebensqualität

In beiden klinischen Studien wurde die Therapiebewertung aus Patientensicht (*patient reported outcome*, PRO) hinsichtlich des Sehvermögens mithilfe des NEI VFQ-25 beurteilt. Bei den meisten Subscores fielen die Ergebnisse numerisch zugunsten von Adalimumab aus – ein statistisch signifikanter mittlerer Unterschied bestand in der Studie UV I beim allgemeinen Sehvermögen, bei Augenschmerzen, Nahsicht, mentaler Gesundheit und dem Gesamtscore, in der Studie UV II beim allgemeinen Sehvermögen und der mentalen Gesundheit. Weitere Wirkungen in Bezug auf das Sehvermögen fielen in der Studie UV I beim Farbsehen und in der Studie UV II beim Farbsehen, dem peripheren Sehen und der Nahsicht numerisch nicht zugunsten von Adalimumab aus.

Uveitis bei Kindern und Jugendlichen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in einer randomisierten,

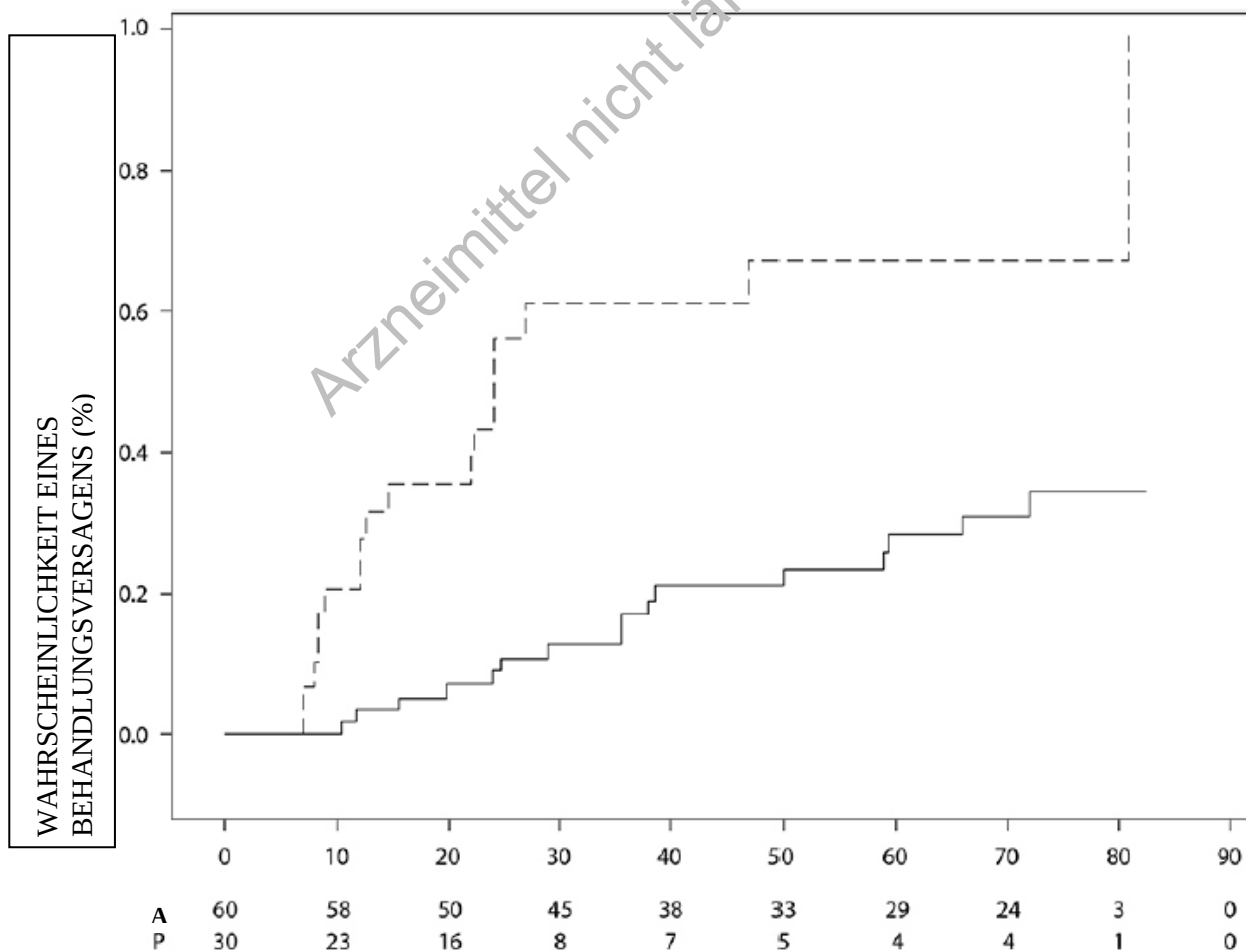
doppelmaskierten, kontrollierten Studie mit 90 pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis < 18 Jahren mit aktiver JIA-assoziiierter nicht infektiöser Uveitis anterior untersucht, die mindestens 12 Wochen lang nicht auf die Behandlung mit Methotrexat angesprochen hatten. Die Patienten erhielten alle zwei Wochen entweder Placebo oder 20 mg Adalimumab (sofern < 30 kg) oder 40 mg Adalimumab (sofern ≥ 30 kg) jeweils in Kombination mit ihrer Ausgangsdosis Methotrexat.

Der primäre Endpunkt war die „Dauer bis zum Behandlungsversagen“. Das Behandlungsversagen wurde definiert durch eine Verschlechterung oder eine gleichbleibende Nichtverbesserung der Augenentzündung, eine teilweise Verbesserung mit Entstehung von anhaltenden Augenbegleiterkrankungen oder eine Verschlechterung von Augenbegleiterkrankungen, eine nicht erlaubte Verwendung von Begleitmedikationen oder eine Unterbrechung der Behandlung für einen längeren Zeitraum.

Klinisches Ansprechen

Adalimumab verzögerte signifikant die Zeit bis zum Behandlungsversagen im Vergleich zu Placebo (siehe Abbildung 3, $p < 0,0001$ beim *Log-Rank-Test*). Die mittlere Zeit bis zum Behandlungsversagen lag bei 24,1 Wochen für Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, während die mittlere Zeit für das Behandlungsversagen für mit Adalimumab behandelte Patienten nicht abschätzbar war, da weniger als die Hälfte dieser Patienten ein Behandlungsversagen erfahren haben. Adalimumab verminderte signifikant das Risiko eines Behandlungsversagens um 75 % im Vergleich zu Placebo, wie die *Hazard Ratio* ($HR = 0,25$ [95 % CI: 0,12; 0,49]) zeigt.

Abb. 3: Kaplan-Meier-Kurven zur Darstellung der Dauer bis zum Behandlungsversagen in der pädiatrischen Uveitis Studie



ZEIT (WOCHEN)

Behandlung Placebo Adalimumab

Hinweis: P = Placebo (Anzahl Risikopatienten); A = Adalimumab (Anzahl Risikopatienten).

Immunogenität

Während der Behandlung mit Adalimumab können sich Anti-Adalimumab-Antikörper bilden. Die Bildung von Anti-Adalimumab-Antikörpern ist mit einer erhöhten *Clearance* und einer verminderten Wirksamkeit von Adalimumab verbunden. Zwischen der Anwesenheit von Anti-Adalimumab-Antikörpern und dem Auftreten von unerwünschten Ereignissen gibt es keinen offensichtlichen Zusammenhangs.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat die Verpflichtung ausgesetzt, Studienergebnisse mit dem Referenzarzneimittel, das Adalimumab enthält, in einer oder mehreren Untergruppen der pädiatrischen Patienten bei Colitis ulcerosa einzureichen (Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen siehe Abschnitt 4.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Nach subkutaner Gabe einer Einzeldosis von 40 mg waren die Resorption und Verteilung von Adalimumab langsam. Die maximalen Serumkonzentrationen¹ wurden ungefähr 5 Tage nach Verabreichung erreicht. Die auf Grundlage von drei Studien geschätzte, durchschnittliche absolute Bioverfügbarkeit von Adalimumab betrug nach Gabe einer einzelnen subkutanen Dosis von 40 mg 64 %. Nach intravenösen Einzeldosen von 0,25 bis 10 mg/kg waren die Konzentrationen proportional zur Dosis. Bei Dosen von 0,5 mg/kg (~ 40 mg) lag die *Clearance* zwischen 11 und 15 ml/h, das Verteilungsvolumen (V_{ss}) betrug 5 bis 6 Liter, und die mittlere terminale Halbwertszeit lag bei ungefähr zwei Wochen. Die Adalimumab-Konzentrationen in der Synovialflüssigkeit mehrerer Patienten mit rheumatoider Arthritis lagen zwischen 31 % und 96 % der Serumkonzentrationen.

Nach subkutaner Verabreichung von 40 mg Adalimumab jede zweite Woche an erwachsene Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) betrugen die mittleren *Steady-State*-Talkonzentrationen ca. 5 µg/ml (ohne gleichzeitige Gabe von Methotrexat) bzw. 8 – 9 µg/ml (in Kombination mit Methotrexat). Im *Steady State* erhöhten sich die Talkonzentrationen der Adalimumab-Serumspiegel nach subkutaner Verabreichung von 20, 40 und 80 mg entweder jede zweite oder jede Woche ungefähr proportional zur Dosis.

Nach subkutaner Verabreichung von 24 mg/m² (bis zu einer Maximaldosis von 40 mg) jede zweite Woche an Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (JIA), die zwischen 4 und 17 Jahren alt waren, betrugen die mittleren *Steady-State*-Talkonzentrationen der Adalimumab-Serumspiegel für Adalimumab ohne Methotrexat-Begleittherapie 5,6 ± 5,6 µg/ml (102 % CV) und 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7 % CV) bei Kombinationstherapie mit Methotrexat (die Messwerte wurden von Woche 20 bis 48 erhoben).

Bei Patienten mit polyartikulärer JIA, die 2 bis < 4 Jahre alt oder 4 Jahre alt und älter waren und die < 15 kg wogen und eine Dosis von 24 mg Adalimumab/m² erhielten, betrug die mittlere *Steady-State*-Talkonzentration der Adalimumab-Serumspiegel für Adalimumab ohne Methotrexat-Begleittherapie 6,0 ± 6,1 µg/ml (101 % CV) und 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2 % CV) bei Kombinationstherapie mit Methotrexat.

Nach subkutaner Verabreichung von 24 mg/m² (bis zu maximal 40 mg) jede zweite Woche an Patienten mit Enthesitis-assoziiierter Arthritis, die 6 bis 17 Jahre alt waren, betrug die mittlere *Steady-State*-Talkonzentration der Adalimumab-Serumspiegel für Adalimumab ohne Methotrexat-

Begleittherapie $8,8 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$ und $11,8 \pm 4,3 \mu\text{g/ml}$ bei Kombinationstherapie mit Methotrexat (die Messwerte wurden in Woche 24 erhoben).

Nach subkutaner Anwendung von Adalimumab 40 mg jede zweite Woche bei erwachsenen Patienten mit nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis betrug die mittlere ($\pm$ SD) *Steady-State*-Talkonzentration in Woche 68 $8,0 \pm 4,6 \mu\text{g/ml}$.

Bei erwachsenen Psoriasispatienten betrug unter der Monotherapie mit 40 mg Adalimumab jede zweite Woche die mittlere *Steady-State*-Talkonzentration $5 \mu\text{g/ml}$.

Nachdem pädiatrische Patienten mit chronischer Plaque-Psoriasis jede zweite Woche 0,8 mg Adalimumab/kg (bis zu maximal 40 mg) subkutan erhielten, betrugen die mittleren ($\pm$ SD) Serumtalkonzentrationen von Adalimumab ungefähr $7,4 \pm 5,8 \mu\text{g/ml}$ (79 % CV).

Bei Patienten mit Morbus Crohn wurde mit der Induktionsdosis von 80 mg Adalimumab in Woche 0, gefolgt von 40 mg Adalimumab in Woche 2 eine Talkonzentration von Adalimumab im Serum von ca. $5,5 \mu\text{g/ml}$ während der Einleitungstherapie erreicht. Mit einer Induktionsdosis von 160 mg Adalimumab in Woche 0, gefolgt von 80 mg in Woche 2 wurde eine Talkonzentration im Serum von ca. $12 \mu\text{g/ml}$ während der Induktionsphase erreicht. Die durchschnittliche Talkonzentration lag bei ca. $7 \mu\text{g/ml}$ bei Patienten mit Morbus Crohn, die eine Erhaltungsdosis von 40 mg Adalimumab alle zwei Wochen erhielten.

Bei pädiatrischen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn war die offene Induktionsdosis von Adalimumab 160/80 mg oder 80/40 mg zu Woche 0 bzw. 2, abhängig vom Körpergewicht mit einem Schnitt bei 40 kg. Zu Woche 4 wurden die Patienten auf Basis ihres Körpergewichts 1:1 entweder zur Erhaltungstherapie mit der Standarddosis (40/20 mg jede zweite Woche) oder mit der niedrigen Dosis (20/10 mg jede zweite Woche) randomisiert. Die mittleren ($\pm$ SD) Serumtalkonzentrationen von Adalimumab, die zu Woche 4 erreicht wurden, betrugen für Patienten ≥ 40 kg (160/80 mg) $15,7 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$ und für Patienten < 40 kg (80/40 mg) $10,6 \pm 6,1 \mu\text{g/ml}$.

Für Patienten, die bei der randomisierten Therapie blieben, betrugen zu Woche 52 die mittleren ($\pm$ SD) Serumtalkonzentrationen von Adalimumab $9,5 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$ für die Gruppe mit Standarddosis und $3,5 \pm 2,2 \mu\text{g/ml}$ für die Gruppe mit der niedrigen Dosis. Die mittleren Talkonzentrationen blieben bei Patienten, die weiterhin jede zweite Woche eine Adalimumab-Behandlung erhielten, 52 Wochen lang erhalten. Für Patienten mit Dosisescalation (Verabreichung wöchentlich statt jede zweite Woche) betrugen die mittleren ($\pm$ SD) Serumtalkonzentrationen von Adalimumab zu Woche 52 $15,3 \pm 11,4 \mu\text{g/ml}$ (40/20 mg, wöchentlich) bzw. $6,7 \pm 3,5 \mu\text{g/ml}$ (20/10 mg, wöchentlich).

Bei erwachsenen Patienten mit Colitis ulcerosa wurde mit der Induktionsdosis von 160 mg Adalimumab in Woche 0, gefolgt von 80 mg Adalimumab in Woche 2 eine Talkonzentration von Adalimumab im Serum von ca. $12 \mu\text{g/ml}$ während der Einleitungstherapie erreicht. Die durchschnittliche Talkonzentration lag bei ca. $8 \mu\text{g/ml}$ bei Patienten mit Colitis ulcerosa, die eine Erhaltungsdosis von 40 mg Adalimumab alle zwei Wochen erhielten.

Bei erwachsenen Patienten mit Uveitis wurde mit einer Induktionsdosis von 80 mg Adalimumab in Woche 0, gefolgt von 40 mg Adalimumab alle zwei Wochen ab Woche 1, eine mittlere *Steady-State*-Konzentration von ca. 8 bis $10 \mu\text{g/ml}$ erreicht.

Die Adalimumab-Exposition bei pädiatrischen Uveitis-Patienten wurde anhand von pharmakokinetischen Populationsmodellen und von Simulationen auf Basis der indikationsübergreifenden Pharmakokinetik bei anderen pädiatrischen Patienten (Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen, juvenile idiopathische Arthritis, Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen sowie Enthesitis-assoziierte Arthritis) bestimmt. Es gibt keine klinischen Expositionsdaten für die Verwendung einer Induktionsdosis bei Kindern < 6 Jahren. Die

prognostizierten Expositionen weisen darauf hin, dass in der Abwesenheit von Methotrexat eine Induktionsdosis zu einem anfänglichen Anstieg der systemischen Exposition führen könnte.

Pharmakokinetische und pharmakodynamische Modelle und Simulationen sagten für Patienten, die mit 80 mg jede zweite Woche behandelt wurden, eine vergleichbare Adalimumab-Exposition und Wirksamkeit voraus wie bei Patienten, die mit 40 mg jede Woche behandelt wurden (eingeschlossen waren erwachsene Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA), Hidradenitis suppurativa (HS), Colitis ulcerosa (CU), Morbus Crohn (MC) oder Psoriasis (Pso), jugendliche Patienten mit HS sowie pädiatrische Patienten mit MC ≥ 40 kg).

Dosis-Wirkungs-Beziehung bei Kindern und Jugendlichen

Auf Basis klinischer Studiendaten von Patienten mit JIA (pJIA und EAA) wurde eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen den Plasmakonzentrationen und dem PedACR-50-Ansprechen bestimmt. Die Adalimumab-Plasmakonzentration, die offenbar zur mittleren maximalen Wahrscheinlichkeit eines PedACR-50-Ansprechens (EC_{50}) führt, lag bei 3 $\mu\text{g/ml}$ (95 % CI: 1 – 6 $\mu\text{g/ml}$).

Dosis-Wirkungs-Beziehungen zwischen der Adalimumab-Konzentration und der Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten mit schwerer chronischer Plaque-Psoriasis wurden für den PASI-75 bzw. die PGA-Scores „klares Hautbild“ oder „nahezu klares Hautbild“ festgelegt. Die Häufigkeiten des PASI-75 und der PGA-Scores „klares Hautbild“ oder „nahezu klares Hautbild“ nahmen mit zunehmender Adalimumab-Konzentration zu, beide mit einer offensichtlich vergleichbaren EC_{50} von etwa 4,5 $\mu\text{g/ml}$ (95 % CI 0,4 – 47,6 beziehungsweise 1,9 – 10,5).

Elimination

Pharmakokinetische Analysen anhand des Datenbestandes von über 1.300 RA-Patienten ergaben eine Tendenz zu einer höheren scheinbaren Adalimumab-Clearance bei steigendem Körpergewicht. Nach Korrektur hinsichtlich der Gewichtsunterschiede schien der Einfluss von Geschlecht und Alter auf die Adalimumab-Clearance gering zu sein. Die Serumkonzentrationen an freiem, nicht an Anti-Adalimumab-Antikörper (AAA) gebundenem Adalimumab waren niedriger bei Patienten mit messbaren AAA.

Eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion

Adalimumab wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Daten aus nicht klinischen Studien zur Einzeldosistoxizität, Toxizität bei Mehrfachgabe und Genotoxizität lassen keine besondere Gefahr für Menschen erkennen.

Eine Studie zur Toxizität der embryofetalen/perinatalen Entwicklung wurde bei Cynomolgus-Affen mit 0,30 und 100 mg/kg (9 – 17 Affen/Gruppe) durchgeführt. Es gab keine Hinweise auf eine Schädigung der Feten durch Adalimumab. Weder Kanzerogenitätsstudien noch eine Standardstudie zur Fertilität und Postnataltoxizität wurden mit Adalimumab durchgeführt, da entsprechende Modelle für einen Antikörper mit begrenzter Kreuzreaktivität mit Nagetier-TNF nicht vorhanden sind und die Entwicklung neutralisierender Antikörper bei Nagetieren fehlt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Dinatriummonohydrogenphosphat-Dihydrat
Mannitol
Natriumchlorid
Citronensäure-Monohydrat
Natriumcitrat
Polysorbat 80
Natriumhydroxid (zur Anpassung des pH-Werts)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren. Die Fertigspritze bzw. den Fertigpen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die Fertigspritze bzw. der Fertigpen darf für bis zu 14 Tage bei Temperaturen bis zu maximal 25 °C gelagert werden. Die Fertigspritze oder der Fertigpen müssen vor Licht geschützt werden und müssen entsorgt werden, wenn sie nicht innerhalb dieser 14 Tage verwendet werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kromeya 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

0,8 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze (Glasart I) mit einer 29G-Dünnwandnadel (1/2 Zoll) mit einer Latex-freien Nadelkappe, einem Kolbenstopfen (Synthetik kautschuk), verlängerten Fingerauflagen und einem passiven Nadelschutz.

Packungsgröße mit:

- 2 Fertigspritzen mit 2 Alkoholtupfern
- 6 Fertigspritzen mit 6 Alkoholtupfern

Kromeya 40 mg Injektionslösung im Fertigpen

0,8 ml Lösung im Fertigpen Physioject™, der eine Fertigspritze (Glasart I) mit einer 29G-Dünnwandnadel (1/2 Zoll) mit einer Latex-freien Nadelkappe, einem Kolbenstopfen (Synthetik kautschuk) enthält. Der Einwegpen ist eine handgeführte, mechanische Injektionsvorrichtung für den einmaligen Gebrauch.

Packungsgröße mit:

- 2 Fertigpens mit 2 Alkoholtupfern
- 6 Fertigpens mit 6 Alkoholtupfern

Es werden möglicherweise nicht alle Darreichungsformen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Kromea 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

EU/1/19/1357/002

EU/1/19/1357/004

Kromea 40 mg Injektionslösung im Fertigpen

EU/1/19/1357/003

EU/1/19/1357/005

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

2. April 2019

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur verfügbar: <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kromeya 40 mg/0,8 ml Injektionslösung für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG COMPOSITION

Jede Einzeldosis-Durchstechflasche mit 0,8 ml enthält 40 mg Adalimumab.

Adalimumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper, der in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters produziert wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion).

Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Juvenile idiopathische Arthritis

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis

Kromeya ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Patienten ab dem Alter von 2 Jahren, die nur unzureichend auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen haben.

Kromeya kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat oder, wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden (zur Wirksamkeit bei der Monotherapie siehe Abschnitt 5.1). Bei Patienten, die jünger als 2 Jahre sind, wurde Adalimumab nicht untersucht.

Enthesitis-assoziierte Arthritis

Kromeya ist zur Behandlung der aktiven Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Patienten indiziert, die 6 Jahre und älter sind und die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben (siehe Abschnitt 5.1).

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Kromeya ist indiziert zur Behandlung der schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von 4 Jahren), die nur unzureichend auf eine topische Therapie und Phototherapien angesprochen haben oder für die diese Therapien nicht geeignet sind.

Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen

Kromeya ist indiziert zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von 6 Jahren), die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie, einschließlich primärer Ernährungstherapie und einem Glukokortikoid und/oder einem Immunsuppressivum, angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

Uveitis bei Kindern und Jugendlichen

Kromeya ist indiziert zur Behandlung der chronischen nicht infektiösen Uveitis anterior bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 2 Jahren, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder für die eine konventionelle Therapie nicht geeignet ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Kromeya sollte von einem Facharzt mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Krankheitszuständen, für die Kromeya indiziert ist, eingeleitet und überwacht werden. Augenärzten wird angeraten, vor der Einleitung einer Kromeya-Therapie einen entsprechenden Spezialisten zurate zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4). Patienten, die mit Kromeya behandelt werden, sollte der spezielle Patientenpass ausgehändigt werden.

Nach einer entsprechenden Einweisung in die Injektionstechnik können Patienten Kromeya selbst injizieren, falls ihr Arzt dies für angemessen hält und medizinische Nachuntersuchungen nach Bedarf erfolgen.

Während der Behandlung mit Kromeya sollten andere Begleittherapien (z. B. Glukokortikoide und/oder Immunsuppressiva) optimiert werden.

Dosierung

Kinder und Jugendliche

Juvenile idiopathische Arthritis

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis ab einem Alter von 2 Jahren

Die empfohlene Dosis von Kromeya wird für Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis ab einem Alter von 2 Jahren anhand des Körpergewichts bestimmt (Tabelle 1). Kromeya wird jede zweite Woche subkutan injiziert.

Tabelle 1
Kromeya-Dosis für Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis

Gewicht des Patienten	Dosierungsschema
10 kg bis < 30 kg	20 mg jede zweite Woche
≥ 30 kg	40 mg jede zweite Woche

Die verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass ein klinisches Ansprechen üblicherweise innerhalb von 12 Behandlungswochen erreicht wird. Die Fortsetzung der Therapie sollte bei einem Patienten, der innerhalb dieser Zeitspanne nicht anspricht, nochmals sorgfältig überdacht werden.

Für diese Indikation findet sich bei Patienten, die jünger als 2 Jahre sind, keine relevante Anwendung von Adalimumab.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Kromea auch in anderen Darreichungsformen erhältlich sein.

Enthesitis-assoziierte Arthritis

Die empfohlene Dosis von Kromea für Patienten mit Enthesitis-assoziiierter Arthritis ab einem Alter von 6 Jahren wird anhand des Körpergewichtes bestimmt (Tabelle 2). Kromea wird jede zweite Woche subkutan injiziert.

Tabelle 2
Kromea-Dosis für Patienten mit Enthesitis-assoziiierter Arthritis

Gewicht des Patienten	Dosierungsschema
15 kg bis < 30 kg	20 mg jede zweite Woche
≥ 30 kg	40 mg jede zweite Woche

Adalimumab wurde bei Patienten mit Enthesitis-assoziiierter Arthritis, die jünger als 6 Jahre sind, nicht untersucht.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Kromea auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Die empfohlene Kromea-Dosis wird für Patienten mit Plaque-Psoriasis im Alter von 4 bis 17 Jahren anhand des Körpergewichtes bestimmt (Tabelle 3). Kromea wird subkutan injiziert.

Tabelle 3
Kromea-Dosis für Kinder und Jugendliche mit Plaque-Psoriasis

Gewicht des Patienten	Dosierungsschema
15 kg bis < 30 kg	Anfangsdosis von 20 mg, gefolgt von einer Dosis von 20 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis
≥ 30 kg	Anfangsdosis von 40 mg, gefolgt von einer Dosis von 40 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis

Die Fortsetzung der Therapie länger als 16 Wochen sollte bei Patienten, die innerhalb dieser Zeitspanne nicht ansprechen, sorgfältig abgewogen werden.

Wenn die Wiederaufnahme der Therapie mit Kromea angezeigt ist, sollte bezüglich Dosis und Behandlungsdauer die oben beschriebene Anleitung befolgt werden.

Die Sicherheit von Adalimumab bei Kindern und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis wurde für durchschnittlich 13 Monate beurteilt.

Für diese Indikation findet sich bei Kindern, die jünger als 4 Jahre sind, keine relevante Anwendung von Adalimumab.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Kromea auch in anderen Darreichungsformen erhältlich sein.

Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen

Die empfohlene Dosis von Kromea für Patienten mit Morbus Crohn im Alter von 6 bis 17 Jahren wird anhand des Körpergewichts bestimmt (Tabelle 4). Kromea wird subkutan injiziert.

Tabelle 4
Kromea-Dosis für Kinder und Jugendliche mit Morbus Crohn

Gewicht Des Patienten	Anfangsdosis	Erhaltungsdosis, beginnend in Woche 4
< 40 kg	• 40 mg in Woche 0 und 20 mg in Woche 2 In Fällen, in denen ein schnelleres Ansprechen auf die Therapie erforderlich ist, kann – unter Berücksichtigung, dass bei einer höheren Induktionsdosis auch das Risiko für Nebenwirkungen höher sein kann – folgende Dosis angewandt werden: • 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 2	20 mg jede zweite Woche
≥ 40 kg	• 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 2 In Fällen, in denen ein schnelleres Ansprechen auf die Therapie erforderlich ist, kann – unter Berücksichtigung, dass bei einer höheren Induktionsdosis auch das Risiko für Nebenwirkungen höher sein kann – folgende Dosis angewandt werden: • 160 mg in Woche 0 und 80 mg in Woche 2	40 mg jede zweite Woche

Patienten, die unzureichend ansprechen, können unter Umständen von einer Erhöhung der Dosierung profitieren:

- < 40 kg: 20 mg jede Woche
- ≥ 40 kg: 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche

Die Fortsetzung der Therapie sollte bei einem Patienten, der bis Woche 12 nicht angesprochen hat, nochmals sorgfältig überdacht werden.

In dieser Indikation findet sich bei Kindern, die jünger als 6 Jahre sind, keine relevante Anwendung von Adalimumab.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Kromea auch in anderen Darreichungsformen erhältlich sein.

Uveitis bei Kindern und Jugendlichen

Die empfohlene Dosis von Kromea bei Kindern und Jugendlichen mit Uveitis ab einem Alter von 2 Jahren wird anhand des Körpergewichts bestimmt (Tabelle 5). Kromea wird subkutan injiziert.

Es gibt keine Erfahrungen für die Behandlung der Uveitis bei Kindern und Jugendlichen mit Adalimumab ohne die gleichzeitige Behandlung mit Methotrexat.

Tabelle 5
Kromea-Dosis für Kinder und Jugendliche mit Uveitis

Gewicht des Patienten	Dosierungsschema
< 30 kg	20 mg jede zweite Woche in Kombination mit Methotrexat
≥ 30 kg	40 mg jede zweite Woche in Kombination mit Methotrexat

Wenn mit der Kromeya-Therapie begonnen wird, kann eine Woche vor Beginn der Erhaltungstherapie eine Induktionsdosis von 40 mg bei Patienten < 30 kg bzw. 80 mg bei Patienten ≥ 30 kg verabreicht werden. Zur Anwendung einer Adalimumab-Induktionsdosis bei Kindern < 6 Jahren sind keine klinischen Daten vorhanden (siehe Abschnitt 5.2).

Für diese Indikation findet sich bei Kindern, die jünger als 2 Jahre sind, keine relevante Anwendung von Kromeya.

Es wird empfohlen, Nutzen und Risiko einer Langzeitbehandlung jährlich zu beurteilen (siehe Abschnitt 5.1).

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Kromeya auch in anderen Darreichungsformen erhältlich sein.

Nieren- und/oder Leberfunktionsstörung

Adalimumab wurde in dieser Patientengruppe nicht untersucht. Eine Dosisempfehlung kann nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Kromeya wird mittels subkutaner Injektion verabreicht. Die vollständige Anweisung für die Anwendung findet sich in der Packungsbeilage.

Kromeya ist auch in anderen Stärken und Darreichungsformen verfügbar.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Aktive Tuberkulose oder andere schwere Infektionen wie Sepsis und opportunistische Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).

Mäßige bis schwere Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III/IV) (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen der Name und die Chargennummer des verabreichten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Infektionen

Patienten, die mit TNF-Antagonisten behandelt werden, sind für schwere Infektionen empfänglicher. Eine beeinträchtigte Lungenfunktion kann das Risiko für die Entwicklung von Infektionen erhöhen. Patienten müssen daher im Hinblick auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose, vor, während und nach der Behandlung mit Kromeya engmaschig überwacht werden. Da die Elimination von Adalimumab bis zu vier Monate dauern kann, sollte die

Überwachung über diesen Zeitraum fortgesetzt werden.

Eine Behandlung mit Kromea sollte bei Patienten mit aktiven Infektionen, einschließlich chronischer oder lokalisierter Infektionen, erst eingeleitet werden, wenn die Infektionen unter Kontrolle sind. Bei Patienten, die Tuberkulose ausgesetzt waren und bei Patienten, die in Hochrisikogebiete von Tuberkulose oder von endemischen Mykosen wie z. B. Histoplasmose, Kokzidioidomykose oder Blastomykose gereist sind, müssen vor Beginn der Therapie Risiko und Vorteile einer Behandlung mit Kromea sorgfältig überdacht werden (siehe *Andere opportunistische Infektionen*).

Patienten, bei denen sich unter Behandlung mit Kromea eine neue Infektion entwickelt, sollten engmaschig beobachtet werden und sich einer vollständigen diagnostischen Beurteilung unterziehen. Tritt bei einem Patienten eine schwere Infektion oder Sepsis neu auf, sollte Kromea so lange abgesetzt werden und eine geeignete antibakterielle oder antimykotische Therapie eingeleitet werden, bis die Infektion unter Kontrolle ist. Bei Patienten mit anamnestisch bekannten rezidivierenden Infektionen sowie mit Grunderkrankungen und Begleitmedikationen, die das Entstehen von Infektionen begünstigen, darunter auch die medikamentöse Behandlung mit Immunsuppressiva, sollte die Anwendung von Kromea durch den behandelnden Arzt mit Vorsicht abgewogen werden.

Schwere Infektionen

Schwere Infektionen, einschließlich Sepsis, aufgrund von bakteriellen, mykobakteriellen, invasiven Pilz-, Parasiten-, viralen oder anderen opportunistischen Infektionen, wie z. B. Listeriose, Legionellose und Pneumocystisinfektion, sind im Zusammenhang mit Adalimumab beschrieben worden.

Andere schwere Infektionen in klinischen Studien schließen Pneumonie, Pyelonephritis, septische Arthritis und Septikämie ein. Über Hospitalisierung oder Todesfälle in Verbindung mit Infektionen wurde berichtet.

Tuberkulose

Es gab Berichte von Tuberkulose, einschließlich Reaktivierung und Tuberkuloseerkrankungen, bei Patienten, die Adalimumab erhielten. Die Berichte umfassten pulmonale und extrapulmonale (d. h. disseminierte) Tuberkulosefälle.

Vor Beginn der Behandlung mit Kromea müssen alle Patienten sowohl auf aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen untersucht werden. Zu dieser Untersuchung sollte eine eingehende medizinische Anamnese des Patienten gehören. Diese sollte eine persönliche Tuberkuloseerkrankung, mögliche frühere Kontakte zu Personen mit aktiver Tuberkulose und eine frühere bzw. derzeitige Behandlung mit Immunsuppressiva abklären. Geeignete Screeningtests (d. h. Tuberkulinhauttest und Röntgen-Thoraxaufnahme) sollten bei allen Patienten durchgeführt werden (nationale Empfehlungen sollten befolgt werden). Es wird empfohlen, die Durchführung und Ergebnisse dieser Tests auf dem Patientenpass zu dokumentieren. Verschreibende Ärzte werden an das Risiko der falsch negativen Ergebnisse des Tuberkulinhauttests, insbesondere bei schwer erkrankten oder immunsupprimierten Patienten, erinnert.

Wird eine aktive Tuberkulose diagnostiziert, darf die Behandlung mit Kromea nicht eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.3).

In allen nachstehend beschriebenen Situationen sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Kromea-Therapie sehr sorgfältig abgewogen werden.

Bei Verdacht auf latente Tuberkulose sollte ein in der Tuberkulosebehandlung erfahrener Arzt aufgesucht werden.

Wird eine latente Tuberkulose diagnostiziert, muss vor der ersten Gabe von Kromea eine geeignete Tuberkuloseprophylaxe entsprechend den nationalen Empfehlungen begonnen werden.

Eine Tuberkuloseprophylaxe vor Beginn der Behandlung mit Kromea sollte ebenfalls bei Patienten erwogen werden, bei denen trotz negativem Tuberkulostest mehrere oder signifikante Risikofaktoren für Tuberkulose gegeben sind und bei Patienten mit anamnestisch bekannter latenter oder aktiver Tuberkulose, wenn unklar ist, ob eine adäquate Behandlung durchgeführt wurde.

Trotz Tuberkuloseprophylaxe sind Fälle von Tuberkulosereaktivierung bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, aufgetreten. Einige Patienten, die zuvor erfolgreich gegen aktive Tuberkulose behandelt worden waren, entwickelten unter der Behandlung mit Adalimumab erneut eine Tuberkulose.

Die Patienten sind anzuweisen, ärztlichen Rat einzuholen, falls es während oder nach der Behandlung mit Kromea zu klinischen Anzeichen/Symptomen kommt, die auf eine Tuberkuloseinfektion hinweisen (z. B. anhaltender Husten, Kräfteschwund/Gewichtsverlust, leicht erhöhte Körpertemperatur, Teilnahmslosigkeit).

Andere opportunistische Infektionen

Opportunistische Infektionen, einschließlich invasiver Pilzinfektionen, wurden bei Patienten beobachtet, die Adalimumab erhielten. Diese Infektionen wurden nicht lückenlos bei Patienten erkannt, die TNF-Antagonisten anwendeten. Dies führte zu Verzögerungen bei der geeigneten Therapie, manchmal mit tödlichem Ausgang.

Bei Patienten, die Anzeichen oder Symptome wie z. B. Fieber, Unwohlsein, Gewichtsverlust, Schweißausbrüche, Husten, Atemnot und/oder Lungeninfiltrate oder eine andere schwere systemische Erkrankung mit oder ohne gleichzeitigem Schock entwickeln, ist eine invasive Pilzinfektion zu befürchten. Die Verabreichung von Kromea muss sofort unterbrochen werden. Bei diesen Patienten sollten die Diagnose und die Einleitung einer empirischen Antimykotikatherapie mit einem Arzt abgesprochen werden, der in der Behandlung von Patienten mit invasiven Pilzinfektionen Erfahrung hat.

Hepatitis-B-Reaktivierung

Die Reaktivierung einer Hepatitis B trat bei Patienten auf, die einen TNF-Antagonisten, einschließlich Adalimumab, erhielten und chronische Träger dieses Virus waren (d. h. HBsAg-positiv). Einige Fälle nahmen einen tödlichen Ausgang. Patienten müssen vor Beginn der Therapie mit Kromea auf eine HBV-Infektion untersucht werden. Patienten, die positiv auf eine Hepatitis-B-Infektion getestet wurden, sollten Rücksprache mit einem Arzt halten, der Fachkenntnisse zur Behandlung von Hepatitis B hat.

Träger von HBV, die eine Behandlung mit Kromea benötigen, müssen engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion sowohl während der gesamten Therapie als auch mehrere Monate nach Beendigung der Therapie überwacht werden. Es gibt keine ausreichenden Daten zur Vorbeugung einer HBV-Reaktivierung durch eine antivirale Therapie bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten behandelt werden und Träger von HBV sind. Patienten, bei denen eine HBV-Reaktivierung auftritt, müssen Kromea absetzen, und eine effektive antivirale Therapie mit geeigneter unterstützender Behandlung muss eingeleitet werden.

Neurologische Ereignisse

TNF-Antagonisten, einschließlich Adalimumab, wurden in seltenen Fällen mit dem neuen Auftreten oder der Verstärkung der klinischen Symptomatik und/oder dem radiologischen Nachweis von demyelinisierenden Erkrankungen im zentralen Nervensystem, einschließlich Multipler Sklerose und

Optikusneuritis, und demyelinisierenden Erkrankungen im peripheren Nervensystem, einschließlich Guillain-Barré-Syndrom, in Verbindung gebracht. Die Verordnung von Kromea sollte bei Patienten mit vorbestehenden oder beginnenden demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS oder des peripheren Nervensystems vom verschreibenden Arzt sorgfältig abgewogen werden. Tritt eine dieser Erkrankungen auf, sollte in Betracht gezogen werden, Kromea abzusetzen. Es besteht ein bekannter Zusammenhang zwischen einer Uveitis intermedia und demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS. Patienten mit nicht infektiöser Uveitis intermedia sollten vor der Einleitung einer Kromea-Therapie und regelmäßig während der Behandlung neurologisch untersucht werden, um vorbestehende oder beginnende demyelinisierende Erkrankungen des ZNS zu erfassen.

Allergische Reaktionen

In klinischen Studien waren schwerwiegende allergische Reaktionen in Verbindung mit Adalimumab selten. Nicht schwerwiegende allergische Reaktionen im Zusammenhang mit Adalimumab wurden in klinischen Studien gelegentlich beobachtet. Es gibt Berichte zum Auftreten von schwerwiegenden allergischen Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, nach Verabreichung von Adalimumab. Falls eine anaphylaktische Reaktion oder andere schwerwiegende allergische Reaktionen auftreten, sollte Kromea sofort abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Immunsuppression

In einer Studie mit 64 Patienten mit rheumatoider Arthritis, die mit Adalimumab behandelt wurden, ergab sich kein Beleg für eine Abschwächung der Überempfindlichkeitsreaktion vom verzögerten Typ, für eine Abnahme der Immunglobulinkonzentration oder für Veränderungen der Zahl von Effektor-T-, B-, NK-Zellen, Monozyten/Makrophagen und neutrophilen Granulozyten.

Maligne und lymphoproliferative Erkrankungen

Innerhalb kontrollierter Phasen von klinischen Studien wurden bei Patienten unter TNF-Antagonisten im Vergleich zu Kontrollpatienten mehr Fälle von malignen Erkrankungen, einschließlich Lymphome, beobachtet. Allerdings war das Auftreten selten. In der Phase nach Markteinführung wurden Fälle von Leukämie bei Patienten, die mit einem TNF-Antagonisten behandelt wurden, berichtet. Die Risikoeinschätzung wird dadurch erschwert, dass bei Patienten mit langjährig bestehender rheumatoider Arthritis und hoch aktiver, entzündlicher Erkrankung ein erhöhtes Grundrisiko für Lymphome und Leukämie besteht. Nach dem derzeitigen Kenntnisstand kann ein mögliches Risiko für die Entwicklung von Lymphomen, Leukämie und anderen malignen Erkrankungen bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten behandelt werden, nicht ausgeschlossen werden.

Bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen (bis 22 Jahre), die mit TNF-Antagonisten (einschließlich Adalimumab in der Phase nach der Markteinführung) behandelt wurden (Therapieeinleitung $\leq$ 18 Jahre), wurden maligne Erkrankungen, von denen einige tödlich waren, berichtet. Annähernd die Hälfte der Fälle waren Lymphome. Die anderen Fälle stellten eine Vielfalt verschiedener maligner Erkrankungen dar und umfassten auch seltene maligne Erkrankungen, die üblicherweise mit Immunsuppression in Verbindung gebracht werden. Bei Kindern und Jugendlichen kann unter der Behandlung mit TNF-Antagonisten ein Risiko für die Entwicklung maligner Erkrankungen nicht ausgeschlossen werden.

Nach Markteinführung wurden bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, seltene Fälle von hepatosplenalen T-Zell-Lymphomen beobachtet. Diese seltene Form eines T-Zell-Lymphoms hat einen sehr aggressiven Krankheitsverlauf und führt in der Regel zum Tode. Einige der hepatosplenalen T-Zell-Lymphome sind bei jungen Erwachsenen aufgetreten, die Adalimumab in Kombination mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin zur Behandlung einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung erhielten. Ein mögliches Risiko von Adalimumab in Kombination mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin sollte sorgfältig geprüft werden. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei

Patienten, die mit Kromea behandelt werden, ein Risiko für die Entwicklung eines hepato-splenalen T-Zell-Lymphoms besteht (siehe Abschnitt 4.8).

Es wurden keine Studien durchgeführt, in die Patienten mit einer malignen Erkrankung in der Vorgeschichte eingeschlossen wurden oder in denen die Adalimumab-Behandlung bei Patienten fortgesetzt wurde, nachdem sich eine maligne Erkrankung entwickelte. Daher sollte zusätzliche Vorsicht bei der Behandlung dieser Patienten mit Kromea angewandt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Alle Patienten, insbesondere Patienten mit einer intensiven immunsuppressiven Therapie in der Vorgeschichte oder Psoriasispatienten, die zuvor eine PUVA-Therapie erhalten haben, sollten vor und während der Behandlung mit Kromea auf das Vorliegen von nicht melanomartigen Hauttumoren untersucht werden. Ebenso wurde das Auftreten von Melanomen und Merkelzellkarzinomen bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten, einschließlich Adalimumab, behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

In einer exploratorischen klinischen Studie zur Evaluierung der Anwendung eines anderen TNF-Antagonisten, Infliximab, bei Patienten mit mäßiger bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) wurden bei mit Infliximab behandelten Patienten im Vergleich zu Kontrollpatienten mehr maligne Erkrankungen, meistens der Lunge oder des Kopfes und Halses, berichtet. Alle Patienten waren in der Vorgeschichte starke Raucher. Daher müssen TNF-Antagonisten bei COPD-Patienten mit Vorsicht angewendet werden, ebenso bei Patienten mit erhöhtem Risiko für maligne Erkrankungen als Folge starken Rauchens.

Nach der aktuellen Datenlage ist nicht bekannt, ob eine Adalimumab-Behandlung das Risiko für die Entwicklung von Dysplasien oder kolorektalen Karzinomen beeinflusst. Alle Patienten mit Colitis ulcerosa, die ein erhöhtes Risiko für Dysplasien oder kolorektales Karzinom haben (z. B. Patienten mit lange bestehender Colitis ulcerosa oder primär sklerosierender Cholangitis), oder die eine Vorgeschichte für Dysplasie oder kolorektales Karzinom hatten, sollten vor der Therapie und während des Krankheitsverlaufs in regelmäßigen Intervallen auf Dysplasien untersucht werden. Die Untersuchung sollte Koloskopie und Biopsien entsprechend der nationalen Empfehlungen umfassen.

Hämatologische Reaktionen

Im Zusammenhang mit TNF-Antagonisten wurde in seltenen Fällen über das Auftreten von Panzytopenie, einschließlich aplastischer Anämie, berichtet. Unerwünschte Ereignisse des blutbildenden Systems, einschließlich medizinisch signifikanter Zytopenie (z. B. Thrombozytopenie, Leukopenie), wurden unter Adalimumab berichtet. Alle Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass sie sofort einen Arzt aufsuchen sollten, wenn sie unter der Kromea-Therapie Anzeichen und Symptome entwickeln, die auf eine Blutdyskrasie hindeuten (z. B. anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blutung, Blässe). Bei Patienten mit bestätigten signifikanten hämatologischen Abnormalitäten sollte eine Unterbrechung der Kromea-Therapie in Betracht gezogen werden.

Impfungen

Vergleichbare Antikörperantworten auf einen 23-valenten Standardpneumokokkenimpfstoff und einen trivalenten Influenzaimpfstoff wurden in einer Studie bei 226 Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis, die mit Adalimumab oder Placebo behandelt wurden, beobachtet. Es liegen keine Daten über eine sekundäre Infektionsübertragung durch Lebendimpfstoffe bei Patienten vor, die Adalimumab erhielten.

Bei pädiatrischen Patienten wird empfohlen, nach Möglichkeit vor Therapiebeginn mit Adalimumab alle Immunisierungen in Übereinstimmung mit den gegenwärtigen Richtlinien auf den aktuellen Stand zu bringen.

Patienten können gleichzeitig zur Adalimumab-Therapie Impfungen erhalten, mit Ausnahme von Lebendimpfstoffen. Es wird empfohlen, Säuglinge, die *in utero* Adalimumab ausgesetzt waren, nicht vor Ablauf von 5 Monaten nach der letzten Gabe von Adalimumab bei der Mutter während der Schwangerschaft mit Lebendimpfstoffen (z. B. BCG-Vakzine) zu impfen.

Dekompensierte Herzinsuffizienz

In einer klinischen Studie mit einem anderen TNF-Antagonisten wurden eine Verschlechterung einer dekompensierten Herzinsuffizienz sowie eine Erhöhung der damit einhergehenden Mortalität beobachtet. Bei mit Adalimumab behandelten Patienten wurden ebenfalls Fälle einer Verschlechterung einer dekompensierten Herzinsuffizienz berichtet. Kromea sollte bei Patienten mit leichter Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse I/II) mit Vorsicht eingesetzt werden. Kromea darf nicht bei mäßiger bis schwerer Herzinsuffizienz angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Die Behandlung mit Kromea muss bei Patienten, die neue oder sich verschlechternde Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz entwickeln, abgesetzt werden.

Autoimmunprozesse

Die Behandlung mit Kromea kann zur Bildung von Autoantikörpern führen. Der Einfluss einer Langzeitbehandlung mit Adalimumab auf die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen ist nicht bekannt. Entwickelt ein Patient nach der Behandlung mit Kromea Symptome, die auf ein lupusähnliches Syndrom hindeuten und wird positiv auf Antikörper gegen doppelsträngige DNA getestet, darf die Behandlung mit Kromea nicht weitergeführt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Gleichzeitige Anwendung von biologischen DMARDs oder TNF-Antagonisten

In klinischen Studien wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Anakinra und einem anderen TNF-Antagonisten, Etanercept, schwere Infektionen beobachtet, während die Kombinationstherapie im Vergleich zur Etanercept-Monotherapie keinen zusätzlichen klinischen Nutzen aufwies. Aufgrund der Art der unerwünschten Ereignisse, die unter der Kombinationstherapie mit Etanercept und Anakinra beobachtet wurden, könnten ähnliche Toxizitäten auch aus der Kombination von Anakinra und anderen TNF-Antagonisten resultieren. Daher wird die Kombination von Adalimumab und Anakinra nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Adalimumab mit anderen biologischen DMARDs (z. B. Anakinra und Abatacept) oder anderen TNF-Antagonisten wird aufgrund des möglichen erhöhten Infektionsrisikos und anderer möglicher pharmakologischer Interaktionen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Operationen

Es liegen begrenzte Erfahrungen hinsichtlich der Sicherheit von Adalimumab im Rahmen von operativen Eingriffen vor. Bei der Planung von operativen Eingriffen sollte die lange Halbwertszeit von Adalimumab berücksichtigt werden. Patienten, die während der Therapie mit Kromea operiert werden, sollten im Hinblick auf Infektionen engmaschig überwacht und geeignete Maßnahmen ergriffen werden. Es liegen begrenzte Erfahrungen hinsichtlich der Sicherheit von Adalimumab im Rahmen von Gelenkersatzoperationen vor.

Dünndarmstenose

Ein unzureichendes Ansprechen auf die Behandlung bei Morbus Crohn kann ein Hinweis für eine fibrotische Stenose sein, die gegebenenfalls chirurgisch behandelt werden sollte. Nach den verfügbaren Daten scheint Adalimumab eine Stenose weder zu verschlimmern noch zu verursachen.

Ältere Patienten

Die Häufigkeit von schweren Infektionen war bei mit Adalimumab behandelten Patienten über 65 Jahren höher (3,7 %) als bei solchen unter 65 Jahren (1,5 %). Einige nahmen einen tödlichen Verlauf. Bei der Behandlung älterer Patienten sollte auf das Risiko von Infektionen besonders geachtet werden.

Kinder und Jugendliche

Zu Impfungen siehe oben.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,8 ml Dosis, das heißt, es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Adalimumab wurde bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis und Psoriasis-Arthritis sowohl als Monotherapie als auch in der Kombination mit Methotrexat untersucht. Die Bildung von Antikörpern war bei gleichzeitiger Anwendung von Adalimumab und Methotrexat niedriger als unter Monotherapie. Die Anwendung von Adalimumab ohne Methotrexat führte zu einer gesteigerten Bildung von Antikörpern, einer erhöhten *Clearance* und einer verminderten Wirksamkeit von Adalimumab (siehe Abschnitt 5.1).

Die Kombination von Kromea und Anakinra wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 „Gleichzeitige Anwendung von biologischen DMARDs oder TNF-Antagonisten“).

Die Kombination von Kromea und Abatacept wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 „Gleichzeitige Anwendung von biologischen DMARDs oder TNF-Antagonisten“).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten zur Vermeidung einer Schwangerschaft geeignete Empfängnisverhütungsmethoden in Erwägung ziehen und diese für mindestens fünf Monate nach der letzten Gabe von Kromea fortführen.

Schwangerschaft

Die Auswertung einer großen Anzahl (etwa 2.100) prospektiv erfasster Schwangerschaften mit Exposition gegenüber Adalimumab und mit Lebendgeburten mit bekanntem Ausgang deutete nicht auf eine erhöhte Rate von Missbildungen bei Neugeborenen hin. Bei über 1.500 dieser Schwangerschaften fand die Exposition während des ersten Trimesters statt.

Folgende Probanden wurden in eine prospektive Kohortenstudie eingeschlossen: 257 Frauen mit rheumatoider Arthritis (RA) oder Morbus Crohn (MC), die mindestens während des ersten Trimesters mit Adalimumab behandelt wurden, sowie 120 Frauen mit RA oder MC, die nicht mit Adalimumab behandelt wurden. Der primäre Endpunkt war die Prävalenz schwerwiegender Geburtsfehler. Der Anteil an Schwangerschaften mit mindestens einem lebend geborenen Kind, das einen schwerwiegenden Geburtsfehler hatte, betrug 6/69 (8,7 %) bei mit Adalimumab behandelten Patientinnen mit RA, 5/74 (6,8 %) bei unbehandelten Frauen mit RA (nicht bereinigte OR 1,31, 95 % CI 0,38 – 4,52); 16/152 (10,5 %) bei mit Adalimumab behandelten Patientinnen mit MC und 3/32 (9,4 %) bei unbehandelten Frauen mit MC (nicht bereinigte OR 1,14, 95 % CI 0,31 – 4,16). Die

bereinigte OR (die Unterschiede bei Baseline miteinbezieht) betrug für RA und MC zusammen insgesamt 1,10 (95 % CI: 0,45 – 2,73). Es gab keine eindeutigen Unterschiede zwischen den mit Adalimumab behandelten und den nicht mit Adalimumab behandelten Frauen im Hinblick auf die sekundären Endpunkte Spontanaborte, geringfügige Geburtsfehler, Frühgeburten, Geburtsgröße und schwerwiegende oder opportunistische Infektionen. Es wurden keine Totgeburten oder maligne Erkrankungen berichtet. Die Auswertung der Daten kann durch die methodologischen Einschränkungen der Registerstudie beeinflusst sein, darunter eine kleine Fallzahl und ein nicht randomisiertes Design.

Eine Studie zur Entwicklungstoxizität an Affen ergab keine Hinweise auf eine maternale Toxizität, Embryotoxizität oder Teratogenität. Präklinische Daten zur postnatalen Toxizität von Adalimumab liegen nicht vor (siehe Abschnitt 5.3).

Bei Anwendung von Adalimumab während der Schwangerschaft könnten wegen der TNF- α -Hemmung die normalen Immunreaktionen des Neugeborenen beeinflusst werden. Adalimumab sollte während einer Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist.

Wenn Mütter während der Schwangerschaft mit Adalimumab behandelt wurden, gelangt Adalimumab möglicherweise über die Plazenta in das Serum von Säuglingen. Infolgedessen haben diese Säuglinge eventuell ein erhöhtes Risiko für Infektionen. Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen (z. B. BCG-Vakzine) an Säuglinge, die *in utero* Adalimumab ausgesetzt waren, ist für 5 Monate nach der letzten Gabe von Adalimumab bei der Mutter während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit

Eingeschränkte Informationen aus der veröffentlichten Literatur lassen darauf schließen, dass Adalimumab in sehr geringer Konzentration (zwischen 0,1 – 1 % des Serumspiegels der Mutter) in die Muttermilch übergeht. Bei oraler Anwendung durchlaufen Proteine des Typs Immunglobulin G eine intestinale Proteolyse und weisen eine schlechte Bioverfügbarkeit auf. Es werden keine Auswirkungen auf die gestillten Neugeborenen/Säuglinge erwartet. Folglich kann Kromeya während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Präklinische Daten zu Auswirkungen von Adalimumab auf die Fertilität liegen nicht vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Kromeya kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Es können nach Verabreichung von Kromeya Schwindel und eine Beeinträchtigung des Sehvermögens auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Klinische Studien an Patienten mit Hidradenitis suppurativa wurden in diesen Abschnitt ausschließlich aus Gründen der öffentlichen Gesundheit aufgenommen. Beachten Sie bitte dennoch, dass Kromeya weder für die Behandlung mit Hidradenitis suppurativa vorgesehen noch zugelassen ist.

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Adalimumab wurde bei 9.506 Patienten in kontrollierten Zulassungsstudien und offenen Erweiterungsstudien über einen Zeitraum von bis zu 60 Monaten oder länger untersucht. Diese Studien umfassten Patienten mit kurz und langjährig bestehender rheumatoider Arthritis, mit juveniler idiopathischer Arthritis (polyartikulärer juveniler idiopathischer

Arthritis und Enthesitis-assoziiierter Arthritis) sowie Patienten mit axialer Spondyloarthritis (ankylosierender Spondylitis und axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS), mit Psoriasis-Arthritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Psoriasis, Hidradenitis suppurativa oder Uveitis. Die pivotalen kontrollierten Studien umfassten 6.089 mit Adalimumab behandelte Patienten und 3.801 Patienten, die während der kontrollierten Studienphase Placebo oder eine aktive Vergleichssubstanz erhielten.

Der Anteil der Patienten, die die Behandlung während der doppelblinden, kontrollierten Phase der pivotalen Studien aufgrund unerwünschter Ereignisse abbrachen, betrug 5,9 % in der Adalimumab-Gruppe und 5,4 % in der Kontrollgruppe.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Infektionen (wie z. B. Nasopharyngitis, Infektion im oberen Respirationstrakt und Sinusitis), Reaktionen an der Injektionsstelle (Erytheme, Juckreiz, Hämorrhagien, Schmerzen oder Schwellungen), Kopfschmerzen und muskuloskelettale Schmerzen.

Es wurden für Adalimumab schwerwiegende Nebenwirkungen berichtet. TNF-Antagonisten, wie z. B. Adalimumab, beeinflussen das Immunsystem, und ihre Anwendung kann die körpereigene Abwehr gegen Infektionen und Krebs beeinflussen.

Tödlich verlaufende und lebensbedrohende Infektionen (einschließlich Sepsis, opportunistischer Infektionen und TB), HBV-Reaktivierung und verschiedene maligne Erkrankungen (einschließlich Leukämie, Lymphome und HSTCL) sind auch unter der Anwendung von Adalimumab berichtet worden.

Schwerwiegende hämatologische, neurologische und Autoimmunreaktionen sind ebenfalls berichtet worden. Diese umfassen seltene Berichte zu Panzytopenie, aplastischer Anämie, zentralen und peripheren Demyelinisierungen und Berichte zu Lupus, lupusähnlichen Zuständen und Stevens-Johnson-Syndrom.

Kinder und Jugendliche

Im Allgemeinen waren die bei pädiatrischen Patienten beobachteten unerwünschten Ereignisse bezüglich Häufigkeit und Art ähnlich denjenigen, die bei erwachsenen Patienten beobachtet wurden.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Auflistung von Nebenwirkungen basiert auf der Erfahrung aus klinischen Studien und auf der Erfahrung nach der Markteinführung und ist in der Tabelle 6 nach Systemorganklasse und Häufigkeit dargestellt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Es wurde die größte bei den verschiedenen Indikationen beobachtete Häufigkeit berücksichtigt. Ein Asterisk (*) weist in der Spalte „Systemorganklasse“ (SOC) darauf hin, ob in anderen Abschnitten (4.3, 4.4 und 4.8) weitere Informationen zu finden sind.

Tabelle 6
Unerwünschte Wirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen*	Sehr häufig	Infektionen des Respirationstraktes (einschließlich des unteren und oberen Respirationstraktes, Pneumonie, Sinusitis, Pharyngitis, Nasopharyngitis und virale Herpespneumonie)

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
	Häufig	systemische Infektionen (einschließlich Sepsis, Candidiasis und Influenza), intestinale Infektionen (einschließlich viraler Gastroenteritis), Haut- und Weichteilinfektionen (einschließlich Paronychie, Zellgewebsentzündung, Impetigo, nekrotisierender Fasciitis und Herpes zoster), Ohrinfektionen, Mundinfektionen (einschließlich Herpes simplex, Mundherpes und Zahninfektionen), Genitaltraktinfektionen (einschließlich vulvovaginaler Pilzinfektion), Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis), Pilzinfektionen, Gelenkinfektionen
	Gelegentlich	neurologische Infektionen (einschließlich viraler Meningitis), opportunistische Infektionen und Tuberkulose (einschließlich Kokzidioidomykose, Histoplasmose und komplexe Infektion durch <i>Mycobacterium avium</i>), bakterielle Infektionen, Augeninfektionen, Divertikulitis ¹⁾
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)*	Häufig	Hautkrebs außer Melanom (einschließlich Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom), gutartiges Neoplasma
	Gelegentlich	Lymphom**, solide Organumoren (einschließlich Brustkrebs, Lungentumor und Schilddrüsentumor), Melanom**
	Selten	Leukämie ¹⁾
	Nicht bekannt	hepatosplenaes T-Zell-Lymphom ¹⁾ , Merkelzellkarzinom (neuroendokrines Karzinom der Haut) ¹⁾
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*	Sehr häufig	Leukopenie (einschließlich Neutropenie und Agranulozytose), Anämie

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
	Häufig	Leukozytose, Thrombozytopenie
	Selten	Panzytopenie
	Nicht bekannt	idiopathische thrombozytopenische Purpura
Erkrankungen des Immunsystems*	Häufig	Überempfindlichkeit, Allergien (einschließlich durch Jahreszeiten bedingte Allergie)
	Gelegentlich	Sarkoidose ¹⁾ , Vaskulitis
	Selten	Anaphylaxie ¹⁾
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	erhöhte Blutfettwerte
	Häufig	Hypokaliämie, erhöhte Harnsäurewerte, abweichende Natriumwerte im Blut, Hypokalzämie, Hyperglykämie, Hypophosphatämie, Dehydratation
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Stimmungsschwankungen (einschließlich Depression), Ängstlichkeit, Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems*	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Parästhesien (einschließlich Hypästhesie), Migräne, Nervenwurzelkompression
	Gelegentlich	Zerebrovaskuläre Zwischenfälle ¹⁾ , Tremor, Neuropathie
	Selten	Multiple Sklerose, demyelinisierende Erkrankungen (z. B. Optikusneuritis, Guillain-Barré-Syndrom) ¹⁾
Augenerkrankungen	Häufig	eingeschränktes Sehvermögen, Konjunktivitis, Blepharitis, Anschwellen des Auges

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
	Gelegentlich	Doppeltsehen
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths	Häufig	Schwindel
	Gelegentlich	Taubheit, Tinnitus
Herzerkrankungen*	Häufig	Tachykardie
	Gelegentlich	Myokardinfarkt ¹⁾ , Arrhythmie, dekompensierte Herzinsuffizienz
	Selten	Herzstillstand
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypertonie, Hitzegefühl, Hämatom
	Gelegentlich	Aortenaneurysma, arterieller Gefäßverschluss, Thrombophlebitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums*	Häufig	Asthma, Dyspnoe, Husten
	Gelegentlich	Lungenembolie ¹⁾ , interstitielle Lungenerkrankung, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, Pneumonitis, Pleuraerguss ¹⁾
	Selten	Lungenfibrose ¹⁾
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Sehr häufig	Abdominalschmerzen, Übelkeit und Erbrechen
	Häufig	Blutungen im Gastrointestinaltrakt, Dyspepsie, gastroösophageale Refluxkrankheit, Sicca-Syndrom
	Gelegentlich	Pankreatitis, Dysphagie, Gesichtsödeme

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
	Selten	Darmwandperforation ¹⁾
Leber- und Gallenerkrankungen*	Sehr häufig	Erhöhung der Leberenzyme
	Gelegentlich	Cholecystitis und Cholelithiasis, Fettleber, erhöhte Bilirubinwerte bilirub
	Selten	Hepatitis, Reaktivierung einer Hepatitis B ¹⁾ , Autoimmunhepatitis ¹⁾
	Nicht Bekannt	Leberversagen ¹⁾
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Hautausschlag (einschließlich schuppender Hautausschlag)
	Häufig	Verschlechterung oder neuer Ausbruch von Psoriasis (einschließlich palmoplantarer pustulöser Psoriasis) ¹⁾ , Urtikaria, Blutergüsse (einschließlich Purpura), Dermatitis (einschließlich Ekzem), Onychoclasia (Brechen der Nägel), Hyperhidrose, Alopezie ¹⁾ , Pruritus
	Gelegentlich	nächtliches Schwitzen, Narbenbildung
	Selten	Erythema multiforme ¹⁾ , Stevens-Johnson-Syndrom ¹⁾ , Angioödem ¹⁾ , kutane Vaskulitis ¹⁾ , lichenoid Hautreaktion ¹⁾
	Nicht bekannt	Verschlechterung der Symptome einer Dermatomyositis ¹⁾
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	muskuloskelettale Schmerzen
	Häufig	Muskelkrämpfe (einschließlich Erhöhung der Blut-Kreatinphosphokinase)
	Gelegentlich	Rhabdomyolyse, systemischer Lupus erythematodes
	Selten	lupusähnliches Syndrom ¹⁾

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	eingeschränkte Nierenfunktion, Hämaturie
	Gelegentlich	Nykturie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*	Sehr häufig	Reaktion an der Injektionsstelle (einschließlich Erytheme an der Injektionsstelle)
	Häufig	Brustschmerzen, Ödeme, Fieber ¹⁾
	Nicht bekannt	Entzündung
Untersuchungen*	Häufig	Koagulations- und Blutungsstörungen (einschließlich Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit), positiver Nachweis von Autoantikörpern (einschließlich doppelsträngiger DNA-Antikörper), erhöhte Blutwerte für Lactatdehydrogenase
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig	beeinträchtigte Wundheilung

* Weitere Information findet sich in den Abschnitten 4.3, 4.4 und 4.8.

** einschließlich offener Fortsetzungsstudien

¹⁾ einschließlich Daten aus Spontanmeldungen

Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)

Das Sicherheitsprofil bei Patienten mit HS, die wöchentlich mit Adalimumab behandelt wurden, entsprach dem bekannten Sicherheitsprofil von Adalimumab.

Uveitis

Das Sicherheitsprofil bei Patienten mit Uveitis, die alle zwei Wochen mit Adalimumab behandelt wurden, entsprach dem bekannten Sicherheitsprofil von Adalimumab.

Beschreibung von definierten Nebenwirkungen

Reaktionen an der Injektionsstelle

In den pivotalen kontrollierten Studien bei Erwachsenen und Kindern entwickelten 12,9 % der mit Adalimumab behandelten Patienten Reaktionen an der Injektionsstelle (Erytheme und/oder Juckreiz, Hämorrhagien, Schmerzen oder Schwellungen) im Vergleich zu 7,2 % der Patienten unter Placebo

oder aktiver Vergleichssubstanz. Die Reaktionen an der Injektionsstelle machten im Allgemeinen kein Absetzen des Arzneimittels erforderlich.

Infektionen

In den pivotalen kontrollierten Studien bei Erwachsenen und Kindern betrug die Infektionsrate bei den mit Adalimumab behandelten Patienten 1,51 pro Patientenjahr und bei den Patienten unter Placebo und aktiver Kontrolle 1,46 pro Patientenjahr. Die Infektionen beinhalteten primär Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege und Sinusitis. Die meisten Patienten setzten die Behandlung mit Adalimumab nach Abheilen der Infektion fort.

Die Inzidenz schwerer Infektionen lag in der Adalimumab-Gruppe bei 0,04 pro Patientenjahr und in der Placebo- und aktiven Kontrollgruppe bei 0,03 pro Patientenjahr.

In kontrollierten und offenen Studien mit Adalimumab bei Erwachsenen und Kindern wurden schwerwiegende Infektionen (darunter in seltenen Fällen tödlich verlaufende Infektionen), einschließlich Fälle von Tuberkulose (darunter miliare und extrapulmonale Lokalisationen), und invasive opportunistische Infektionen (z. B. disseminierte oder extrapulmonale Histoplasmose, Blastomykose, Kokzidioidomykose, Pneumocystisinfektion, Candidiasis (Soor), Aspergillose und Listeriose) berichtet. Die meisten Fälle von Tuberkulose traten innerhalb der ersten 8 Monate nach Beginn der Therapie auf und können die Reaktivierung einer latent bestehenden Erkrankung darstellen.

Maligne und lymphoproliferative Erkrankungen

Während der Studien mit Adalimumab bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis und Entesitis-assoziiierter Arthritis) wurden bei 249 pädiatrischen Patienten mit einer Exposition von 655,6 Patientenjahren keine malignen Erkrankungen beobachtet. Außerdem wurden bei 192 pädiatrischen Patienten mit einer Exposition von 498,1 Patientenjahren während klinischer Studien mit Adalimumab bei Kindern und Jugendlichen mit Morbus Crohn keine malignen Erkrankungen beobachtet. In einer Adalimumab-Studie zu chronischer Plaque-Psoriasis an pädiatrischen Patienten wurden bei 77 pädiatrischen Patienten mit einer Exposition von 80,0 Patientenjahren keine malignen Erkrankungen beobachtet. Während einer Studie mit Adalimumab bei pädiatrischen Patienten mit Uveitis wurden bei 60 pädiatrischen Patienten mit einer Exposition von 58,4 Patientenjahren keine malignen Erkrankungen beobachtet.

Während der kontrollierten Phasen der pivotalen klinischen Studien an Erwachsenen mit Adalimumab, die mindestens zwölf Wochen bei Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, ankylosierender Spondylitis, axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS, Psoriasis-Arthritis, Psoriasis, Hidradenitis suppurativa, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder Uveitis durchgeführt wurden, wurden maligne Erkrankungen, die keine Lymphome oder nicht melanomartige Hauttumoren waren, beobachtet. Die Rate (95 % Konfidenzintervall) betrug 6,8 (4,4; 10,5) pro 1.000 Patientenjahre bei 5.291 mit Adalimumab behandelten Patienten gegenüber einer Rate von 6,3 (3,4; 11,8) pro 1.000 Patientenjahre bei 3.444 Kontrollpatienten (die mediane Behandlungsdauer betrug 4,0 Monate bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden und 3,8 Monate bei Patienten in der Kontrollgruppe). Die Rate (95 % Konfidenzintervall) nicht melanomartiger Hauttumoren betrug 8,8 (6,0; 13,0) pro 1.000 Patientenjahre bei den mit Adalimumab behandelten Patienten und 3,2 (1,3; 7,6) pro 1.000 Patientenjahre bei Kontrollpatienten. Bei diesen Hauttumoren traten Plattenepithelkarzinome mit einer Rate (95 % Konfidenzintervall) von 2,7 (1,4; 5,4) pro 1.000 Patientenjahre bei mit Adalimumab behandelten Patienten auf und 0,6 (0,1; 4,5) pro 1.000 Patientenjahre bei Kontrollpatienten. Die Rate (95 % Konfidenzintervall) für Lymphome betrug 0,7 (0,2; 2,7) pro 1.000 Patientenjahre bei mit Adalimumab behandelten Patienten und 0,6 (0,1; 4,5) pro 1.000 Patientenjahre bei Kontrollpatienten.

Fasst man die kontrollierten Phasen dieser Studien und die noch andauernden und abgeschlossenen offenen Fortsetzungsstudien mit einer medianen Therapiedauer von annähernd 3,3 Jahren, 6.427 eingeschlossenen Patienten und über 26.439 Patientenjahren zusammen, beträgt die beobachtete Rate maligner Erkrankungen, die keine Lymphome oder nicht melanomartige Hauttumoren waren, ungefähr 8,5 pro 1.000 Patientenjahre. Die beobachtete Rate nicht melanomartiger Hauttumoren beträgt annähernd 9,6 pro 1.000 Patientenjahre, und die beobachtete Rate für Lymphome beträgt annähernd 1,3 pro 1.000 Patientenjahre.

In der Zeit nach Markteinführung seit Januar 2003 bis Dezember 2010, vorwiegend aus Erfahrungen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, beträgt die gemeldete Rate maligner Erkrankungen annähernd 2,7 pro 1.000 Patientenjahre mit Behandlung. Für nicht melanomartige Hauttumoren und für Lymphome wurden Raten von annähernd 0,2 bzw. 0,3 pro 1.000 Patientenjahre mit Behandlung gemeldet (siehe Abschnitt 4.4).

Nach Markteinführung wurden bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, seltene Fälle von hepatosplenalen T-Zell-Lymphomen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Autoantikörper

In den Studien I – V bei rheumatoider Arthritis wurden zu mehreren Zeitpunkten Serumproben von Patienten auf Autoantikörper untersucht. Von denjenigen Patienten, die in diesen Studien bei Behandlungsbeginn negative Titer für antinukleäre Antikörper hatten, wiesen 11,9 % der mit Adalimumab behandelten Patienten und 8,1 % der Patienten unter Placebo und aktiver Kontrolle in Woche 24 positive Titer auf. Zwei von 3.441 mit Adalimumab behandelten Patienten in allen Studien bei rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis entwickelten klinische Anzeichen eines erstmalig auftretenden lupusähnlichen Syndroms. Nach Absetzen der Behandlung erholten sich die Patienten. Lupusnephritis oder zentralnervöse Symptome traten bei keinem der Patienten auf.

Hepatobiliäre Ereignisse

In den kontrollierten klinischen Phase-III-Studien zu Adalimumab bei Patienten mit rheumatoider Arthritis bzw. Psoriasis-Arthritis ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von 4 bis 104 Wochen Erhöhungen der ALT-Werte um $\geq 3 \times \text{ULN}$ (oberer Normbereich) bei 3,7 % der mit Adalimumab behandelten Patienten und bei 1,6 % der Patienten der Kontrollgruppe.

In den kontrollierten klinischen Phase-III-Studien von Adalimumab ergaben sich bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis, die zwischen 4 und 17 Jahre alt waren, und bei Patienten mit Enthesitis-assoziiierter Arthritis, die zwischen 6 und 17 Jahre alt waren, Erhöhungen der ALT-Werte um $\geq 3 \times \text{ULN}$ bei 6,1 % der mit Adalimumab behandelten Patienten und bei 1,3 % der Patienten der Kontrollgruppe. Die meisten ALT-Erhöhungen traten bei gleichzeitiger Anwendung von Methotrexat auf. In der Phase-III-Studie von Adalimumab kamen keine ALT-Erhöhungen $\geq 3 \times \text{ULN}$ bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis vor, die zwischen 2 und < 4 Jahre alt waren.

In den kontrollierten klinischen Phase-III-Studien zu Adalimumab bei Patienten mit Morbus Crohn bzw. Colitis ulcerosa ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von 4 bis 52 Wochen Erhöhungen der ALT-Werte um $\geq 3 \times \text{ULN}$ bei 0,9 % der mit Adalimumab behandelten Patienten und bei 0,9 % der Patienten der Kontrollgruppe.

In der klinischen Phase-III-Studie zu Adalimumab bei Kindern und Jugendlichen mit Morbus Crohn wurden Wirksamkeit und Sicherheit von zwei körperlsgewichtsadaptierten remissionserhaltenden Therapien nach erfolgter körperlsgewichtsadaptierter Induktionstherapie über 52 Behandlungswochen untersucht. Es ergaben sich Erhöhungen der ALT-Werte

$\geq 3 \times \text{ULN}$ bei 2,6 % (5 von 192) der Patienten. 4 der Patienten erhielten zu Therapiebeginn begleitend Immunsuppressiva.

In den kontrollierten klinischen Phase-III-Studien zu Adalimumab bei Patienten mit Plaque-Psoriasis ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von 12 bis 24 Wochen Erhöhungen der ALT-Werte um $\geq 3 \times \text{ULN}$ bei 1,8 % der mit Adalimumab behandelten Patienten und bei 1,8 % der Patienten der Kontrollgruppe.

In der Phase-III-Studie von Adalimumab bei pädiatrischen Patienten mit Plaque-Psoriasis kam es zu keinen ALT-Erhöhungen $\geq 3 \times \text{ULN}$.

In kontrollierten Studien zu Adalimumab (Anfangsdosen von 160 mg in Woche 0 und 80 mg in Woche 2, gefolgt von 40 mg wöchentlich ab Woche 4) bei Patienten mit Hidradenitis suppurativa ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von 12 bis 16 Wochen ALT-Erhöhungen um $\geq 3 \times \text{ULN}$ bei 0,3 % der mit Adalimumab behandelten Patienten und bei 0,6 % der Patienten der Kontrollgruppe.

In kontrollierten Studien zu Adalimumab (Anfangsdosen von 80 mg in Woche 0, gefolgt von 40 mg alle zwei Wochen ab Woche 1) bei erwachsenen Patienten mit Uveitis ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von bis zu 80 Wochen mit einer Behandlungszeit im Median von 166,5 Tagen bei den mit Adalimumab behandelten Patienten bzw. 165,8 Tagen bei den Patienten der Kontrollgruppe ALT-Erhöhungen um $\geq 3 \times \text{ULN}$ bei 2,4 % der mit Adalimumab behandelten Patienten und bei 2,4 % der Kontrollgruppe.

In den klinischen Studien aller Indikationen waren Patienten mit erhöhter ALT asymptomatisch, und in den meisten Fällen waren die Erhöhungen vorübergehend und gingen bei fortgesetzter Behandlung zurück. Jedoch gab es nach der Markteinführung auch Berichte über Lebersversagen sowie über weniger schwere Leberfunktionsstörungen, die zu Lebersversagen führen können, wie z. B. Hepatitis, einschließlich Autoimmunhepatitis, bei Patienten, die Adalimumab erhielten.

Kombinationstherapie mit Azathioprin/6-Mercaptopurin

In den Studien mit erwachsenen Morbus Crohn-Patienten war bei Kombination von Adalimumab mit Azathioprin/6-Mercaptopurin die Inzidenz maligner und schwerwiegender infektiöser Nebenwirkungen im Vergleich zur Adalimumab-Monotherapie höher.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Während der klinischen Studien wurde keine dosisbegrenzende Toxizität beobachtet. Die höchste untersuchte Dosierung lag bei intravenösen Mehrfachdosen von 10 mg/kg. Dies ist ungefähr 15-mal höher als die empfohlene Dosis.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Tumornekrosefaktor-alpha(TNF-alpha)-Inhibitoren, ATC-Code: L04AB04

Kromea ist ein Biosimilar-Arzneimittel. Weitere Informationen sind auf der Website der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) abrufbar: <http://www.ema.europa.eu>.

Wirkmechanismus

Adalimumab bindet spezifisch an TNF und neutralisiert dessen biologische Funktion, indem es die Interaktion mit den zellständigen p55- und p75-TNF-Rezeptoren blockiert.

Adalimumab beeinflusst weiterhin biologische Reaktionen, die durch TNF ausgelöst oder gesteuert werden, einschließlich der Veränderungen der Konzentrationen von für die Leukozytenmigration verantwortlichen Adhäsionsmolekülen (ELAM-1, VCAM-1 und ICAM-1 mit einem IC₅₀ von 0,1 – 0,2 nM).

Pharmakodynamische Wirkungen

Nach Behandlung mit Adalimumab wurde bei Patienten mit rheumatoider Arthritis eine im Vergleich zu den Ausgangswerten rasche Konzentrationsabnahme der Akute-Phase-Entzündungsparameter (C-reaktives Protein (CRP) und Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)) und der Serumzytokine (IL-6) beobachtet. Die Serumspiegel von Matrixmetalloproteinasen (MMP-1 und MMP-3), die die für die Knorpelzerstörung verantwortliche Gewebsumwandlung hervorrufen, waren nach der Verabreichung von Adalimumab ebenfalls vermindert. Bei mit Adalimumab behandelten Patienten besserte sich im Allgemeinen die mit einer chronischen Entzündung einhergehende Veränderung der Blutwerte.

Ein schneller Rückgang der CRP-Werte wurde auch bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa nach Behandlung mit Adalimumab beobachtet. Bei Morbus-Crohn-Patienten wurde die Zahl der Zellen, die Entzündungsmarker im Kolon exprimieren, reduziert (einschließlich einer signifikanten Reduzierung der TNF-Expression). Endoskopiestudien an intestinaler Mukosa zeigten, dass die Mukosa bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, abheilte.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (pJIA)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in zwei Studien (pJIA I und II) an Kindern mit aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis oder polyartikulärem Verlauf untersucht, die zu Erkrankungsbeginn verschiedene Subtypen der juvenilen idiopathischen Arthritis aufwiesen (am häufigsten waren Rheumafaktor negative oder positive Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis).

pJIA I

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Parallelgruppenstudie an 171 Kindern und Jugendlichen (4 – 17 Jahre alt) mit polyartikulärer JIA untersucht. In der offenen Einleitungsphase (OL-LI) wurden die Patienten in zwei Gruppen stratifiziert: mit Methotrexat (MTX) behandelte oder nicht mit MTX behandelte Patienten. Patienten, die im Nicht-MTX-Arm waren, waren entweder MTX-naiv oder MTX war mindestens zwei Wochen vor Verabreichung der Studienmedikation abgesetzt worden. Die Patienten erhielten stabile Dosen von NSAR und/oder Prednison ($\leq 0,2$ mg/kg/Tag oder maximal 10 mg/Tag). In der OL-LI-Phase erhielten alle Patienten 16 Wochen lang 24 mg/m² bis zu einer Maximaldosis von 40 mg

Adalimumab jede zweite Woche. Die Patientenverteilung nach Alter und minimaler, mittlerer und maximaler Dosis, wie sie während der OL-LI-Phase verabreicht wurde, ist in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7
Patientenverteilung nach Alter und verabreichter Adalimumab-Dosis während der OL-LI-Phase

Altersgruppe	Patientenanzahl zu Studienbeginn n (%)	Minimale, mittlere und maximale Dosis
4 bis 7 Jahre	31 (18,1)	10, 20 und 25 mg
8 bis 12 Jahre	71 (41,5)	20, 25 und 40 mg
13 bis 17 Jahre	69 (40,4)	25, 40 und 40 mg

Die Patienten, die ein pädiatrisches ACR-30-Ansprechen in Woche 16 zeigten, waren für die Randomisierung in die doppelblinde (DB-)Studienphase geeignet und erhielten entweder Adalimumab (24 mg/m² bis zu einer maximalen Einzeldosis von 40 mg) oder Placebo jede zweite Woche für weitere 32 Wochen oder bis zu einem Wiederaufflammen der Erkrankung. Kriterien für ein Wiederaufflammen der Erkrankung waren definiert als eine Verschlechterung von ≥ 30 % im Vergleich zu Studienbeginn bei ≥ 3 von 6 pädiatrischen ACR-Core-Kriterien, ≥ 2 aktive Gelenke und eine Verbesserung von > 30 % in nicht mehr als einem der 6 Kriterien. Nach 32 Wochen oder bei Wiederaufflammen der Erkrankung waren die Patienten für die Überführung in die offene Fortsetzungsphase (OLE) geeignet.

Tabelle 8
Pädiatrisches ACR-30-Ansprechen in der JIA-Studie

Studienarm	MTX		Ohne MTX	
Phase				
OL-LI 16 Wochen				
Pädiatrisches ACR-30-Ansprechen (n/n)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Ergebnisse zur Wirksamkeit				
Doppelblind 32 Wochen	Adalimumab /MTX (n = 38)	Placebo /MTX (n = 37)	Adalimumab (n = 30)	Placebo (n = 28)
Wiederaufflammen der Erkrankung nach 32 Wochen ^a (n/n)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) ^b	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) ^c
Mittlere Zeit bis zum Wiederaufflammen der Erkrankung	> 32 Wochen	20 Wochen	> 32 Wochen	14 Wochen

^a pädiatrisches ACR-30/50/70-Ansprechen in Woche 48 war signifikant größer als bei mit Placebo behandelten Patienten

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Unter den Patienten, die in Woche 16 (n = 144) ansprachen, wurde das pädiatrische ACR-30/50/70/90-Ansprechen für bis zu sechs Jahre in der OLE-Phase bei denjenigen aufrechterhalten, die Adalimumab während der ganzen Studie über erhielten. Insgesamt wurden 19 Patienten (11 zu Studienbeginn in der Altersgruppe von 4 bis 12 Jahren und 8 zu Studienbeginn in der Altersgruppe von 13 bis 17 Jahren) 6 Jahre oder länger behandelt.

Das Gesamtansprechen bei der Kombinationstherapie von Adalimumab und MTX war allgemein besser, und weniger Patienten entwickelten Antikörper im Vergleich zur Adalimumab-Monotherapie. Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse wird der Einsatz von Kromeya in Kombination mit MTX

empfohlen. Bei Patienten, bei denen der MTX-Einsatz nicht geeignet ist, wird eine Monotherapie mit Adalimumab empfohlen (siehe Abschnitt 4).

pJIA II

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in einer offenen, multizentrischen Studie an 32 Kleinkindern/Kindern (im Alter von 2 – < 4 Jahren oder im Alter von 4 Jahren und älter mit einem Körpergewicht < 15 kg) mit mittelschwerer bis schwerer aktiver polyartikulärer JIA untersucht. Die Patienten erhielten als Einzeldosis mittels subkutaner Injektion mindestens 24 Wochen lang jede zweite Woche 24 mg Adalimumab/m² Körperoberfläche (KOF) bis zu einer maximalen Dosis von 20 mg. Während der Studie verwendeten die meisten Patienten eine MTX-Begleittherapie, die Anwendung von Glukokortikoiden oder NSARs wurde seltener berichtet.

In Woche 12 und Woche 24 betrug unter Auswertung der beobachteten Daten das pädiatrische ACR-30-Ansprechen 93,5 % bzw. 90,0 %. Die Anteile an Patienten mit pädiatrischem ACR-50/70/90-Ansprechen betrugen 90,3 %/61,3 %/38,7 % bzw. 83,3 %/73,3 %/36,7 % in Woche 12 und Woche 24. Von den Patienten, die in Woche 24 ein pädiatrisches ACR-30-Ansprechen zeigten (n = 27 von 30 Patienten), wurde das pädiatrische ACR-30-Ansprechen bis zu 60 Wochen in der OLE-Phase bei den Patienten aufrechterhalten, die Adalimumab über diesen Zeitraum erhielten. Insgesamt wurden 20 Patienten 60 Wochen oder länger behandelt.

Enthesitis-assoziierte Arthritis

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Studie bei 46 pädiatrischen Patienten (im Alter von 6 bis 17 Jahren) mit mittelschwerer Enthesitis-assoziiierter Arthritis untersucht. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten 12 Wochen lang entweder 24 mg Adalimumab/m² Körperoberfläche (KOF) bis zu maximal 40 mg Adalimumab oder Placebo jede zweite Woche. Der doppelblinden Phase folgte eine offene Fortsetzungsphase (OL). Während dieser Zeit erhielten die Patienten subkutan bis zu weiteren 192 Wochen jede zweite Woche 24 mg Adalimumab/m² (KOF) bis zu maximal 40 mg Adalimumab. Der primäre Endpunkt war die prozentuale Veränderung der Anzahl der aktiven Gelenke mit Arthritis (Schwellung nicht als Folge von Deformierung oder Gelenke mit Bewegungsverlust plus Schmerzen und/oder Druckschmerzempfindlichkeit) in Woche 12 gegenüber dem Therapiebeginn. Er wurde mit einer durchschnittlichen prozentualen Abnahme von -62,6 % (Median der prozentualen Abnahme -88,9 %) bei Patienten in der Adalimumab-Gruppe im Vergleich zu -11,6 % (Median der prozentualen Abnahme -50 %) bei Patienten in der Placebogruppe erreicht. Die Verbesserung in der Anzahl der aktiven Gelenke mit Arthritis wurde während der OL-Phase bis Woche 156 für 26 von 31 (84 %) Patienten der Adalimumab-Gruppe, die in der Studie verblieben sind, aufrechterhalten. Obwohl statistisch nicht signifikant, zeigte die Mehrheit der Patienten eine klinische Verbesserung bei den sekundären Endpunkten, wie z. B. Anzahl der Stellen mit Enthesitis, Anzahl schmerzempfindlicher Gelenke (TJC), Anzahl geschwollener Gelenke (SJC), pädiatrisches ACR-50-Ansprechen und pädiatrisches ACR-70-Ansprechen.

Rheumatoide Arthritis bei Erwachsenen

Im Rahmen aller klinischen Studien bei rheumatoider Arthritis wurde Adalimumab bei mehr als 3.000 Patienten untersucht. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Adalimumab wurden in fünf randomisierten, doppelblinden und gut kontrollierten Studien untersucht. Einige Patienten wurden über einen Zeitraum von bis zu 120 Monaten behandelt.

In der RA-Studie I wurden 271 Patienten mit mäßiger bis schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis untersucht. Die Patienten waren ≥ 18 Jahre alt, die Behandlung mit mindestens einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum war fehlgeschlagen, Methotrexat in Dosen von 12,5 bis 25 mg (10 mg bei Methotrexat-Intoleranz) pro Woche zeigte eine unzureichende Wirkung, und die Methotrexat-Dosis lag gleichbleibend bei 10 bis 25 mg pro Woche. Während eines Zeitraums von 24 Wochen wurden jede zweite Woche Dosen von 20,

40 oder 80 mg Adalimumab oder Placebo verabreicht.

An der RA-Studie II nahmen 544 Patienten mit mäßiger bis schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis teil. Die Patienten waren ≥ 18 Jahre alt, und die Behandlung mit mindestens einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum war fehlgeschlagen. Adalimumab wurde über 26 Wochen als subkutane Injektion in Dosen von 20 mg oder 40 mg jede zweite Woche mit Placeboinjektion in den dazwischen liegenden Wochen oder in Dosen von 20 mg oder 40 mg wöchentlich verabreicht; Placebo wurde während desselben Zeitraums wöchentlich verabreicht. Andere krankheitsmodifizierende Antirheumatika waren nicht erlaubt.

Die RA-Studie III wurde bei 619 Patienten mit mäßiger bis schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis durchgeführt, die ≥ 18 Jahre alt waren und die ein unzureichendes Ansprechen auf Methotrexat in Dosen von 12,5 bis 25 mg pro Woche oder eine Unverträglichkeit gegenüber 10 mg Methotrexat pro Woche aufwiesen. Es gab in dieser Studie drei Behandlungsgruppen. Die erste Gruppe erhielt über einen Zeitraum von 52 Wochen wöchentlich eine Placeboinjektion. Die zweite Gruppe wurde 52 Wochen lang mit wöchentlich 20 mg Adalimumab behandelt. Die dritte Gruppe erhielt jede zweite Woche 40 mg Adalimumab mit Placeboinjektionen in den dazwischen liegenden Wochen. Nach Abschluss der ersten 52 Wochen wurden 457 Patienten in eine offene Fortsetzungsphase überführt und erhielten bis zu 10 Jahre lang jede zweite Woche 40 mg Adalimumab/MTX.

In der RA-Studie IV wurde die Sicherheit bei 636 Patienten mit mäßiger bis schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis untersucht. Die Patienten waren ≥ 18 Jahre alt und wiesen keine vorherige Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika auf oder durften ihre bestehende antirheumatische Therapie beibehalten, vorausgesetzt, die Therapie war seit mindestens 28 Tagen unverändert. Diese Therapien schlossen Methotrexat, Leflunomid, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin und/oder Goldsalze ein. Nach Randomisierung erhielten die Patienten über einen Zeitraum von 24 Wochen jede zweite Woche 40 mg Adalimumab oder Placebo.

In die RA-Studie V wurden 799 erwachsene Methotrexat-naive Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver früher rheumatoider Arthritis (mittlere Erkrankungsdauer weniger als 9 Monate) eingeschlossen. Diese Studie untersuchte die Wirksamkeit von 40 mg Adalimumab jede zweite Woche in Kombination mit Methotrexat, von 40 mg Adalimumab jede zweite Woche als Monotherapie und von Methotrexat als Monotherapie im Hinblick auf die Verringerung der klinischen Anzeichen und Symptome sowie des Fortschreitens der Gelenkschädigung bei rheumatoider Arthritis über einen Zeitraum von 104 Wochen. Nach Abschluss der ersten 104 Wochen wurden 497 Patienten in eine bis zu 10-jährige offene Fortsetzungsphase überführt, in der sie alle zwei Wochen 40 mg Adalimumab erhielten.

Der primäre Endpunkt der RA-Studien I, II und III und der sekundäre Endpunkt der RA-Studie IV war der Prozentsatz derjenigen Patienten, die nach 24 bzw. 26 Wochen die ACR-20-Ansprechraten erreichten. Der primäre Endpunkt in der RA-Studie V war der prozentuale Anteil derjenigen Patienten, die nach 52 Wochen ein ACR-50-Ansprechen erreichten. Ein weiterer primärer Endpunkt in den RA-Studien III und V war die Verzögerung des Fortschreitens der Krankheit (ermittelt durch Röntgenergebnisse). In der RA-Studie III wurde darüber hinaus die Veränderung der Lebensqualität als primärer Endpunkt erfasst.

ACR-Ansprechraten

Der prozentuale Anteil der mit Adalimumab behandelten Patienten, die ACR-20-, ACR-50- oder ACR-70-Ansprechraten erreichten, war in den RA-Studien I, II und III vergleichbar. Die Behandlungsergebnisse mit 40 mg jede zweite Woche sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Tabelle 9
ACR-Ansprechraten in placebokontrollierten Studien

(prozentualer Anteil der Patienten)

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

^a RA-Studie I nach 24 Wochen, RA-Studie II nach 26 Wochen und RA-Studie III nach 24 und 52 Wochen

^b 40 mg Adalimumab jede zweite Woche

^c MTX = Methotrexat

****p < 0,01; Adalimumab versus Placebo**

In den RA-Studien I – IV wurde im Vergleich zu Placebo nach 24 bzw. 26 Wochen eine Verbesserung aller individuellen ACR-Ansprechkriterien festgestellt (Anzahl der druckschmerzempfindlichen und geschwollenen Gelenke, Einstufung der Krankheitsaktivität und des Schmerzes durch Arzt und Patienten, Ausmaß der körperlichen Funktionseinschränkung (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ) und CRP-Werte (mg/dl)). In der RA-Studie III hielt diese Verbesserung bis zur Woche 52 an.

In der offenen Fortsetzungsphase der RA-Studie III blieb bei den meisten Patienten, die ein ACR-Ansprechen zeigten, dieses über eine Nachbeobachtung von bis zu 10 Jahren erhalten. Von 207 Patienten, die zu Adalimumab 40 mg alle 2 Wochen randomisiert wurden, erhielten 114 Patienten eine Dauertherapie von 40 mg Adalimumab jede zweite Woche über 5 Jahre. Von diesen hatten 86 Patienten (75,4 %) ein ACR-20-Ansprechen; 72 Patienten (63,2 %) ein ACR-50-Ansprechen und 41 Patienten (36 %) ein ACR-70-Ansprechen. Von 20 Patienten wurden 81 Patienten 10 Jahre lang mit 40 mg Adalimumab jede zweite Woche weiterbehandelt. Von diesen hatten 64 Patienten (79,0 %) ein ACR-20-Ansprechen; 56 Patienten (69,1 %) ein ACR-50-Ansprechen und 43 Patienten (53,1 %) ein ACR-70-Ansprechen.

In der RA-Studie IV war die ACR-20-Ansprechrates bei Patienten, die mit Adalimumab plus Therapiestandard behandelt wurden, statistisch signifikant besser als bei Patienten, die Placebo plus Therapiestandard erhielten (p < 0,001).

Im Vergleich zu Placebo erreichten die mit Adalimumab behandelten Patienten in den RA-Studien I – IV bereits ein bis zwei Wochen nach Behandlungsbeginn statistisch signifikante ACR-20- und ACR-50-Ansprechrates.

In der RA-Studie V führte die Kombinationstherapie mit Adalimumab und Methotrexat bei Methotrexat-naiven Patienten mit früher rheumatoider Arthritis nach 52 Wochen zu einem schnelleren und signifikant größeren ACR-Ansprechen als unter Methotrexat-Monotherapie und Adalimumab-Monotherapie. Das Ansprechen wurde bis Woche 104 aufrechterhalten (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10
ACR-Ansprechrates in der RA-Studie V

(prozentualer Anteil der Patienten)

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

- Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Methotrexat-Monotherapie und der Adalimumab/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.
- Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Adalimumab-Monotherapie und der Adalimumab/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests
- Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Adalimumab-Monotherapie und der Methotrexat-Monotherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests

In der offenen Fortsetzungsphase der RA-Studie V wurden die ACR-Ansprechraten über einen Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 10 Jahren aufrechterhalten. Von den 542 Patienten, die in die Adalimumab-40-mg-Gruppe (alle zwei Wochen) randomisiert worden waren, wendeten 170 Patienten dieses Behandlungsschema über einen Zeitraum von 10 Jahren an. Davon erreichten 154 Patienten (90,6 %) ein ACR-20-Ansprechen, 127 Patienten (74,7 %) ein ACR-50-Ansprechen und 102 Patienten (60 %) ein ACR-70-Ansprechen.

In Woche 52 erreichten 42,9 % der Patienten, die eine Kombinationstherapie aus Adalimumab und Methotrexat erhielten, eine klinische Remission (DAS28 [CRP] < 2,6). Im Vergleich dazu erreichten 20,6 % der Patienten unter Methotrexat- und 23,4 % der Patienten unter Adalimumab-Monotherapie eine klinische Remission. Die Kombinationstherapie aus Adalimumab und Methotrexat war in klinischer und statistischer Hinsicht beim Erreichen einer geringen Krankheitsaktivität bei Patienten mit kürzlich diagnostizierter mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis gegenüber einer Monotherapie mit entweder Methotrexat ($p < 0,001$) oder Adalimumab ($p < 0,001$) überlegen. Die Ansprechraten in den beiden Behandlungsarmen unter Monotherapie waren vergleichbar ($p = 0,447$).

Von den 342 Patienten, die ursprünglich in die Gruppe unter Adalimumab-Monotherapie oder unter Kombinationstherapie aus Adalimumab und Methotrexat randomisiert worden waren und die in die offene Fortsetzungsphase eingeschlossen wurden, setzten 171 die Adalimumab-Behandlung über einen Zeitraum von 10 Jahren fort. Von diesen 171 Patienten waren 109 (63,7 %) nach 10-jähriger Therapie in Remission.

Radiologisches Ansprechen

Die in der RA-Studie III mit Adalimumab behandelten Patienten waren im Durchschnitt ca. 11 Jahre an rheumatoider Arthritis erkrankt. Die strukturelle Gelenkschädigung wurde radiologisch erfasst und als Veränderung des modifizierten Gesamt-Sharp-Scores (TSS) und seiner Komponenten, dem Ausmaß der Erosionen und der Gelenkspaltverengung (*Joint Space Narrowing*, JSN) ausgedrückt. Die mit Adalimumab und Methotrexat behandelten Patienten zeigten nach 6 und 12 Monaten radiologisch eine signifikant geringere Progression als Patienten, die nur Methotrexat erhielten (siehe Tabelle 11).

In der offenen Fortsetzungsphase der RA-Studie III ist die Hemmung des Fortschreitens der strukturellen Schädigung in einer Untergruppe von Patienten 8 und 10 Jahre lang aufrechterhalten worden. Nach 8 Jahren wurden 81 von 207 Patienten, die ursprünglich jede zweite Woche mit 40 mg

Adalimumab behandelt wurden, radiologisch beurteilt. Von diesen Patienten zeigten 48 kein Fortschreiten der strukturellen Schädigung, definiert als mTSS-Änderung im Vergleich zu Studienbeginn von 0,5 oder weniger. Nach 10 Jahren wurden 79 von 207 Patienten, die ursprünglich jede zweite Woche mit 40 mg Adalimumab behandelt wurden, radiologisch beurteilt. Von diesen Patienten zeigten 40 kein Fortschreiten der strukturellen Schädigung, definiert als mTSS-Änderung im Vergleich zu Studienbeginn von 0,5 oder weniger.

Tabelle 11
Mittlere radiologische Veränderungen über 12 Monate in der RA-Studie III

	Placebo/ MTX ^a	Adalimumab/MTX 40 mg alle zwei Wochen	Placebo/MTX- Adalimumab/MTX (95 % Konfidenzintervall ^b)	p-Wert
Gesamt-Sharp-Score	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Erosion Score	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
JSN ^d Score	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^aMethotrexat

^b95 % Konfidenzintervalle für die Unterschiede der Veränderungen der Scores zwischen Methotrexat und Adalimumab

^cbasierend auf Rangsummentest

^dJSN (*Joint Space Narrowing*): Gelenkspaltverengung

In der RA-Studie V wurde die strukturelle Gelenkschädigung radiologisch untersucht und als Veränderung des modifizierten Gesamt-Sharp-Scores ausgedrückt (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12
Mittlere radiologische Veränderungen nach 52 Wochen in der RA-Studie V

	MTX n=257 (95 % Konfidenzintervall)	Adalimumab n=274 (95 % Konfidenzintervall)	Adalimumab/MTX n=268 (95 % Konfidenzintervall)	p-Wert ^a	p-Wert ^b	p-Wert ^c
Gesamt-Sharp-Score	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Erosion Score	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN Score	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Methotrexat-Monotherapie und der Adalimumab/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.

^b Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Adalimumab-Monotherapie und der Adalimumab/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.

^c Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Adalimumab-Monotherapie und der Methotrexat-Monotherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.

Der prozentuale Anteil der Patienten ohne radiologische Progression (Veränderung des modifizierten Gesamt-Sharp-Scores gegenüber dem Ausgangswert $\leq 0,5$) war nach 52 bzw. 104 Behandlungswochen unter der Kombinationstherapie mit Adalimumab und Methotrexat (63,8 % bzw. 61,2 %) signifikant höher als unter der Methotrexat-Monotherapie (37,4 % bzw. 33,5 %; $p < 0,001$) und der Adalimumab-Monotherapie (50,7 %; $p < 0,002$ bzw. 44,5 %; $p < 0,001$).

In der offenen Fortsetzungsphase der RA-Studie V betrug die mittlere Veränderung gegenüber Baseline nach 10 Jahren beim modifizierten *Total Sharp Score* 10,8 bei Patienten, die ursprünglich in

die Gruppe unter Methotrexat-Monotherapie randomisiert worden waren, 9,2 bei Patienten unter Adalimumab-Monotherapie und 3,9 bei Patienten unter Kombinationstherapie aus Adalimumab und Methotrexat. Die entsprechenden Anteile der Patienten ohne röntgenologisch nachweisbare Progression waren 31,3 %, 23,7 % und 36,7 %.

Lebensqualität und körperliche Funktionsfähigkeit

In den vier ursprünglichen, gut kontrollierten Studien wurden die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die körperliche Funktionsfähigkeit anhand des Index zur körperlichen Funktionseinschränkung (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ) bewertet. In der RA-Studie III bildete die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach 52 Wochen einen vor Studienbeginn festgelegten, primären Endpunkt. Vom Studienbeginn bis Monat 6 zeigte sich in allen vier Studien und bei allen Dosen/Behandlungsschemen von Adalimumab eine im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant größere Verbesserung der körperlichen Funktionseinschränkung (HAQ). In der RA-Studie III wurde nach 52 Wochen dasselbe beobachtet. Die in den vier Studien für alle Dosen/Behandlungsschemen gefundenen Ergebnisse des Gesundheitsfragebogens *Short Form Health Survey* (SF 36) unterstützen diese Befunde. Statistisch signifikante Werte wurden unter Behandlung mit 40 mg Adalimumab jede zweite Woche für die körperliche Funktionsfähigkeit (*Physical Component Summary*, PCS) sowie für den Bereich Schmerz und Vitalität (*Pain and Vitality Scores*) gefunden. Eine statistisch signifikante Verringerung der Abgeschlagenheit, gemessen anhand des *Functional-Assessment-of-Chronic-Illness-Therapy*(FACIT)-Score, wurde in allen drei Studien beobachtet, in denen dieser Punkt bewertet wurde (RA-Studien I, III, IV).

In der RA-Studie III wurde bei den meisten Patienten, bei denen sich die körperliche Funktionsfähigkeit verbesserte und die die Therapie fortsetzten, im Rahmen der offenen Fortsetzungsphase die Verbesserung über den Behandlungszeitraum von 520 Wochen (120 Monate) aufrechterhalten. Die Verbesserung der Lebensqualität wurde bis zu 156 Wochen (36 Monate) bestimmt, und die Verbesserung hielt über diesen Zeitraum an.

In der RA-Studie V zeigten die Patienten unter der Kombinationstherapie mit Adalimumab und Methotrexat nach 52 Wochen eine im Vergleich zur Methotrexat- und Adalimumab-Monotherapie stärkere Verbesserung ($p < 0,001$) des Index zur körperlichen Funktionseinschränkung (HAQ) und der physischen Komponente des SF 36, die über 104 Wochen anhielt. Bei den 250 Patienten, die die offene Fortsetzungsphase abschlossen, konnten die Verbesserungen hinsichtlich der körperlichen Funktionsfähigkeit über den 10-jährigen Behandlungszeitraum aufrechterhalten werden.

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Die Wirksamkeit von Adalimumab wurde in einer randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studie mit 114 pädiatrischen Patienten ab 4 Jahren mit schwerer chronischer Plaque-Psoriasis untersucht, deren topische Therapie und Heliotherapie oder Phototherapie unzureichend war (schwere chronische Plaque-Psoriasis ist definiert durch einen $\text{PGA} \geq 4$ oder $> 20\%$ KOF-Beteiligung oder $> 10\%$ KOF-Beteiligung mit sehr dicken Läsionen oder $\text{PASI} \geq 20$ oder ≥ 10 mit klinisch relevanter Beteiligung von Gesicht, Genitalbereich oder Händen/Füßen).

Patienten erhielten Adalimumab 0,8 mg/kg jede zweite Woche (bis zu 40 mg), 0,4 mg/kg jede zweite Woche (bis zu 20 mg) oder Methotrexat 0,1 – 0,4 mg/kg wöchentlich (bis zu 25 mg). In Woche 16 hatten mehr Patienten, die in die Adalimumab-Gruppe mit 0,8 mg/kg randomisiert waren, positive Wirksamkeitsnachweise (z. B. PASI-75) als jene, die in die Gruppe mit 0,4 mg/kg jede zweite Woche oder in die MTX-Gruppe randomisiert waren.

Tabelle 13
Wirksamkeitsergebnisse bei pädiatrischer Plaque-Psoriasis in Woche 16

	MTX ^a n = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg alle 2 Wochen
--	----------------------------	---------------------------------------

		n = 38
PASI-75 ^b	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: erscheinungsfrei/minimal ^c	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)

^a MTX = Methotrexat

^b p = 0,027, Adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX

^c p = 0,083; Adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX

Bei Patienten, die PASI-75 und einen PGA, definiert als „erscheinungsfrei“ oder „minimal“, erreichten, wurde die Behandlung bis zu 36 Wochen lang abgesetzt. Diese Patienten wurden dahingehend beobachtet, ob sie einen Rückfall erlitten (z. B. Verschlechterung des PGA um mindestens zwei Grade). Die Behandlung der Patienten wurde dann wieder mit 0,8 mg Adalimumab/kg jede zweite Woche für weitere 16 Wochen aufgenommen. Die Ansprechraten, die während der erneuten Behandlung beobachtet wurden, waren vergleichbar mit denen in der vorherigen doppelblinden Phase: PASI-75-Ansprechen von 78,9 % (15 von 19 Patienten) und PGA (definiert als „erscheinungsfrei“ oder „minimal“) von 52,6 % (10 von 19 Patienten).

In der offenen Fortsetzungsphase der Studie wurden für bis zu weiteren 52 Wochen ein PASI-75-Ansprechen und PGA, definiert als „erscheinungsfrei“ oder „minimal“, aufrechterhalten; es gab keine neuen Erkenntnisse zur Sicherheit.

Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden bei erwachsenen Patienten mit chronischer Plaque-Psoriasis (≥ 10 % KOF-Beteiligung und *Psoriasis Area and Severity Index* [PASI] ≥ 12 oder ≥ 10) untersucht, die Kandidaten für eine systemische Therapie oder Phototherapie in randomisierten Doppelblindstudien waren. Von den in die Psoriasisstudien I und II aufgenommenen Patienten hatten 73 % zuvor schon eine systemische Therapie oder Phototherapie erhalten. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in einer randomisierten Doppelblindstudie (Psoriasisstudie III) auch an erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis mit gleichzeitiger Hand- und/oder Fußpsoriasis untersucht, die Kandidaten für eine systemische Therapie waren.

In der Psoriasisstudie I (REVEAL) wurden 1.212 Patienten innerhalb von drei Behandlungsperioden untersucht. In Periode A erhielten die Patienten Placebo oder eine Induktionsdosis von 80 mg Adalimumab, danach 40 mg jede zweite Woche, zu beginnen eine Woche nach der Induktionsdosis. Nach 16 Behandlungswochen traten Patienten mit mindestens PASI-75-Ansprechen (Verbesserung des PASI-Wertes um mindestens 75 % im Vergleich zum Ausgangswert) in Periode B ein und erhielten 40 mg Adalimumab unverblindet jede zweite Woche. Patienten, die bis Woche 33 mindestens ein PASI-75-Ansprechen aufrechterhielten und ursprünglich in Periode A randomisiert der aktiven Therapie zugeteilt worden waren, wurden in Periode C erneut randomisiert und erhielten 40 mg Adalimumab jede zweite Woche oder Placebo für weitere 19 Wochen. Für alle Behandlungsgruppen zusammen betrug der durchschnittliche Ausgangswert des PASI 18,9, und der Ausgangswert im *Physician's Global Assessment* (PGA) lag im Bereich zwischen „mittelschwer“ (53 % der Studienteilnehmer), „schwer“ (41 %) und „sehr schwer“ (6 %).

In der Psoriasisstudie II (CHAMPION) wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Adalimumab im Vergleich zu Methotrexat und Placebo bei 271 Patienten untersucht. Die Patienten erhielten über einen Zeitraum von 16 Wochen entweder Placebo oder Methotrexat in einer Anfangsdosis von 7,5 mg und nachfolgender Dosisescalation auf eine Maximaldosis von bis zu 25 mg bis Woche 12, oder eine Adalimumab-Induktionsdosis von 80 mg, danach 40 mg jede zweite Woche (zu beginnen eine Woche nach der Induktionsdosis). Es liegen keine Daten eines Vergleichs von Adalimumab und Methotrexat über einen Behandlungszeitraum von mehr als 16 Wochen vor. Patienten, die Methotrexat erhielten und

nach 8 und/oder 12 Wochen mindestens ein PASI-50-Ansprechen erreicht hatten, erhielten keine weitere Dosisescalation. Für alle Behandlungsgruppen zusammen betrug der durchschnittliche Ausgangswert des PASI 19,7 und der Ausgangswert des PGA lag im Bereich zwischen „leicht“ (< 1 %), „mittelschwer“ (48 %), „schwer“ (46 %) und „sehr schwer“ (6 %).

Patienten, die an allen Phase-II- und Phase-III-Psoriasisstudien teilnahmen, konnten in eine offene Fortsetzungsstudie aufgenommen werden, in der Adalimumab mindestens weitere 108 Wochen verabreicht wurde.

Ein primärer Endpunkt der Psoriasisstudien I und II war der Anteil der Patienten, die nach 16 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert ein PASI-75-Ansprechen erzielten (siehe Tabellen 14 und 15).

Tabelle 14
Psoriasisstudie I (REVEAL)
Wirksamkeitsergebnisse nach 16 Wochen

	Placebo n = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg jede zweite Woche n = 814 n (%)
≥PASI-75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI-100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: erscheinungsfrei/minimal	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a Prozentsatz Patienten mit PASI-75-Ansprechen wurde als prüfzentrumadjustierte Rate berechnet

^b p < 0,001, Adalimumab vs. Placebo

Tabelle 15
Psoriasisstudie II (CHAMPION)
Wirksamkeitsergebnisse nach 16 Wochen

	Placebo n = 53 n (%)	MTX n = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg jede zweite Woche n = 108 n (%)
≥PASI-75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a,b}
PASI-100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c,d}
PGA: erscheinungsfrei/minimal	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a,b}

^a p < 0,001 Adalimumab vs. Placebo

^b p < 0,001 Adalimumab vs. Methotrexat

^c p < 0,01 Adalimumab vs. Placebo

^d p < 0,05 Adalimumab vs. Methotrexat

In der Psoriasisstudie I erfuhren 28 % der Patienten, die ein PASI-75-Ansprechen gezeigt hatten und in Woche 33 bei der erneuten Randomisierung der Placebogruppe zugeteilt worden waren, einen „Verlust des adäquaten Ansprechens“ (PASI-Wert nach Woche 33 bzw. in oder vor Woche 52, der im Vergleich zum Studienbeginn zu einem geringeren Ansprechen als PASI-50 führte bei einer gleichzeitigen Zunahme des PASI-Wertes um mindestens 6 Punkte im Vergleich zu Woche 33). Im Vergleich dazu erfuhren 5 % der Patienten, die weiterhin Adalimumab erhielten (p < 0,001), einen „Verlust des adäquaten Ansprechens“. Von den Patienten, welche nach der erneuten Randomisierung auf Placebo einen Verlust des adäquaten

Ansprechens zeigten und anschließend in die offene Fortsetzungsphase eingeschlossen wurden, erzielten 38 % (25/66) bzw. 55 % (36/66) nach 12 bzw. 24 Wochen aktiver Therapie wieder ein PASI-75-Ansprechen.

Insgesamt 233 Patienten, die ein PASI-75-Ansprechen in Woche 16 und Woche 33 gezeigt hatten, erhielten in der Psoriasisstudie I für 52 Wochen eine Adalimumab-Dauertherapie und wurden mit Adalimumab in der offenen Fortsetzungsstudie weiterbehandelt. Das PASI-75-Ansprechen bzw. das PGA-Ansprechen, definiert als PGA „erscheinungsfrei“ oder „minimal“, war bei diesen Patienten nach weiteren 108 offenen Behandlungswochen (insgesamt 160 Wochen) 74,7 % bzw. 59,0 %. In einer *Non-Responder-Imputation* (NRI)-Analyse, in der alle Patienten als *Non-Responder* betrachtet wurden, die aus der Studie aufgrund von Nebenwirkungen oder mangelnder Wirksamkeit ausschieden oder bei denen die Dosis erhöht wurde, betrug bei diesen Patienten das PASI-75-Ansprechen bzw. das PGA-Ansprechen, definiert als PGA „erscheinungsfrei“ oder „minimal“, nach weiteren 108 Wochen der offenen Fortsetzungsbehandlung (insgesamt 160 Wochen) 69,6 % bzw. 55,7 %.

Insgesamt 347 Patienten, die dauerhaft ansprachen, nahmen an einer Analyse einer Behandlungsunterbrechung und -wiederaufnahme in einer offenen Fortsetzungsstudie teil. Während der Phase der Behandlungsunterbrechung kehrten die Psoriasissymptome im Verlauf der Zeit mit einer durchschnittlichen Rückfallzeit von etwa 5 Monaten zurück (Verminderung des PGA auf „mittelschwer“ oder schlechter). Keiner dieser Patienten erfuhr einen *Rebound*-Effekt während der Unterbrechungsphase. Insgesamt 76,5 % (218/285) der Patienten, die in die Phase eintraten, in der die Behandlung wiederaufgenommen wurde, hatten 16 Wochen nach Wiederaufnahme der Behandlung ein PGA-Ansprechen, definiert als PGA „erscheinungsfrei“ oder „minimal“, unabhängig davon, ob sie während des Absetzens einen Rückfall hatten (69,1 % [123/178] bzw. 88,8 % [95/107] für Patienten, die während der Phase der Behandlungsunterbrechung einen Rückfall erlitten bzw. keinen Rückfall hatten). Es wurde ein ähnliches Sicherheitsprofil in der Phase, in der die Behandlung wiederaufgenommen wurde, beobachtet wie vor der Behandlungsunterbrechung.

Signifikante Verbesserungen des DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zu Placebo (Studien I und II) und Methotrexat (Studie II) wurden zu Woche 16 festgestellt. In Studie I verbesserten sich die Summenwerte der körperlichen und mentalen SF-36-Komponenten im Vergleich zu Placebo ebenfalls signifikant.

In einer offenen Fortsetzungsstudie mit Patienten, bei denen wegen eines PASI-Ansprechens von unter 50 % die Dosis von 40 mg jede zweite Woche auf 40 mg wöchentlich gesteigert wurde, erzielten 26,4 % (92/349) bzw. 37,8 % (132/349) der Patienten ein PASI-75-Ansprechen in Woche 12 bzw. 24.

Die Psoriasisstudie III (REACH) verglich die Wirksamkeit und Sicherheit von Adalimumab versus Placebo an 72 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis und Hand- und/oder Fußpsoriasis. Die Patienten erhielten 16 Wochen lang nach einer Anfangsdosis von 80 mg Adalimumab jede zweite Woche 40 mg Adalimumab (beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis) oder Placebo. Zu Woche 16 erreichte ein statistisch signifikant größerer Anteil an Patienten, die Adalimumab erhielten, den PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ für die Hände und/oder Füße im Vergleich zu Patienten, die Placebo erhielten (30,6 % versus 4,3 % [$p = 0,014$]).

Die Psoriasisstudie IV verglich die Wirksamkeit und Sicherheit von Adalimumab versus Placebo an 217 Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Nagelpsoriasis. Nach einer Anfangsdosis von 80 mg Adalimumab erhielten die Patienten 26 Wochen lang jede zweite Woche 40 mg Adalimumab (beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis) oder Placebo. Im Anschluss erhielten sie über 26 weitere Wochen eine offene Adalimumab-Behandlung. Die Nagelpsoriasis wurde anhand des *Modified Nail Psoriasis Severity Index* (mNAPSI), des *Physician's Global Assessment of Fingernail*

Psoriasis (PGA-F) und des *Nail Psoriasis Severity Index* (NAPSI) beurteilt (siehe Tabelle 16). Adalimumab zeigte einen therapeutischen Nutzen bei Nagelpsoriasis-Patienten mit unterschiedlichem Ausmaß der Hautbeteiligung (KOF ≥ 10 % (60 % der Patienten) sowie KOF < 10 % und ≥ 5 % (40 % der Patienten)).

Tabelle 16
Ergebnisse zur Wirksamkeit in der Psoriasisstudie IV nach 16, 26 und 52 Wochen

Endpunkt	Woche 16 placebokontrolliert		Woche 26 placebokontrolliert		Woche 52 offen
	Placebo n = 108	Adalimumab 40 mg alle 2 Wochen n = 109	Placebo n = 108	Adalimumab 40 mg alle zwei Wochen n = 109	Adalimumab 40 mg alle zwei Wochen n = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F erscheinungsfrei/minimal und Verbesserung um ≥ 2 Stufen (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Prozentuale Veränderung des NAPSI bei allen Fingernägeln (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a $p < 0,001$, Adalimumab vs. Placebo

Die mit Adalimumab behandelten Patienten erreichten in Woche 26 statistisch signifikante Verbesserungen im DLQI verglichen mit Placebo.

Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen

Adalimumab wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden klinischen Studie untersucht, um die Wirksamkeit und Sicherheit einer Induktions- und Dauertherapie zu evaluieren. Es wurden 192 Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 6 und einschließlich 17 Jahren mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn (MC), definiert als pädiatrischer Morbus-Crohn-Aktivitätsindex (PCDAI)-Score > 30 , eingeschlossen. Die Dosis war abhängig vom Körpergewicht (< 40 kg oder ≥ 40 kg). Eingeschlossen wurden Patienten, bei denen eine konventionelle MC-Therapie (einschließlich eines Glukokortikoids und/oder eines Immunsuppressivums) versagt hatte; es wurden auch Patienten eingeschlossen, die unter Infliximab-Therapie einen Verlust des klinischen Ansprechens oder eine Unverträglichkeit entwickelt hatten.

Alle Patienten erhielten eine offene Induktionstherapie mit einer Dosis auf Basis des Körpergewichts zu Studienbeginn: 160 mg zu Woche 0 und 80 mg zu Woche 2 für Patienten ≥ 40 kg bzw. 80 mg und 40 mg für Patienten < 40 kg.

Zu Woche 4 wurden die Patienten 1:1 auf Basis des derzeitigen Körpergewichts entweder einem Behandlungsschema mit niedriger Dosis oder Standarddosis nach dem Zufallsprinzip zugeteilt (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17
Erhaltungsdosis

Patientengewicht	Niedrige Dosis	Standarddosis
< 40 kg	10 mg jede zweite Woche	20 mg jede zweite Woche
≥ 40 kg	20 mg jede zweite Woche	40 mg jede zweite Woche

Ergebnisse zur Wirksamkeit

Der primäre Endpunkt der Studie war die klinische Remission zu Woche 26, definiert als PCDAI-Score ≤ 10 .

Die Raten zur klinischen Remission und zum klinischen Ansprechen (definiert als Verringerung im PCDAI-Score um mindestens 15 Punkte im Vergleich zu Studienbeginn) sind in Tabelle 18 dargestellt. Die Raten zum Absetzen von Glukokortikoiden oder Immunsuppressiva zeigt Tabelle 19.

Tabelle 18
Morbus-Crohn-Studie bei Kindern und Jugendlichen
Klinische Remission und Ansprechen nach PCDAI

	Standarddosis 40/20 mg jede zweite Woche n = 93	Niedrige Dosis 20/10 mg jede zweite Woche n = 95	p-Wert*
Woche 26			
Klinische Remission	38,7%	28,4 %	0,075
Klinisches Ansprechen	59,1 %	43,4 %	0,073
Woche 52			
Klinische Remission	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinisches Ansprechen	41,9 %	28,4 %	0,038

* p-Wert für Vergleich von Standarddosis gegenüber Niedrigdosis.

Tabelle 19
Morbus-Crohn-Studie bei Kindern und Jugendlichen
Absetzen von Glukokortikoiden oder Immunsuppressiva und Remission von Fisteln

	Standarddosis 40/20 mg jede zweite Woche	Niedrige Dosis 20/10 mg jede zweite Woche	p-Wert ¹
Abgesetzte Glukokortikoide	n = 33	n = 38	
Woche 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Woche 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Absetzen von Immunsuppressiva²	n = 60	n = 57	
Woche 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Fistelremission³	n = 15	n = 21	
Woche 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Woche 52	40,0 %	23,8 %	0,303

¹ p-Wert für Vergleich von Standarddosis gegenüber Niedrigdosis

² Behandlung mit Immunsuppressiva konnte nach Ermessen des Prüfers erst zu oder nach Woche 26 beendet werden, wenn der Patient das Kriterium für ein klinisches Ansprechen erfüllte

³ definiert als Verschluss aller zum Zeitpunkt des Studienbeginns drainierender Fisteln, nachgewiesen an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Visiten im Studienverlauf

Statistisch signifikante Zunahmen (Verbesserungen) im Vergleich zum Studienbeginn wurden im Body-Mass-Index und der Körpergröße zu Woche 26 und Woche 52 für beide Behandlungsgruppen beobachtet.

Statistisch und klinisch signifikante Verbesserungen im Vergleich zum Studienbeginn wurden auch in beiden Behandlungsgruppen für die Parameter zur Lebensqualität (einschließlich IMPACT III) beobachtet.

Einhundert Patienten (n = 100) der Studie zu pädiatrischem Morbus Crohn setzten diese in einer offenen Fortsetzungsphase zur Langzeitanwendung fort. Nach fünf Jahren unter Adalimumab-Therapie wiesen 74 % (37/50) der 50 in der Studie verbliebenen Patienten weiterhin eine klinische Remission und 92,0 % (46/50) ein klinisches Ansprechen nach PCDAI auf.

Morbus Crohn bei Erwachsenen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden bei über 1.500 Patienten mit mittelschwerem bis schwerem, aktivem Morbus Crohn (*Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) ≥ 220 und ≤ 450) in randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien untersucht. Eine Begleitmedikation in gleichbleibender Dosierung mit Aminosalicylaten, Glukokortikoiden und/oder Immunsuppressiva war erlaubt, und bei 80 % der Patienten wurde die Behandlung mit mindestens einem dieser Medikamente fortgeführt.

Die Induktion einer klinischen Remission (definiert als CDAI < 150) wurde in zwei Studien, MC-Studie I (CLASSIC I) und MC-Studie II (GAIN), untersucht. In der MC-Studie I wurden 299 Patienten, die zuvor nicht mit einem TNF-Antagonisten behandelt worden, in eine von vier Behandlungsgruppen randomisiert: Placebo in Woche 0 und 2, 160 mg Adalimumab in Woche 0 und 80 mg in Woche 2, 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 2 sowie 40 mg in Woche 0 und 20 mg in Woche 2. In der MC-Studie II wurden 325 Patienten, die nicht mehr ausreichend auf Infliximab ansprachen oder eine Unverträglichkeit gegenüber Infliximab zeigten, randomisiert und erhielten entweder 160 mg Adalimumab in Woche 0 und 80 mg in Woche 2 oder Placebo in Woche 0 und 2. Patienten, bei denen sich primär keine Wirkung zeigte, wurden aus diesen Studien ausgeschlossen und nicht weiter untersucht.

Der Erhalt der klinischen Remission wurde in der MC-Studie III (CHARM) untersucht. In der offenen Induktionsphase der MC-Studie III erhielten 854 Patienten 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 2. In Woche 4 wurden die Patienten randomisiert und erhielten entweder 40 mg alle zwei Wochen, 40 mg jede Woche oder Placebo über den gesamten Studienzeitraum von 56 Wochen. Patienten, die auf die Therapie ansprachen (Minderung des CDAI ≥ 70), wurden in Woche 4 stratifiziert und unabhängig von denen, die bis Woche 4 noch keine Wirkung zeigten, analysiert. Ein Ausschleichen der Glukokortikoide war ab der 8. Woche erlaubt.

Die klinischen Remissions- und Ansprechraten für die MC-Studie I und die MC-Studie II sind in Tabelle 20 aufgeführt.

Tabelle 20
Induktion der klinischen Remission und des Ansprechens
(Prozent der Patienten)

	MC-Studie I: Infliximab-naive Patienten			MC-Studie II: Infliximab-erfahrene Patienten	
	Placebo n = 74	Adalimumab 80/40 mg n = 75	Adalimumab 160/80 mg n = 76	Placebo n = 166	Adalimumab 160/80 mg n = 159
Woche 4					
Klinische Remission	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinisches Ansprechen (CR-100)	2 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Alle p-Werte beziehen sich auf den paarweisen Vergleich der Zahlen für Adalimumab *versus* Placebo

* p < 0,001

** p < 0,01

Die Remissionsraten in Woche 8 für die Induktionsdosierung mit 160/80 mg und mit 80/40 mg waren vergleichbar, unter der Dosierung mit 160/80 mg wurden häufiger Nebenwirkungen beobachtet.

In Woche 4 zeigten in der MC-Studie III 58 % (499/854) der Patienten ein klinisches Ansprechen und wurden in der primären Analyse erfasst. Von diesen Patienten mit klinischem Ansprechen in Woche 4 hatten 48 % bereits zuvor TNF-Antagonisten erhalten. Die Raten der anhaltenden Remission und des Ansprechens sind in Tabelle 21 aufgeführt.

Die Ergebnisse zur klinischen Remission waren weitgehend konstant, unabhängig davon, ob früher bereits ein TNF-Antagonist verabreicht wurde.

Adalimumab verringerte im Vergleich zu Placebo krankheitsbezogene Klinikaufenthalte und Operationen in Woche 56 signifikant.

Tabelle 21
Aufrechterhaltung der klinischen Remission und des Ansprechens
(Prozent der Patienten)

	Placebo	40 mg Adalimumab Jede zweite Woche	40 mg Adalimumab jede Woche
Woche 26	n = 170	n = 172	n = 157
Klinische Remission	17 %	40 %*	47 %*
Klinisches Ansprechen (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Patienten in steroidfreier Remission für ≥ 90 Tage ^a	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
Woche 56	n = 170	n = 172	n = 157
Klinische Remission	12 %	36 %*	41 %*
Klinisches Ansprechen (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Patienten in steroidfreier Remission für ≥ 90 Tage ^a	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

* p < 0,001 bezogen auf den paarweisen Vergleich der Zahlen für Adalimumab *versus* Placebo

** p < 0,02 bezogen auf den paarweisen Vergleich der Zahlen für Adalimumab *versus* Placebo

^a Von den Patienten, die Glukokortikoide zu Beginn erhalten haben

Bei den Patienten, die bis Woche 4 nicht angesprochen hatten, zeigte sich bei 43 % der mit Adalimumab behandelten Patienten in Woche 12 eine Wirkung im Vergleich zu 30 % der

Placebopatienten. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass einige Patienten, die bis Woche 4 noch nicht auf die Therapie angesprochen haben, von einer Weiterführung der Erhaltungstherapie bis Woche 12 profitieren. Eine Fortsetzung der Therapie über die 12. Woche hinaus zeigte keine signifikant höhere Ansprechrate (siehe Abschnitt 4.2).

117 von 276 Patienten aus der MC-Studie I und 272 von 777 aus den MC-Studien II und III wurden mindestens 3 Jahre in einer offenen Studie mit Adalimumab weiterbehandelt. 88 bzw. 189 Patienten blieben weiterhin in klinischer Remission. Ein klinisches Ansprechen (CR-100) wurde bei 102 bzw. 233 Patienten erhalten.

Lebensqualität

In der MC-Studie I und der MC-Studie II zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung im krankheitsspezifischen IBDQ (*Inflammatory-Bowel-Disease-Questionnaire*)-Gesamtscore in Woche 4 bei Patienten, die in die Adalimumab-Gruppen 80/40 mg und 160/80 mg randomisiert wurden, im Vergleich zur Placebogruppe. Dasselbe zeigte sich in der MC-Studie III in Woche 26 und 56 in den Adalimumab-Behandlungsgruppen im Vergleich zur Placebogruppe.

Uveitis bei Kindern und Jugendlichen

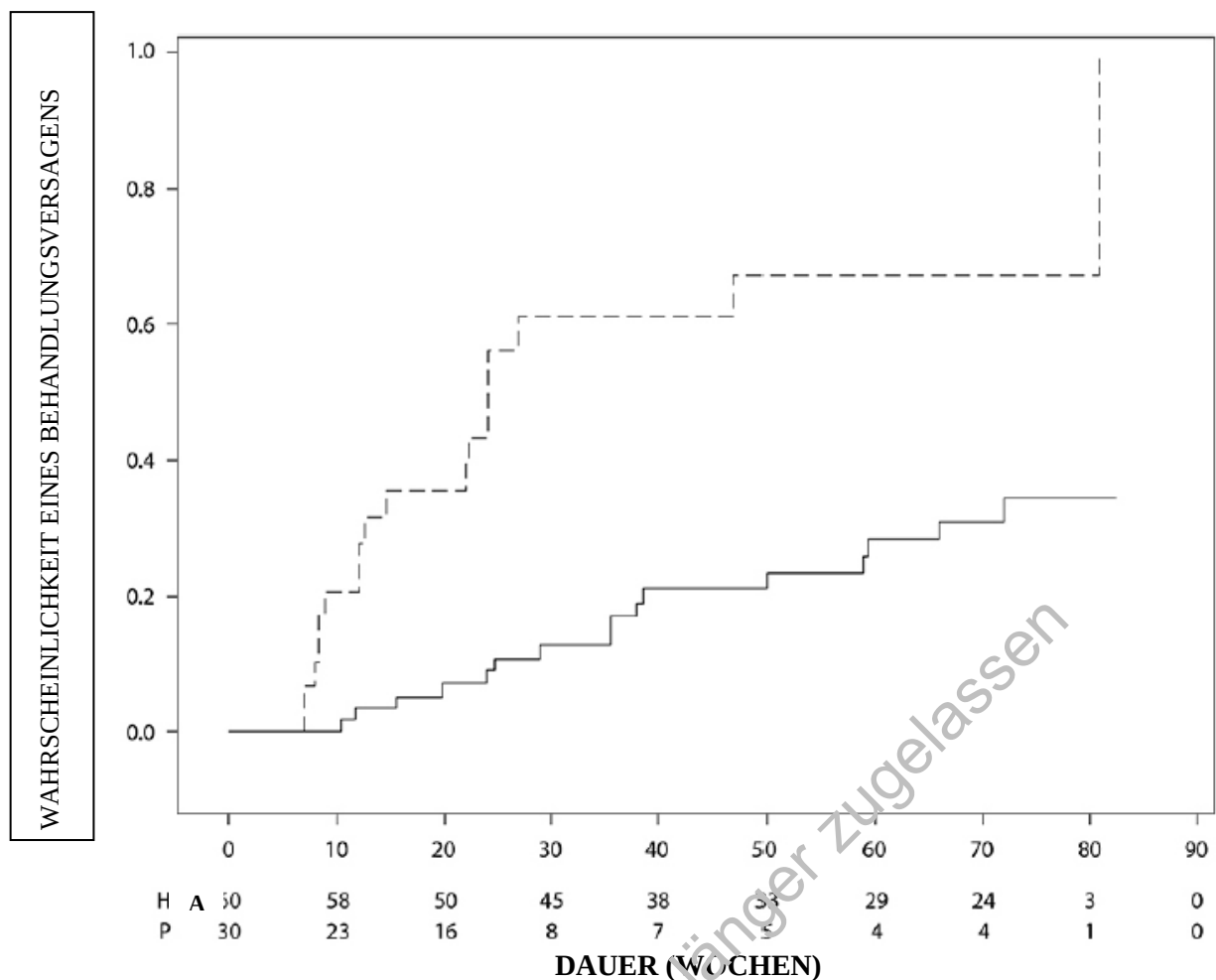
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in einer randomisierten, doppelmaskierten, kontrollierten Studie mit 90 pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis < 18 Jahren mit aktiver JIA-assoziiierter nicht infektiöser Uveitis anterior untersucht, die mindestens 12 Wochen lang nicht auf die Behandlung mit Methotrexat angesprochen hatten. Die Patienten erhielten alle zwei Wochen entweder Placebo oder 20 mg Adalimumab (sofern < 30 kg) oder 40 mg Adalimumab (sofern ≥ 30 kg) jeweils in Kombination mit ihrer Ausgangsdosis Methotrexat.

Der primäre Endpunkt war die „Dauer bis zum Behandlungsversagen“. Das Behandlungsversagen wurde definiert durch eine Verschlechterung oder eine gleichbleibende Nichtverbesserung der Augenentzündung, eine teilweise Verbesserung mit Entstehung von anhaltenden Augenbegleiterkrankungen oder eine Verschlechterung von Augenbegleiterkrankungen, eine nicht erlaubte Verwendung von Begleitmedikationen oder eine Unterbrechung der Behandlung für einen längeren Zeitraum.

Klinisches Ansprechen

Adalimumab verzögerte signifikant die Zeit bis zum Behandlungsversagen im Vergleich zu Placebo (siehe Abbildung 3, $p < 0,0001$ beim *Log-Rank-Test*). Die mittlere Zeit bis zum Behandlungsversagen lag bei 24,1 Wochen für Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, während die mittlere Zeit für das Behandlungsversagen für mit Adalimumab behandelte Patienten nicht abschätzbar war, da weniger als die Hälfte dieser Patienten ein Behandlungsversagen erfahren haben. Adalimumab verminderte signifikant das Risiko eines Behandlungsversagens um 75 % im Vergleich zu Placebo, wie die *Hazard Ratio* ($HR = 0,25$ [95 % CI: 0,12; 0,49]) zeigt.

Abb. 1: Kaplan-Meier-Kurven zur Darstellung der Dauer bis zum Behandlungsversagen in der pädiatrischen Uveitis-Studie



Hinweis: P = Placebo (Anzahl Risikopatienten); A = Adalimumab (Anzahl Risikopatienten).

Uveitis bei Erwachsenen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in zwei randomisierten, doppelmaskierten, placebokontrollierten Studien (UV I und II) bei erwachsenen Patienten mit nicht infektiöser Uveitis intermedia, Uveitis posterior und Panuveitis beurteilt, ausgenommen Patienten mit isolierter Uveitis anterior. Die Patienten erhielten Placebo oder eine Induktionsdosis von 50 mg Adalimumab, gefolgt von 40 mg alle zwei Wochen, beginnend eine Woche nach der Induktionsdosis. Eine Begleitmedikation in gleichbleibender Dosierung mit einem nicht biologischen Immunsuppressivum war erlaubt.

In der Studie UV I wurden 217 Patienten untersucht, die trotz Behandlung mit Kortikosteroiden (Prednison oral in einer Dosierung von 10 bis 60 mg/Tag) eine aktive Uveitis aufwiesen. Alle Patienten erhielten bei Eintritt in die Studie 2 Wochen lang eine standardisierte Prednison-Dosis von 60 mg/Tag. Darauf folgte eine verpflichtende Steroidausschleichung, sodass die Kortikosteroide bis Woche 15 vollständig abgesetzt waren.

In der Studie UV II wurden 226 Patienten mit inaktiver Uveitis untersucht, die bei Baseline zur Kontrolle ihrer Erkrankung dauerhaft mit Kortikosteroiden behandelt werden mussten (Prednison oral 10 bis 35 mg/Tag). Danach folgte eine verpflichtende Steroidausschleichung, sodass die Kortikosteroide bis Woche 19 vollständig abgesetzt waren.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt beider Studien war die „Dauer bis zum Behandlungsversagen“. Das Behandlungsversagen wurde definiert durch eine Verschlechterung in einer der vier

Komponenten: entzündliche Läsionen der Ader- und Netzhaut und/oder entzündliche Gefäßläsionen der Netzhaut, Grad der Vorderkammerzellen, Grad der Glaskörpertrübung und bestkorrigierter Visus (*best corrected visual acuity*, BCVA).

Klinisches Ansprechen

Die Ergebnisse aus beiden Studien zeigten eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos eines Behandlungsversagens bei Patienten unter Behandlung mit Adalimumab gegenüber Patienten, die Placebo erhielten (siehe Tabelle 22). Beide Studien zeigten im Vergleich zu Placebo eine frühzeitig einsetzende und anhaltende Auswirkung von Adalimumab auf die Rate an Behandlungsversagen (siehe Abbildung 2).

Tabelle 22
Dauer bis zum Behandlungsversagen in den Studien UV I und UV II

Auswertung Behandlung	N	Versagen N (%)	Dauer (Median) bis zum Versagen (Monate)	HR ^a	95 %-KI für HR ^a	p-Wert ^b
Dauer bis zum Behandlungsversagen in oder nach Woche 6 in der Studie UV I						
Primäre Auswertung (ITT-Population)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001
Dauer bis zum Behandlungsversagen in oder nach Woche 2 in der Studie UV II						
Primäre Auswertung (ITT-Population)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	n. b. ^c	0,57	0,39; 0,84	0,004

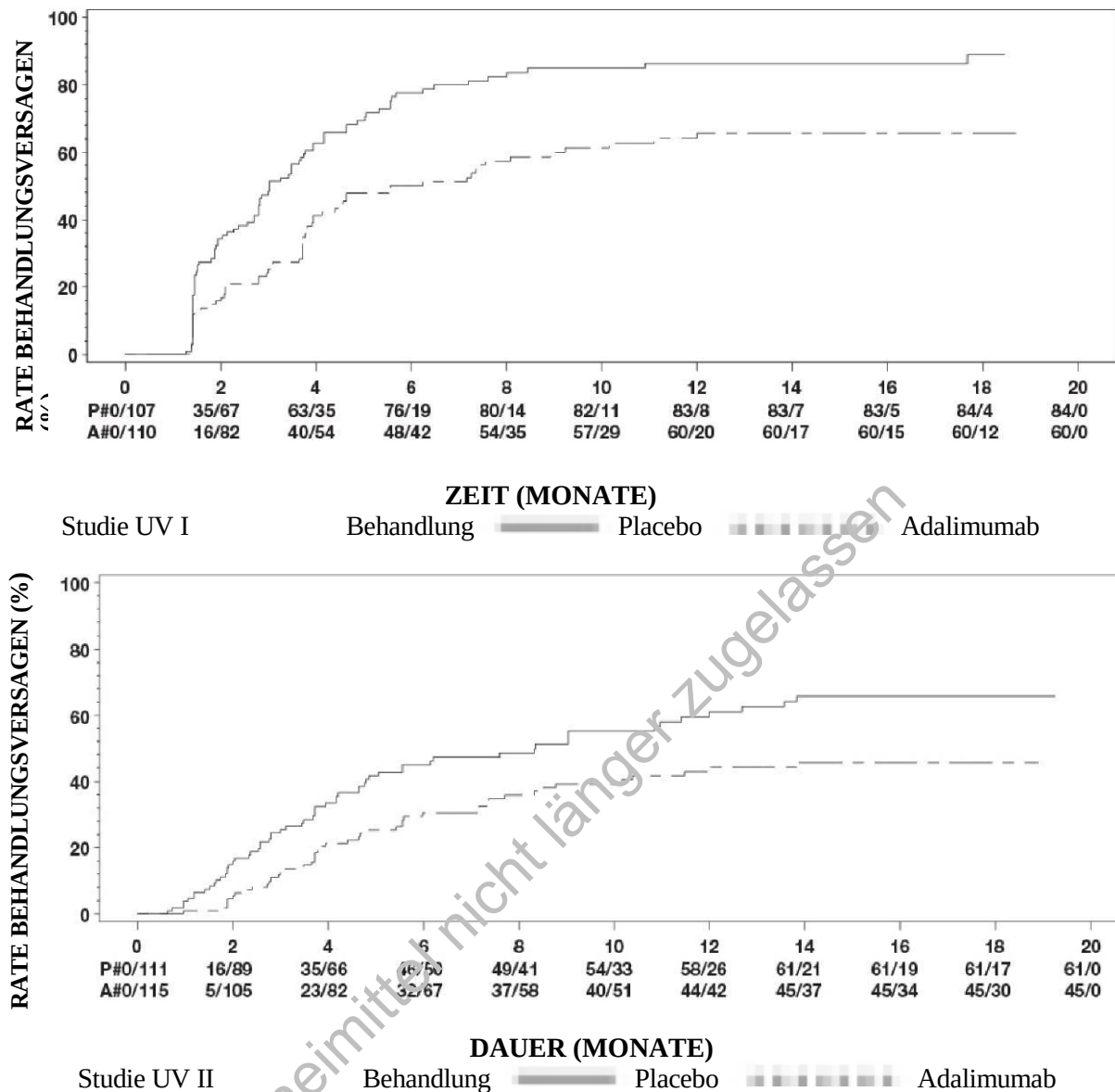
Hinweis: Ein Behandlungsversagen in oder nach Woche 6 (Studie UV I) bzw. in oder nach Woche 2 (Studie UV II) wurde als Ereignis gewertet. Ein Ausscheiden aus anderen Gründen als Behandlungsversagen wurde zum Zeitpunkt des Ausscheidens zensiert.

^a HR von Adalimumab gegenüber Placebo der Cox-Regressionsanalyse mit Behandlung als Faktor

^a ^b 2-seitiger p-Wert vom Log-Rank-Test

^c n. b. = nicht bestimmbar. Bei weniger als der Hälfte der Risikopatienten kam es zu einem Ereignis.

Abb. 2: Kaplan-Meier-Kurven zur Darstellung der Dauer bis zum Behandlungsversagen in oder nach Woche 6 (Studie UV I) bzw. Woche 2 (Studie UV II)



Hinweis: P# = Placebo (Anzahl an Ereignissen/Anzahl Risikopatienten); A# = Adalimumab (Anzahl an Ereignissen/Anzahl Risikopatienten)

In der Studie UV I wurden für jede Komponente des Behandlungsversagens statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Adalimumab gegenüber Placebo festgestellt. In der Studie UV II wurden statistisch signifikante Unterschiede nur für die Sehschärfe festgestellt, doch die Ergebnisse der anderen Komponenten fielen numerisch zugunsten von Adalimumab aus.

Von den 417 Probanden, die in die unkontrollierten Langzeit-Fortsetzungsstudien von UV I und UV II eingeschlossen waren, erwiesen sich 46 Studienteilnehmer als nicht auswertbar (z. B. entwickelten sie nachrangig zu einer diabetischen Retinopathie Komplikationen, die auf grauen Star oder Glaskörperentfernung zurückzuführen waren). Sie wurden deshalb von der primären Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossen. Von 371 verbleibenden auswertbaren Patienten waren 276 nach 78 Wochen noch auf Adalimumab-Therapie. Basierend auf dem betrachteten datenbasierten Ansatz waren 222 (80,4 %) symptomfrei (keine aktiven inflammatorischen Läsionen, Grad der Vorderkammerzellen $\leq 0,5+$, Grad der Glaskörpertrübung $\leq 0,5+$) mit einer einhergehenden Steroiddosis $\leq 7,5$ mg pro Tag; 184 (66,7 %) waren in einer steroidfreien Ruhephase. In Woche 78

wurde bei 88,4 % der Augen der bestkorrigierte Visus (*best corrected visual acuity*, BCVA) entweder verbessert oder erhalten (< 5 Zeichen der Verschlechterung). Ursächlich für die vorzeitige Beendigung der Studie vor Ablauf der 78 Wochen waren in 11 % der Fälle das Auftreten von Nebenwirkungen und in 5 % der Fälle ein unzureichendes Ansprechen auf die Behandlung mit Adalimumab.

Lebensqualität

In beiden klinischen Studien wurde die Therapiebewertung aus Patientensicht (*patient reported outcome*, PRO) hinsichtlich des Sehvermögens mithilfe des NEI VFQ-25 beurteilt. Bei den meisten Subscores fielen die Ergebnisse numerisch zugunsten von Adalimumab aus – ein statistisch signifikanter mittlerer Unterschied bestand in der Studie UV I beim allgemeinen Sehvermögen, bei Augenschmerzen, Nahsicht, mentaler Gesundheit und dem Gesamtscore, in der Studie UV II beim allgemeinen Sehvermögen und der mentalen Gesundheit. Weitere Wirkungen in Bezug auf das Sehvermögen fielen in der Studie UV I beim Farbsehen und in der Studie UV II beim Farbsehen, dem peripheren Sehen und der Nahsicht numerisch nicht zugunsten von Adalimumab aus.

Immunogenität

Während der Behandlung mit Adalimumab können sich Anti-Adalimumab-Antikörper bilden. Die Bildung von Anti-Adalimumab-Antikörpern ist mit einer erhöhten *Clearance* und einer verminderten Wirksamkeit von Adalimumab verbunden. Zwischen der Anwesenheit von Anti-Adalimumab-Antikörpern und dem Auftreten von unerwünschten Ereignissen gibt es keinen offensichtlichen Zusammenhangs.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat die Verpflichtung ausgesetzt, Studienergebnisse mit dem Referenzarzneimittel, das Adalimumab enthält, in einer oder mehreren Untergruppen der pädiatrischen Patienten bei Colitis ulcerosa einzureichen (Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen siehe Abschnitt 4.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Nach subkutaner Verabreichung von 24 mg/m² (bis zu einer Maximaldosis von 40 mg) jede zweite Woche an Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (JIA), die zwischen 4 und 17 Jahre alt waren, betrugen die mittleren *Steady-State*-Talkonzentrationen der Adalimumab-Serumspiegel für Adalimumab ohne Methotrexat-Begleittherapie 5,6 ± 5,6 µg/ml (102 % CV) und 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7 % CV) bei Kombinationstherapie mit Methotrexat (die Messwerte wurden von Woche 20 bis 48 erhoben).

Bei Patienten mit polyartikulärer JIA, die 2 bis < 4 Jahre alt oder 4 Jahre alt und älter waren und die < 15 kg wogen und eine Dosis von 24 mg Adalimumab/m² erhielten, betrug die mittlere *Steady-State*-Talkonzentration der Adalimumab-Serumspiegel für Adalimumab ohne Methotrexat-Begleittherapie 6,0 ± 6,1 µg/ml (101 % CV) und 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2 % CV) bei Kombinationstherapie mit Methotrexat.

Nach subkutaner Verabreichung von 24 mg/m² (bis zu maximal 40 mg) jede zweite Woche an Patienten mit Enthesitis-assoziiierter Arthritis, die 6 bis 17 Jahre alt waren, betrug die mittlere *Steady-State*-Talkonzentration der Adalimumab-Serumspiegel für Adalimumab ohne Methotrexat-Begleittherapie 8,8 ± 6,6 µg/ml und 11,8 ± 4,3 µg/ml bei Kombinationstherapie mit Methotrexat (die Messwerte wurden in Woche 24 erhoben).

Nachdem pädiatrische Patienten mit chronischer Plaque-Psoriasis jede zweite Woche 0,8 mg Adalimumab/kg (bis zu maximal 40 mg) subkutan erhielten, betrugen die mittleren ($\pm$ SD) Serumtalkonzentrationen von Adalimumab ungefähr $7,4 \pm 5,8$ $\mu\text{g/ml}$ (79 % CV).

Bei pädiatrischen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn war die offene Induktionsdosis von Adalimumab 160/80 mg oder 80/40 mg zu Woche 0 bzw. 2, abhängig vom Körpergewicht mit einem Schnitt bei 40 kg. Zu Woche 4 wurden die Patienten auf Basis ihres Körpergewichts 1:1 entweder zur Erhaltungstherapie mit der Standarddosis (40/20 mg jede zweite Woche) oder mit der niedrigen Dosis (20/10 mg jede zweite Woche) randomisiert. Die mittleren ($\pm$ SD) Serumtalkonzentrationen von Adalimumab, die zu Woche 4 erreicht wurden, betrugen für Patienten ≥ 40 kg (160/80 mg) $15,7 \pm 6,6$ $\mu\text{g/ml}$ und für Patienten < 40 kg (80/40 mg) $10,6 \pm 6,1$ $\mu\text{g/ml}$.

Für Patienten, die bei der randomisierten Therapie blieben, betrugen zu Woche 52 die mittleren ($\pm$ SD) Serumtalkonzentrationen von Adalimumab $9,5 \pm 5,6$ $\mu\text{g/ml}$ für die Gruppe mit Standarddosis und $3,5 \pm 2,2$ $\mu\text{g/ml}$ für die Gruppe mit der niedrigen Dosis. Die mittleren Talkonzentrationen blieben bei Patienten, die weiterhin jede zweite Woche eine Adalimumab-Behandlung erhielten, 52 Wochen lang erhalten. Für Patienten mit Dosisescalation (Verabreichung wöchentlich statt jede zweite Woche) betrugen die mittleren ($\pm$ SD) Serumtalkonzentrationen von Adalimumab zu Woche 52 $15,3 \pm 11,4$ $\mu\text{g/ml}$ (40/20 mg, wöchentlich) bzw. $6,7 \pm 3,5$ $\mu\text{g/ml}$ (20/10 mg, wöchentlich).

Die Adalimumab-Exposition bei pädiatrischen Uveitis-Patienten wurde anhand von pharmakokinetischen Populationsmodellen und von Simulationen auf Basis der indikationsübergreifenden Pharmakokinetik bei anderen pädiatrischen Patienten (Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen, juvenile idiopathische Arthritis, Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen sowie Enthesitis-assoziierte Arthritis) bestimmt. Es gibt keine klinischen Expositionsdaten für die Verwendung einer Induktionsdosis bei Kindern < 6 Jahren. Die prognostizierten Expositionen weisen darauf hin, dass in der Abwesenheit von Methotrexat eine Induktionsdosis zu einem anfänglichen Anstieg der systemischen Exposition führen könnte.

Dosis-Wirkungs-Beziehung bei Kindern und Jugendlichen

Auf Basis klinischer Studiendaten von Patienten mit JIA (pJIA und EAA) wurde eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen den Plasmakonzentrationen und dem PedACR-50-Ansprechen bestimmt. Die Adalimumab-Plasmakonzentration, die offenbar zur mittleren maximalen Wahrscheinlichkeit eines PedACR-50-Ansprechens (EC_{50}) führt, lag bei 3 $\mu\text{g/ml}$ (95 % CI: 1 – 6 $\mu\text{g/ml}$).

Dosis-Wirkungs-Beziehungen zwischen der Adalimumab-Konzentration und der Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten mit schwerer chronischer Plaque-Psoriasis wurden für den PASI-75 bzw. die PGA-Scores „klares Hautbild“ oder „nahezu klares Hautbild“ festgelegt. Die Häufigkeiten des PASI-75 und der PGA-Scores „klares Hautbild“ oder „nahezu klares Hautbild“ nahmen mit zunehmender Adalimumab-Konzentration zu, beide mit einer offensichtlich vergleichbaren EC_{50} von etwa 4,5 $\mu\text{g/ml}$ (95 % CI 0,4 – 47,6 beziehungsweise 1,9 – 10,5).

Erwachsene

Nach subkutaner Gabe einer Einzeldosis von 40 mg waren die Resorption und Verteilung von Adalimumab langsam. Die maximalen Serumkonzentrationen wurden ungefähr 5 Tage nach Verabreichung erreicht. Die auf Grundlage von drei Studien geschätzte, durchschnittliche absolute Bioverfügbarkeit von Adalimumab betrug nach Gabe einer einzelnen subkutanen Dosis von 40 mg 64 %. Nach intravenösen Einzeldosen von 0,25 bis 10 mg/kg waren die Konzentrationen proportional zur Dosis. Bei Dosen von 0,5 mg/kg (~ 40 mg) lag die Clearance zwischen 11 und 15 ml/h, das Verteilungsvolumen (V_{ss}) betrug 5 bis 6 Liter, und die mittlere terminale Halbwertszeit lag bei

ungefähr zwei Wochen. Die Adalimumab-Konzentrationen in der Synovialflüssigkeit mehrerer Patienten mit rheumatoider Arthritis lagen zwischen 31 % und 96 % der Serumkonzentrationen.

Nach subkutaner Verabreichung von 40 mg Adalimumab jede zweite Woche an erwachsene Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) betrugen die mittleren *Steady-State*-Talkonzentrationen ca. 5 µg/ml (ohne gleichzeitige Gabe von Methotrexat) bzw. 8 – 9 µg/ml (in Kombination mit Methotrexat). Im *Steady State* erhöhten sich die Talkonzentrationen der Adalimumab-Serumspiegel nach subkutaner Verabreichung von 20, 40 und 80 mg entweder jede zweite oder jede Woche ungefähr proportional zur Dosis.

Bei erwachsenen Psoriasispatienten betrug unter der Monotherapie mit 40 mg Adalimumab jede zweite Woche die mittlere *Steady-State*-Talkonzentration 5 µg/ml.

Bei Patienten mit Morbus Crohn wurde mit der Induktionsdosis von 80 mg Adalimumab in Woche 0, gefolgt von 40 mg Adalimumab in Woche 2 eine Talkonzentration von Adalimumab im Serum von ca. 5,5 µg/ml während der Einleitungstherapie erreicht. Mit einer Induktionsdosis von 160 mg Adalimumab in Woche 0, gefolgt von 80 mg in Woche 2 wurde eine Talkonzentration im Serum von ca. 12 µg/ml während der Induktionsphase erreicht. Die durchschnittliche Talkonzentration lag bei ca. 7 µg/ml bei Patienten mit Morbus Crohn, die eine Erhaltungsdosis von 40 mg Adalimumab alle zwei Wochen erhielten.

Bei erwachsenen Patienten mit Uveitis wurde mit einer Induktionsdosis von 80 mg Adalimumab in Woche 0, gefolgt von 40 mg Adalimumab alle zwei Wochen ab Woche 1, eine mittlere *Steady-State*-Konzentration von ca. 8 bis 10 µg/ml erreicht.

Pharmakokinetische und pharmakodynamische Modelle und Simulationen sagten für Patienten, die mit 80 mg jede zweite Woche behandelt wurden, eine vergleichbare Adalimumab-Exposition und Wirksamkeit voraus wie bei Patienten, die mit 40 mg jede Woche behandelt wurden (eingeschlossen waren erwachsene Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA), Hidradenitis suppurativa (HS), Colitis ulcerosa (CU), Morbus Crohn (MC) oder Psoriasis (Pso), jugendliche Patienten mit HS sowie pädiatrische Patienten mit MC ≥ 40 kg).

Elimination

Pharmakokinetische Analysen anhand des Datenbestandes von über 1.300 RA-Patienten ergaben eine Tendenz zu einer höheren scheinbaren Adalimumab-*Clearance* bei steigendem Körpergewicht. Nach Korrektur hinsichtlich der Gewichtsunterschiede schien der Einfluss von Geschlecht und Alter auf die Adalimumab-*Clearance* gering zu sein. Die Serumkonzentrationen an freiem, nicht an Anti-Adalimumab-Antikörper (AAA) gebundenem Adalimumab waren niedriger bei Patienten mit messbaren AAA.

Eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion

Adalimumab wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Daten aus nicht klinischen Studien zur Einzeldosistoxizität, Toxizität bei Mehrfachgabe und Genotoxizität lassen keine besondere Gefahr für Menschen erkennen.

Eine Studie zur Toxizität der embryofetalen/perinatalen Entwicklung wurde bei Cynomolgus-Affen mit 0,30 und 100 mg/kg (9 – 17 Affen/Gruppe) durchgeführt. Es gab keine Hinweise auf eine Schädigung der Feten durch Adalimumab. Weder Kanzerogenitätsstudien noch eine Standardstudie zur Fertilität und Postnataltoxizität wurden mit Adalimumab durchgeführt, da entsprechende Modelle für einen Antikörper mit begrenzter Kreuzreaktivität mit Nagetier-TNF nicht vorhanden sind und die Entwicklung neutralisierender Antikörper bei Nagetieren fehlt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Dinatriummonohydrogenphosphat-Dihydrat
Mannitol
Natriumchlorid
Citronensäure-Monohydrat
Natriumcitrat
Polysorbat 80
Natriumhydroxid (zur Anpassung des pH-Werts)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche in der Faltschachtel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Kromeya 40 mg/0,8 ml Injektionslösung für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen darf für bis zu 14 Tage bei Temperaturen bis zu maximal 25 °C gelagert werden. Die Durchstechflasche muss vor Licht geschützt werden und muss entsorgt werden, wenn sie nicht innerhalb dieser 14 Tage verwendet wird.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kromeya 40 mg/0,8 ml Injektionslösung für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen in einer Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch

0,8 ml Lösung in der Durchstechflasche (Glasart I) ausgestattet mit einem Gummistopfen (Synthetik kautschuk) und Aluminium-Bördelkappe.

Jede Packung enthält 1 Durchstechflasche, 1 sterile Injektionsspritze, 1 sterile Nadel, 1 Adapter für die Durchstechflasche und 2 Alkoholtupfer.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung <und sonstige Hinweise für die Handhabung>

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1357/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

2. April 2019

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur verfügbar: <http://www.ema.europa.eu>.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG II

- A. **HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN
URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNEN FÜR DIE ABGABE UND DEN
GEBRAUCH**
- C. **SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN**
- D. **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND
WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des Wirkstoffs/der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz
Österreich

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der besonderen und eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten

RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Die Patientenpässe (für Erwachsene und für Kinder) enthalten die folgenden Hauptelemente:

- Infektionen, einschließlich Tuberkulose
- Krebserkrankungen
- Störungen des Nervensystems
- Impfungen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kromeya 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Adalimumab

2. WIRKSTOFF)

Eine Fertigspritze mit 0,8 ml Lösung enthält 40 mg Adalimumab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Dinatriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Mannitol, Natriumchlorid, Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Polysorbat 80, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
2 Fertigspritzen
2 Alkoholtupfer
6 Fertigspritzen
6 Alkoholtupfer

5. HINWEISE ZUR UND APT(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung
Nur zur einmaligen Anwendung.

Hier öffnen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Siehe Packungsbeilage zu Einzelheiten einer alternativen Lagerung.

Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1357/002

EU/1/19/1357/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Kromeya 40 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:

SN:
NN:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**FERTIGSPRITZE - ETIKETT****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

Kromeya 40 mg Injektion
Adalimumab
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,8 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kromeya 40 mg Injektionslösung im Fertigpen
Adalimumab

2. WIRKSTOFF(E)

Ein Fertigpen mit 0,8 ml Lösung enthält 40 mg Adalimumab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Dinatriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Mannitol, Natriumchlorid, Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Polysorbat 80, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
2 Fertigpens
2 Alkoholtupfer
6 Fertigpens
6 Alkoholtupfer

5. HINWEISE UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung.
Nur zur einmaligen Anwendung.

Hier öffnen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Siehe Packungsbeilage zu Einzelheiten einer alternativen Lagerung.

Den Fertigipen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1357/003

EU/1/19/1357/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Kromeya 40 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT - FERTIGPEN****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

Kromeya 40 mg Injection
Adalimumab
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,8 ml

6. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kromeya 40 mg/0,8 ml Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen
Adalimumab

2. WIRKSTOFF

Eine Durchstechflasche mit 0,8 ml Lösung enthält 40 mg Adalimumab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Dinatriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Mannitol, Natriumchlorid, Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Polysorbat 80, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
1 Durchstechflasche
1 sterile
Injektionsspritze
1 sterile Nadel
1 Adapter für die Durchstechflasche
2 Alkoholtupfer

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

Jeder Gegenstand ist nur zur einmaligen Anwendung.

Hier öffnen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/19/1357/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Kromeya 40 mg/0,8 ml

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT - DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

Kromeya 40 mg/0,8 ml Injektion
Adalimumab
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

40 mg/0,8 ml

6. WEITERE ANGABEN

Nur zur einmaligen Anwendung.

B. PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Gebrauchsinformation: Information für den Patienten

Kromeya 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Adalimumab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Ihr Arzt wird Ihnen auch einen Patientenpass aushändigen, der wichtige Informationen zur Sicherheit enthält, die Sie vor und während Ihrer Behandlung mit Kromeya beachten sollten. Sie sollten diesen Patientenpass während der Behandlung und für vier Monate, nachdem Sie (oder Ihr Kind) die letzte Kromeya-Injektion erhalten haben, mit sich führen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Kromeya und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Kromeya beachten?
3. Wie ist Kromeya anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Kromeya aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
7. Gebrauchsanleitung

1. Was ist Kromeya und wofür wird es angewendet?

Kromeya enthält den Wirkstoff Adalimumab, ein Arzneimittel, das auf das körpereigene Immunsystem (Abwehrsystem) wirkt.

Kromeya ist für die Behandlung folgender entzündlicher Erkrankungen vorgesehen:

- rheumatoide Arthritis
- polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis
- Enthesitis-assoziierte Arthritis
- ankylosierende Spondylitis
- axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist
- Psoriasis-Arthritis
- Psoriasis
- Morbus Crohn
- Colitis ulcerosa und
- nicht-infektiöse Uveitis

Der Wirkstoff von Kromeya, Adalimumab, ist ein monoklonaler Antikörper. Monoklonale Antikörper sind Proteine (Eiweiße), die sich an ein bestimmtes Ziel im Körper anheften.

Das Ziel von Adalimumab ist ein anderes Protein mit der Bezeichnung

Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α). Bei den oben genannten Erkrankungen ist die Menge an TNF α erhöht. Kromeya heftet sich an TNF α , blockiert so dessen Wirkung und verringert dadurch die Entzündung bei diesen Erkrankungen.

Rheumatoide Arthritis

Die rheumatoide Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke.

Kromeya wird angewendet, um die rheumatoide Arthritis bei Erwachsenen zu behandeln. Wenn Sie eine mittelschwere bis schwere aktive rheumatoide Arthritis haben, werden Ihnen möglicherweise zunächst andere krankheitsmodifizierende Arzneimittel, wie zum Beispiel Methotrexat, verabreicht. Wenn diese Arzneimittel keine ausreichende Wirkung zeigen, erhalten Sie Kromeya, um Ihre rheumatoide Arthritis zu behandeln.

Kromeya kann auch zur Behandlung einer schweren aktiven und fortschreitenden (progressiven) rheumatoiden Arthritis ohne vorherige Methotrexat-Behandlung eingesetzt werden.

Kromeya kann das Fortschreiten der durch die Erkrankung verursachten Knorpel- und Knochenschädigungen der Gelenke verlangsamen und kann die körperliche Funktionsfähigkeit verbessern.

Kromeya wird üblicherweise mit Methotrexat verwendet. Sollte Ihr Arzt der Meinung sein, die Gabe von Methotrexat sei nicht geeignet, kann Kromeya auch alleine angewendet werden.

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis und Enthesitis-assoziierte Arthritis

Die polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis und die Enthesitis-assoziierte Arthritis sind entzündliche Erkrankungen der Gelenke, die üblicherweise das erste Mal in der Kindheit auftreten.

Kromeya wird angewendet, um die polyartikuläre idiopathische Arthritis bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 17 Jahren bzw. die Enthesitis-assoziierte Arthritis bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren zu behandeln. Patienten werden möglicherweise zunächst andere krankheitsmodifizierende Arzneimittel, wie zum Beispiel Methotrexat, verabreicht. Wenn diese Arzneimittel keine ausreichende Wirkung zeigen, erhalten die Patienten Kromeya, um ihre polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis oder Enthesitis-assoziierte Arthritis zu behandeln.

Ankylosierende Spondylitis und axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist

Die ankylosierende Spondylitis und axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist, sind entzündliche Erkrankungen der Wirbelsäule.

Kromeya wird angewendet, um diese Erkrankungen bei Erwachsenen zu behandeln. Wenn Sie eine ankylosierende Spondylitis oder axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist, haben, werden Sie zunächst mit anderen Arzneimitteln behandelt. Wenn diese Arzneimittel keine ausreichende Wirkung zeigen, erhalten Sie Kromeya, um die Anzeichen und Krankheitszeichen Ihrer Erkrankung zu vermindern.

Psoriasis-Arthritis

Die Psoriasis-Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke, die in Verbindung mit

Schuppenflechte (Psoriasis) auftritt.

Kromeya wird angewendet, um die Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen zu behandeln. Kromeya kann das Fortschreiten der durch die Erkrankung verursachten Knorpel- und Knochenschädigungen der Gelenke verlangsamen und die körperliche Funktionsfähigkeit verbessern.

Plaque-Psoriasis bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen

Plaque-Psoriasis (Schuppenflechte mit klar abgegrenzten Hautstellen) ist eine entzündliche Hauterkrankung, die rote, schuppige, verkrustete Stellen auf der Haut verursacht, die mit silbrigen Schuppen bedeckt sind. Plaque-Psoriasis kann auch die Nägel befallen, sodass diese spröde werden, sich verdicken und sich vom Nagelbett abheben, was schmerzhaft sein kann. Es wird angenommen, dass die Schuppenflechte durch ein Problem mit dem körpereigenen Abwehrsystem verursacht wird. Dadurch kommt es zu einer vermehrten Produktion von Hautzellen.

Kromeya wird angewendet, um die mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen zu behandeln. Kromeya wird auch dazu eingesetzt, schwere Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen zwischen 4 und 17 Jahren zu behandeln, bei denen eine Behandlung durch das Auftragen von Arzneimitteln auf die Haut und Behandlungen mit UV-Licht nicht sehr gut gewirkt haben oder nicht geeignet sind.

Morbus Crohn bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen

Morbus Crohn ist eine entzündliche Erkrankung des Darms.

Kromeya wird angewendet zur Behandlung von Morbus Crohn bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 17 Jahren. Wenn Sie an Morbus Crohn erkrankt sind, werden Sie zunächst mit anderen Arzneimitteln behandelt. Wenn diese Arzneimittel keine ausreichende Wirkung zeigen, erhalten Sie Kromeya, um die Anzeichen und Krankheitszeichen von Morbus Crohn zu vermindern.

Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa ist eine entzündliche Erkrankung des Darms.

Kromeya wird angewendet, um Colitis ulcerosa bei Erwachsenen zu behandeln. Wenn Sie an Colitis ulcerosa erkrankt sind, erhalten Sie zuerst andere Arzneimittel. Wenn diese Arzneimittel keine ausreichende Wirkung zeigen, erhalten Sie Kromeya, um die Anzeichen und Krankheitszeichen Ihrer Erkrankung zu vermindern.

Nicht infektiöse Uveitis bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen

Die nicht infektiöse Uveitis ist eine entzündliche Erkrankung, die bestimmte Teile des Auges betrifft. Die Entzündung führt dazu, dass man schlechter sieht und/oder dass man Schwebeteilchen sieht (schwarze Punkte oder Schlieren, die sich durch das Blickfeld bewegen). Kromeya wirkt, indem es die Entzündung verringert.

Kromeya wird angewendet zur Behandlung von

- Erwachsenen mit nicht infektiöser Uveitis mit einer Entzündung im hinteren Bereich des Auges
- Kindern ab 2 Jahren mit chronischer nicht infektiöser Uveitis mit einer Entzündung im vorderen Bereich des Auges.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Kromea beachten?

Kromea darf nicht angewendet werden

- wenn Sie allergisch gegenüber dem Wirkstoff Adalimumab oder einem der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind (aufgelistet in Abschnitt 6).
- wenn Sie an einer schweren Infektion, einschließlich Tuberkulose, Sepsis (Blutvergiftung) oder einer anderen opportunistischen Infektion (ungewöhnliche Infektionen, die mit einem geschwächten Immunsystem assoziiert sind) erkrankt sind. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihnen Anzeichen von Infektionen, z. B. Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit, Zahnprobleme, vorliegen (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).
- Wenn Sie an mäßiger bis schwerer Herzschwäche (Herzinsuffizienz) erkrankt sind. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie ernsthafte Herzbeschwerden hatten oder haben (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Kromea anwenden.

Allergische Reaktionen

- Sollten bei Ihnen allergische Reaktionen auftreten mit Anzeichen wie Engegefühl in der Brust, pfeifende Atemgeräusche, Benommenheit, Schwindel, Schwellungen oder Hautausschlag, spritzen Sie sich kein weiteres Kromea mehr und setzen Sie sich unverzüglich mit Ihrem Arzt in Verbindung, da diese Reaktionen in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein können.

Infektionen

- Wenn Sie Kind an einer Infektion erkrankt sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit der Kromea-Behandlung beginnen. Auch dann, wenn Sie die Infektion schon länger haben oder die Infektion örtlich begrenzt ist (z. B. ein Unterschenkelgeschwür). Wenn Sie unsicher sind, fragen Sie Ihren Arzt.
- Während der Behandlung mit Kromea können Sie leichter an Infektionen erkranken. Das Risiko kann sich zusätzlich erhöhen, wenn Ihre Lungenfunktion beeinträchtigt ist. Diese Infektionen können schwerer sein und umfassen Tuberkulose, Infektionen, die durch Viren, Pilze, Parasiten oder Bakterien oder andere ungewöhnliche infektiöse Organismen verursacht werden, sowie Sepsis (Blutvergiftung). Diese Infektionen können in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihnen Anzeichen wie Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit oder Zahnprobleme auftreten. Ihr Arzt kann ein kurzzeitiges Aussetzen der Kromea-Behandlung empfehlen.

Tuberkulose (TB)

- Ihr Arzt wird Sie vor Beginn der Behandlung mit Kromea auf Anzeichen und Krankheitszeichen einer Tuberkulose untersuchen, da bei mit Adalimumab behandelten Patienten von Tuberkulosefällen berichtet wurde. Zu dieser gründlichen Untersuchung gehören die Aufnahme einer umfassenden medizinischen Vorgeschichte und Tests (z. B. eine Röntgenaufnahme des Brustkorbs und ein Tuberkulintest). Die

Durchführung und Ergebnisse dieser Tests sollten in Ihrem Patientenpass dokumentiert werden. Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie jemals Tuberkulose hatten oder in engem Kontakt zu jemandem standen, der Tuberkulose hatte. Tuberkulose kann sich während der Behandlung entwickeln, sogar wenn Sie vorbeugend gegen Tuberkulose behandelt wurden. Sollten Anzeichen einer Tuberkulose (anhaltender Husten, Gewichtsverlust, Antriebslosigkeit, leichtes Fieber) oder einer anderen Infektion während oder nach der Behandlung auftreten, benachrichtigen Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.

Reiseinfektionen/wiederholt auftretende Infektionen

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie sich in Regionen aufgehalten haben oder in Regionen gereist sind, in denen Pilzinfektionen häufig vorkommen (z. B. Histoplasmose, Kokzidioidomykose oder Blastomykose).
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie in der Vergangenheit Infektionen gehabt haben, die immer wieder aufgetreten sind, oder wenn Sie andere Krankheiten gehabt haben, die das Risiko einer Infektion erhöhen.

Hepatitis B

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Träger des Hepatitis-B-Virus (HBV) sind, wenn Sie eine aktive HBV-Infektion haben oder wenn Sie glauben, dass Sie ein erhöhtes Risiko für eine HBV-Infektion haben. Ihr Arzt sollte Sie auf HBV untersuchen. Bei Personen, die dieses Virus tragen, kann Kromeya zu einem erneuten Ausbruch einer HBV-Infektion führen. In einigen seltenen Fällen, besonders bei der zusätzlichen Anwendung weiterer Arzneimittel, die das körpereigene Abwehrsystem unterdrücken, kann der erneute Ausbruch einer HBV-Infektion lebensbedrohend sein.

Alter über 65 Jahre

- Wenn Sie über 65 Jahre alt sind, können Sie für Infektionen anfälliger sein, während Sie Kromeya anwenden. Sie und Ihr Arzt sollten besonders auf Anzeichen einer Infektion achten, während Sie mit Kromeya behandelt werden. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihnen Anzeichen von Infektionen wie Fieber, Wunden, Müdigkeit oder Zahnprobleme auftreten.

Operationen oder Zahnbehandlungen

- Informieren Sie bitte Ihren Arzt vor einer Operation oder einer Zahnbehandlung über Ihre Behandlung mit Kromeya. Ihr Arzt kann ein kurzzeitiges Aussetzen der Behandlung mit Kromeya empfehlen.

Demyelinisierende Erkrankungen

- Wenn Sie eine demyelinisierende Erkrankung (eine Erkrankung, die die Schicht um die Nervenzellen schädigt, z. B. Multiple Sklerose) entwickeln oder bereits haben, wird Ihr Arzt entscheiden, ob Sie Kromeya anwenden bzw. weiter anwenden sollten. Informieren Sie bitte umgehend Ihren Arzt, wenn es bei Ihnen zu Krankheitszeichen wie verändertem Sehvermögen oder Kraftlosigkeit in den Armen oder Beinen kommt oder wenn sich Körperteile taub oder kribbelig anfühlen.

Impfungen

- Gewisse Impfstoffe enthalten lebende, aber abgeschwächte Formen von

krankheitserregenden Bakterien oder Viren und sollten während der Behandlung mit Kromeya nicht verwendet werden, da sie Infektionen verursachen können. Bitte besprechen Sie jede Impfung vorher mit Ihrem Arzt. Bei Kindern und Jugendlichen wird empfohlen, dass diese nach Möglichkeit vor Behandlungsbeginn mit Kromeya alle für ihr Alter im Rahmen der aktuellen Richtlinien festgelegten Impfungen erhalten haben sollten. Wenn Sie Kromeya während der Schwangerschaft erhalten, hat Ihr Säugling eventuell ein erhöhtes Risiko ungefähr während der ersten 5 Monate nach der letzten Kromeya-Dosis, die Sie während der Schwangerschaft erhalten haben, eine Infektion zu bekommen. Es ist wichtig, dass Sie den Ärzten des Kindes und anderem Fachpersonal im Gesundheitswesen mitteilen, dass Sie Kromeya während der Schwangerschaft angewendet haben, sodass diese darüber entscheiden können, ob Ihr Säugling eine Impfung erhalten sollte.

Herzschwäche

- Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt darüber informieren, wenn Sie schwerwiegende Herzprobleme haben oder gehabt haben. Wenn Sie eine leichte Herzschwäche (Herzinsuffizienz) haben und mit Kromeya behandelt werden, muss Ihre Herzproblematik sorgfältig durch Ihren Arzt überwacht werden. Wenn Sie neue oder sich verschlechternde Krankheitszeichen einer Herzschwäche entwickeln (z. B. Kurzatmigkeit oder Anschwellen der Füße), müssen Sie sich sofort mit Ihrem Arzt in Verbindung setzen. Ihr Arzt wird dann entscheiden, ob Sie Kromeya weiterhin erhalten sollten.

Fieber, blaue Flecke, Blutungen, blasses Aussehen

- Bei einigen Patienten kann die körpereigene Produktion von Blutzellen, die den Körper bei der Bekämpfung von Infektionen oder beim Stoppen von Blutungen helfen, vermindert sein. Wenn Sie anhaltendes Fieber bekommen, sehr leicht blaue Flecken entwickeln oder bluten oder sehr blass aussehen, benachrichtigen Sie umgehend Ihren Arzt. Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden, die Behandlung zu beenden.

Krebs

- Es gab sehr selten Fälle bestimmter Krebsarten bei Kindern und Erwachsenen, die Adalimumab oder andere TNF α -Hemmer erhielten. Patienten mit schwereren Verlaufsformen der rheumatoiden Arthritis und langfristig bestehender Erkrankung können ein im Vergleich zum Durchschnitt erhöhtes Risiko aufweisen, an einem Lymphom und an Leukämie (Krebsformen, die die Blutzellen und das Knochenmark betreffen) zu erkranken. Wenn Sie Kromeya anwenden, kann sich Ihr Risiko, Lymphome, Leukämie oder andere Krebsformen zu entwickeln, möglicherweise erhöhen. In seltenen Fällen wurde bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, eine seltene und schwere Form des Lymphoms beobachtet. Einige dieser Patienten wurden gleichzeitig mit dem Wirkstoff Azathioprin oder Mercaptopurin behandelt. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie Azathioprin oder Mercaptopurin zusammen mit Kromeya einnehmen.
- Darüber hinaus wurden bei Patienten unter Adalimumab -Therapie Fälle mit Hauttumoren, die keine Melanome waren, beobachtet. Falls während oder nach der Behandlung neue Hautveränderungen auftreten oder sich das Aussehen bereits bestehender Hautläsionen verändert, informieren Sie bitte Ihren Arzt.
- Bei Patienten mit einer besonderen Art von Lungenerkrankung, der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), sind unter Behandlung mit einem anderen TNF α -Hemmer Krebsarten aufgetreten, die keine Lymphome waren. Wenn Sie COPD haben oder ein starker Raucher sind, sollten Sie mit Ihrem Arzt besprechen, ob die

Behandlung mit einem TNF α -Hemmer für Sie geeignet ist.

- In seltenen Fällen kann die Behandlung mit Kromeya ein lupusähnliches Syndrom auslösen. Kontaktieren Sie Ihren Arzt, falls Krankheitszeichen wie ein anhaltender, nicht erklärbarer Hautausschlag, Fieber, Gelenkschmerzen oder Müdigkeit auftreten.

Kinder und Jugendliche

- Impfungen: Wenn möglich, sollten Kinder und Jugendliche vor Anwendung von Kromeya auf dem neuesten Stand mit allen Impfungen sein.
- Wenden Sie Kromeya nicht bei Kleinkindern mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis an, die jünger als 2 Jahre sind.
- Wenden Sie nicht die 40 mg-Fertigspritze oder den 40 mg-Fertigpen an, wenn eine Dosierung von weniger als 40 mg empfohlen wurde.

Anwendung von Kromeya zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder Sie beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Kromeya kann zusammen angewendet werden mit Methotrexat oder bestimmten krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (Sulfasalazin, Hydroxychloroquin, Leflunomid und injizierbare Goldzubereitungen), Kortikosteroiden oder Schmerzmitteln, einschließlich nicht-steroidaler entzündungshemmender Antirheumatika (NSAR).

Sie dürfen Kromeya nicht zusammen mit Arzneimitteln verwenden, die als Wirkstoffe Anakinra oder Abatacept enthalten, da ein erhöhtes Risiko einer schwerwiegenden Infektion besteht. Die Kombination von Adalimumab sowie anderer TNF-Antagonisten mit Anakinra oder Abatacept wird aufgrund des potenziell erhöhten Risikos für Infektionen, einschließlich schwerwiegender Infektionen, und andere potenzielle pharmakologische Wechselwirkungen nicht empfohlen. Sollten Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden.

Sie sollten eine geeignete Verhütungsmethode in Erwägung ziehen, um nicht schwanger zu werden, und bis mindestens 5 Monate nach der letzten Kromeya-Injektion verhüten. Wenn Sie schwanger werden sollten, setzen Sie sich mit Ihrem Arzt in Verbindung.

Kromeya sollte während einer Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies erforderlich ist.

Laut einer Studie mit Schwangeren bestand bei Kindern von Müttern, die während der Schwangerschaft mit Adalimumab behandelt wurden, kein höheres Risiko für Geburtsfehler als bei Kindern von Müttern mit der gleichen Erkrankung, die nicht mit Adalimumab behandelt wurden.

Kromeya kann während der Stillzeit angewendet werden.

Wenn Sie Kromeya während der Schwangerschaft erhalten haben, hat Ihr Säugling eventuell ein erhöhtes Risiko, eine Infektion zu bekommen.

Es ist wichtig, dass Sie den Ärzten des Säuglings und anderem Fachpersonal im Gesundheitswesen mitteilen, dass Sie Kromeya während der Schwangerschaft angewendet haben, bevor Ihr Säugling eine Impfung bekommt (weitere Informationen siehe im Abschnitt zu Impfungen).

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Kromeya kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen haben. Bei der Anwendung von Kromeya kann das Sehvermögen beeinträchtigt sein und es kann das Gefühl auftreten, dass sich der Raum dreht (Schwindel).

Kromeya enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,8 ml Dosis, das heißt es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Kromeya anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie beim Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Kromeya wird unter die Haut gespritzt (subkutane Anwendung). Patienten, die eine Dosis von weniger als 40 mg benötigen, sollten die Kromeya in der Darreichungsform als Durchstechflasche verwenden.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die empfohlenen Dosen von Kromeya in den genehmigten Anwendungen. Ihr Arzt kann Kromeya in einer anderen Stärke verschreiben, wenn Sie eine andere Dosierung benötigen.

Rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis, ankylosierende Spondylitis oder axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist		
Alter oder Körpergewicht	Wie und wie oft ist Kromeya anzuwenden?	Hinweise
Erwachsene	40 mg alle zwei Wochen	Bei rheumatoider Arthritis wird die Gabe von Kromeya und Methotrexat fortgesetzt. Falls Ihr Arzt entscheidet, dass Methotrexat nicht für Sie geeignet ist, kann Kromeya auch alleine angewendet werden. Falls Sie rheumatoide Arthritis haben und kein Methotrexat begleitend zu Ihrer Behandlung mit Kromeya erhalten, kann Ihr Arzt sich für eine Kromeya - Gabe von 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche entscheiden.

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis		
Alter oder Körpergewicht	Wie viel und wie oft ist Kromeya anzuwenden?	Hinweise

Kinder ab 2 Jahren, Jugendliche und Erwachsene mit einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr	40 mg alle zwei Wochen	Keine
Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Körpergewicht zwischen 10 kg und unter 30 kg	20 mg alle zwei Wochen	Keine

Enthesitis-assoziierte Arthritis		
Alter oder Körpergewicht	Wie viel und wie oft ist Kromeya anzuwenden?	Hinweise
Kinder ab 6 Jahren, Jugendliche und Erwachsene mit einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr	40 mg alle zwei Wochen	Keine
Kinder ab 6 Jahren und Jugendliche mit einem Körpergewicht zwischen 15 kg und unter 30 kg	20 mg alle zwei Wochen	Keine

Plaque-Psoriasis		
Alter oder Körpergewicht	Wie viel und wie oft ist Kromeya anzuwenden?	Hinweise
Erwachsene	Anfangsdosis von 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag), gefolgt von 40 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis. Sie sollten Kromeya so lange spritzen, wie Sie dies mit Ihrem Arzt besprochen haben.	Wenn durch diese Dosis kein ausreichendes Ansprechen erreicht wird, kann Ihr Arzt die Dosierung auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen.
Kinder und Jugendliche von 4 bis 17 Jahren und Körpergewicht von 30 kg oder mehr	Anfangsdosis von 40 mg gefolgt von 40 mg eine Woche später Danach werden üblicherweise 40 mg jede zweite Woche verabreicht.	keine
Kinder und Jugendliche zwischen 4 und 17 Jahren und einem Körpergewicht zwischen 15 kg und unter 30 kg	Anfangsdosis von 20 mg gefolgt von 20 mg eine Woche später Danach werden üblicherweise 20 mg jede zweite Woche verabreicht.	keine

Morbus Crohn		
Alter oder Körpergewicht	Wie viel und wie oft ist Kromeya anzuwenden?	Hinweis
Kinder ab einem Alter von 6 Jahren, Jugendliche und	Die Anfangsdosis beträgt 80 mg (als zwei Injektionen von	Wenn durch diese Dosis kein ausreichendes Ansprechen

Erwachsene mit einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr	40 mg an einem Tag), gefolgt von 40 mg zwei Wochen später. Wenn ein schnelleres Eintreten der Wirkung erforderlich ist, kann Ihnen Ihr Arzt eine Anfangsdosis von 160 mg (als vier Injektionen von 40 mg an einem Tag oder zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) verschreiben, gefolgt von 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag) zwei Wochen später. Danach beträgt die übliche Dosierung 40 mg jede zweite Woche.	erreicht wird, kann Ihr Arzt die Dosishäufigkeit auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen.
Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren und einem Körpergewicht unter 40 kg	Die Anfangsdosis beträgt 40 mg gefolgt von 20 mg zwei Wochen später. Wenn ein schnelleres Eintreten der Wirkung erforderlich ist, kann Ihnen Ihr Arzt eine Anfangsdosis von 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag) verschreiben, gefolgt von 40 mg zwei Wochen später. Danach beträgt die übliche Dosierung 20 mg jede zweite Woche.	Wenn durch diese Dosis kein ausreichendes Ansprechen erreicht wird, kann Ihr Arzt die Dosishäufigkeit auf 20 mg jede Woche erhöhen.

Colitis ulcerosa		
Alter oder Körpergewicht	Wie viel und wie oft ist Kromeya anzuwenden?	Hinweis
Erwachsene	Die Anfangsdosis beträgt 160 mg (als vier Injektionen von 40 mg an einem Tag, oder zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), gefolgt von 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag) zwei Wochen später.	Wenn durch diese Dosierung kein ausreichendes Ansprechen erreicht wird, kann Ihr Arzt die Dosierung auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen.

	Danach beträgt die übliche Dosierung 40 mg jede zweite Woche.	
--	---	--

Nicht infektiöse Uveitis		
Alter oder Körpergewicht	Wie viel und wie oft ist Kromeya anzuwenden?	Hinweis
Erwachsene	Die Anfangsdosis beträgt 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag), gefolgt von 40 mg eine Woche später und danach 40 mg alle zwei Wochen. Sie sollten Kromeya so lange anwenden, wie Ihr Arzt es Ihnen gesagt hat.	Bei nicht infektiöser Uveitis können Kortikosteroide oder andere Arzneimittel, die das körpereigene Abwehrsystem beeinflussen, während der Behandlung mit Kromeya weiter genommen werden. Kromeya kann auch alleine angewendet werden.
Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Körpergewicht unter 30 kg	20 mg alle zwei Wochen	Ihr Arzt kann auch eine Anfangsdosis von 40 mg verschreiben, die eine Woche vor Beginn der üblichen Dosis verabreicht werden. Es wird empfohlen, Kromeya gemeinsam mit Methotrexat anzuwenden.
Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr	40 mg alle zwei Wochen	Ihr Arzt kann auch eine Anfangsdosis von 80 mg verschreiben, die eine Woche vor Beginn der üblichen Dosis verabreicht werden. Es wird empfohlen, Kromeya gemeinsam mit Methotrexat anzuwenden.

Art der Anwendung

Kromeya wird unter die Haut gespritzt (subkutane Injektion).

Eine genaue Anleitung wie Kromeya gespritzt wird, finden Sie in Abschnitt 7 ‚Gebrauchsanleitung‘.

Wenn Sie eine größere Menge von Kromeya injiziert haben, als Sie sollten

Wenn Sie Kromeya versehentlich häufiger injiziert haben, als Sie sollten, informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker darüber, dass Sie mehr Kromeya angewendet haben, als Sie mussten. Nehmen Sie immer die Faltschachtel des Arzneimittels mit, auch wenn sie leer ist.

Wenn Sie die Injektion von Kromeya vergessen haben

Wenn Sie einmal eine Injektion vergessen haben, sollten Sie die nächste Kromeya-Dosis spritzen, sobald Ihnen dies auffällt. Spritzen Sie Ihre darauffolgende Dosis an dem ursprünglich vorgesehenen Tag, wie Sie es getan hätten, wenn Sie die Injektion nicht vergessen hätten.

Wenn Sie die Anwendung von Kromeya abbrechen

Die Entscheidung, die Anwendung von Kromea abzubrechen, müssen Sie mit Ihrem Arzt besprechen. Die Anzeichen Ihrer Erkrankung können nach Abbruch der Behandlung zurückkehren.

Sollten Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die meisten Nebenwirkungen sind leicht bis mäßig ausgeprägt. Einige können jedoch auch schwerwiegend sein und müssen behandelt werden. Nebenwirkungen können noch bis vier Monate oder später nach der letzten Injektion von Kromea auftreten.

Konsultieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen für allergische Reaktionen oder Herzinsuffizienz bemerken:

- Starker Hautausschlag, Nesselsucht
- Schwellung im Gesicht, an Händen oder Füßen
- Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken
- Kurzatmigkeit bei körperlicher Aktivität oder im Liegen oder Schwellung der Füße

Benachrichtigen Sie so bald wie möglich Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken:

- Anzeichen und Krankheitszeichen einer Infektion wie Fieber, Krankheitsgefühl, Wunden, Zahnprobleme, Brennen beim Wasserlassen, Gefühl der Schwäche oder Müdigkeit oder Husten
- Anzeichen für Nervenprobleme wie zum Beispiel Kribbeln, Taubheitsgefühl, Doppelsehen oder Schwäche in Armen oder Beinen
- Anzeichen für Hautkrebs wie zum Beispiel eine Beule oder offene Stellen, die nicht abheilen
- Anzeichen und Krankheitserscheinungen, die auf eine mögliche Erkrankung des blutbildenden Systems hinweisen, wie anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blutungen, Blässe

Die nachfolgend aufgelisteten Nebenwirkungen wurden in Verbindung mit Adalimumab beobachtet:

Sehr häufig (kann mehr als 1 Person von 10 Personen betreffen)

- Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Schmerz, Schwellung, Rötung oder Juckreiz)
- Infektionen der Atemwege (einschließlich Erkältung, Fließschnupfen, Infektion der Nasennebenhöhlen, Lungenentzündung)
- Kopfschmerzen
- Schmerzen im Bauchraum
- Übelkeit und Erbrechen
- Hautausschlag
- Muskelschmerzen

Häufig (kann bis zu 1 Person von 10 Personen betreffen)

- Schwere Infektionen (einschließlich Blutvergiftung und Virusgrippe)
- Darminfektionen (einschließlich Magen-Darm-Grippe)
- Infektionen der Haut (einschließlich Entzündung des Unterhautzellgewebes und Gürtelrose)
- Infektionen des Ohres
- Infektionen des Mundes (einschließlich Zahninfektionen und Fieberbläschen)
- Infektionen der Fortpflanzungsorgane

- Harnwegsinfektion
- Pilzinfektionen
- Gelenkinfektionen
- Gutartige Tumore
- Hautkrebs
- Allergische Reaktionen (einschließlich durch Jahreszeiten bedingte Allergie)
- Flüssigkeitsverlust (Dehydratation)
- Stimmungsschwankungen (einschließlich Depression)
- Angstgefühl
- Schlafstörungen
- Empfindungsstörungen (einschließlich Kribbeln, Prickeln oder Taubheitsgefühl)
- Migräne
- Anzeichen einer Nervenwurzelkompression (einschließlich Schmerzen im unteren Rückenbereich und in den Beinen)
- Sehstörungen
- Augenentzündung
- Entzündung des Augenlides und Anschwellen des Auges
- Schwindel (das Gefühl, dass der Raum sich dreht)
- Herzrasen
- Hoher Blutdruck
- Hitzegefühl
- Blutergüsse (feste Schwellungen mit geronnenem Blut)
- Husten
- Asthma
- Kurzatmigkeit
- Magen-Darm-Blutungen
- Verdauungsstörung (Magenverstimmung, Blähungen, Sodbrennen)
- Saures Aufstoßen
- Sicca-Syndrom (einschließlich trockener Augen und trockenem Mund)
- Juckreiz
- Juckender Hautausschlag
- Blaue Flecken
- Entzündung der Haut (wie z. B. Ekzeme)
- Brüchige Finger- und Fußnägel
- Vermehrtes Schwitzen
- Haarausfall
- Neuer Ausbruch oder Verschlechterung von Schuppenflechte (Psoriasis)
- Muskelkrämpfe
- Blut im Urin
- Nierenprobleme
- Schmerzen im Brustraum
- Ödeme (Flüssigkeitsansammlungen, die Schwellungen des betroffenen Gewebes zur Folge haben)
- Fieber
- Verringerung der Blutplättchen, dadurch erhöhtes Risiko für Blutungen oder blaue Flecken
- Verzögerte Wundheilung

Gelegentlich (kann bis zu 1 Person von 100 Personen betreffen)

- Ungewöhnliche Infektionen (die Tuberkulose und andere Infektionen einschließen), die auftreten, wenn die Widerstandskraft gegenüber Krankheiten vermindert ist
- Neurologische Infekte (einschließlich viraler Hirnhautentzündung)
- Augeninfektionen
- Bakterielle Infektionen

- Entzündung und Infektion des Dickdarms (Divertikulitis)
- Krebs, einschließlich Krebs, der das Lymphsystem betrifft (Lymphom) und Melanome (eine Art von Hautkrebs)
- Immunstörungen, welche die Lunge, Haut und Lymphknoten betreffen können (kommen am häufigsten in Form einer als Sarkoidose bezeichneten Erkrankung vor)
- Vaskulitis (Entzündung der Blutgefäße)
- Zittern (Tremor)
- Neuropathie (Nervenschädigungen)
- Schlaganfall
- Doppeltsehen
- Hörverlust, Ohrensausen
- Unregelmäßiger Herzschlag, wie z. B. übersprungene Schläge
- Herzprobleme, die zu Kurzatmigkeit und Anschwellen der Fußknöchel führen können
- Herzinfarkt
- Eine Ausbuchtung in der Wand einer Hauptarterie, Entzündung und Blutgerinnsel in einer Vene, Verstopfung eines Blutgefäßes
- Lungenerkrankungen, die sich in Kurzatmigkeit äußern (einschließlich Entzündung)
- Lungenembolie (Verschluss in einer Lungenarterie)
- Nicht normale Ansammlung von Flüssigkeit in der Umgebung der Lunge (Pleuraerguss)
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse, die starke Schmerzen im Bauchraum und Rücken verursacht
- Schluckstörungen
- Gesichtsschwellung (Ödem)
- Gallenblasenentzündung, Gallensteine
- Fettleber (Ablagerung von Fett in den Leberzellen)
- Nächtliches Schwitzen
- Narbenbildung
- Abnormaler Muskelabbau
- Systemischer Lupus erythematodes (eine Immunerkrankung mit Entzündung von Haut, Herz, Lunge, Gelenken und anderen Organsystemen)
- Schlafstörungen
- Impotenz
- Entzündungen

Selten (kann bis zu 1 Person von 1.000 Personen betreffen)

- Leukämie (Krebs, der das Blut und das Knochenmark betrifft)
- Schwere allergische Reaktionen mit Schock
- Multiple Sklerose
- Nervenerkrankungen (z. B. Entzündung des Sehnervs für das Auge und Guillain-Barré-Syndrom, eine Erkrankung, die zu Muskelschwäche, gestörten Sinnesempfindungen, Kribbeln in Armen und Oberkörper führen kann)
- Herzstillstand
- Lungenfibrose (Narbenbildung in der Lunge)
- Darmwanddurchbruch (Loch in der Darmwand)
- Hepatitis (Entzündung der Leber)
- Erneuter Ausbruch einer Hepatitis-B-Infektion
- Entzündung der Leber, die durch das körpereigene Abwehrsystem ausgelöst wird (Autoimmunhepatitis)
- Entzündung der Blutgefäße der Haut (kutane Vaskulitis)
- Stevens-Johnson-Syndrom (lebensbedrohliche Reaktion mit grippeähnlichen Krankheitszeichen und blasenbildendem Hautausschlag)
- Gesichtsschwellung (Ödem) in Verbindung mit allergischen Reaktionen
- Entzündlicher Hautausschlag (Erythema multiforme)
- Lupusähnliches Syndrom
- Angioödem (lokalisierte Schwellung der Haut)

- Lichenoide Hautreaktion (juckender, rötlicher bis violetter Hautausschlag)

Nicht bekannt (die Häufigkeit kann von den verfügbaren Daten nicht abgeleitet werden)

- Hepatosplenaes T-Zell-Lymphom (ein selten auftretender Blutkrebs, der oft tödlich ist)
- Merkelzellkarzinom (eine Art von Hautkrebs)
- Leberversagen
- Verschlechterung einer sogenannten Dermatomyositis (tritt als Hautausschlag in Verbindung mit Muskelschwäche in Erscheinung)

Mit Adalimumab wurden einige Nebenwirkungen beobachtet, die keine Anzeichen haben und nur durch Bluttests erkannt werden können. Dazu gehören:

Sehr häufig (kann mehr als 1 Person von 10 Personen betreffen)

- Verringerte Anzahl weißer Blutkörperchen
- Verringerte Anzahl roter Blutkörperchen
- Erhöhte Blutfettwerte
- Erhöhte Werte für Leberenzyme

Häufig (kann bis zu 1 Person von 10 Personen betreffen)

- Erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen
- Verringerte Anzahl von Blutplättchen
- Erhöhte Harnsäurewerte
- Abnormale Blutwerte für Natrium
- Niedrige Blutwerte für Kalzium
- Niedrige Blutwerte für Phosphat
- Hohe Blutzuckerwerte
- Hohe Blutwerte für Lactatdehydrogenase
- Nachweis von Autoantikörpern im Blut
- Hypokaliämie (Kaliummangel im Blut)

Gelegentlich (kann bis zu 1 Person von 100 Personen betreffen)

- Erhöhte Bilirubin-Konzentration im Blut (Leberwerte)

Selten (kann bis zu 1 Person von 1.000 Personen betreffen)

- Verringerte Anzahl weißer und roter Blutkörperchen und geringe Zahl an Blutplättchen

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem melden. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Kromea aufzubewahren?

Für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nicht mehr nach Ablauf des auf Etikett/Faltschachtel angegebenen Verfalldatums verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

Die Fertigspritze in der Faltschachtel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Alternative Lagerung:

Wenn erforderlich (zum Beispiel, wenn Sie verreisen), darf die einzelne Kromeya Fertigspritze auch bis zu 14 Tage lang bei Raumtemperatur aufbewahrt werden (nicht über 25 °C und vor Licht geschützt).

Sobald Sie Ihre Fertigspritze einmal aus dem Kühlschrank genommen haben, um sie bei Raumtemperatur zu lagern, **müssen Sie sie innerhalb dieser 14 Tage verbrauchen oder wegwerfen**, auch wenn Sie die Spritze später in den Kühlschrank zurücklegen.

Sie sollten sich das Datum notieren, an dem Sie die Fertigspritze das erste Mal aus dem Kühlschrank nehmen. Auch sollten Sie sich das Datum notieren, zu dem Sie die Fertigspritze wegwerfen müssen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Kromeya enthält

- Der Wirkstoff ist: Adalimumab. Die einzelnen Fertigspritzen enthalten 40 mg Adalimumab in 0,8 ml Lösung.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Dinatriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Mannitol, Natriumchlorid, Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Polysorbat 80, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Kromeya aussieht und Inhalt der Packung

Kromeya 40 mg Injektionslösung (Injektion) in einer Fertigspritze wird als sterile Lösung mit 40 mg Adalimumab in 0,8 ml klarer, farbloser Lösung geliefert.

Bei der Kromeya-Fertigspritze handelt es sich um eine Spritze aus Glas mit Nadelschutz und Fingerauflagen. Jede Packung enthält 2 oder 6 Fertigspritzen zum Gebrauch durch den Patienten und 2 oder 6 Alkoholtupfer.

Kromeya ist als Durchstechflasche, Fertigspritze und als Fertigpen erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz
Österreich

Merck Serono S.p.A.

Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italien

Z.Nr.: EU/1/19/1357/002
EU/1/19/1357/004

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur verfügbar: <http://www.ema.europa.eu>

7. Gebrauchsanleitung

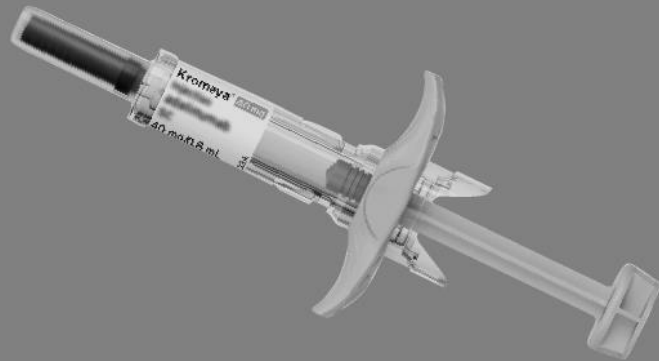
Stellen Sie sicher, dass Sie diese Gebrauchsanleitung lesen, verstehen und befolgen, bevor Sie die Kromeya-Injektion durchführen. Ihr Arzt sollte Ihnen vor der ersten Anwendung zeigen, wie Kromeya in der Fertigspritze richtig vorbereitet und injiziert wird. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Fragen haben.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

7. Gebrauchsanleitung

Kromeya[®]

Einweg-Fertigspritze
(Adalimumab) zur subkutanen
Injektion
40 mg



Hinweis: Bilder nur zur Veranschaulichung

Lesen Sie diese Anleitung vollständig und sorgfältig durch, bevor Sie Ihre Kromeya Fertigspritze verwenden.

Wichtige Informationen

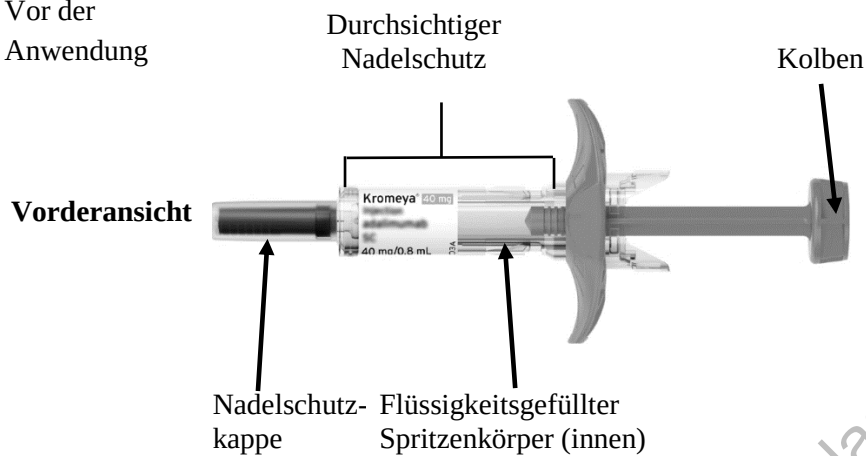
- Verwenden Sie die Kromeya Fertigspritze nur, wenn Ihr Arzt Sie hinsichtlich des korrekten Gebrauchs der Fertigspritze geschult hat.
- Kromeya ist eine Fertigspritze für den einmaligen Gebrauch.
- Die Kromeya Fertigspritze hat einen durchsichtigen Nadelschutz, der die Nadel bedeckt, nachdem die Injektion abgeschlossen ist.
- Kinder unter 12 Jahren dürfen sich nicht selbst spritzen, die Injektion muss von einem geschulten Erwachsenen durchgeführt werden.
- Bewahren Sie die Kromeya Fertigspritze und den Abfallbehälter für scharfe Gegenstände für Kinder unzugänglich auf.
- **Nicht** schütteln. Schütteln kann die Fertigspritze und das Arzneimittel beschädigen.
- Verwenden Sie die Kromeya Fertigspritze **nicht**, wenn die Flüssigkeit trüb oder verfärbt ist oder Partikel oder Flocken enthält. Die Flüssigkeit muss klar und farblos sein.
- Versuchen Sie **nicht**, den durchsichtigen Nadelschutz vor dem Injizieren zu aktivieren.
- Berühren Sie mit Ihren Fingern **nicht** die Öffnung des durchsichtigen Nadelschutzes.
- Verwenden Sie **keine** Kromeya Fertigspritze, die gefroren oder direktem Sonnenlicht ausgesetzt war.
- Verwenden Sie die Kromeya Fertigspritze **nicht**, wenn sie heruntergefallen oder eingedrückt ist, da die Fertigspritze möglicherweise defekt ist, auch wenn Sie die Bruchstelle nicht sehen können. Verwenden Sie stattdessen eine neue Fertigspritze.

Informationen für die Aufbewahrung

- ☐ Bewahren Sie die Fertigspritze in der Originalverpackung auf, um sie vor Licht zu schützen.
- ☐ Bewahren Sie die Fertigspritze im Kühlschrank zwischen 2 °C und 8 °C auf.
- ☐ Bei Bedarf, beispielsweise auf Reisen, kann eine einzelne Fertigspritze bis zu 14 Tage bei Raumtemperatur aufbewahrt werden.

Machen Sie sich mit Ihrer Kromeya Fertigspritze vertraut

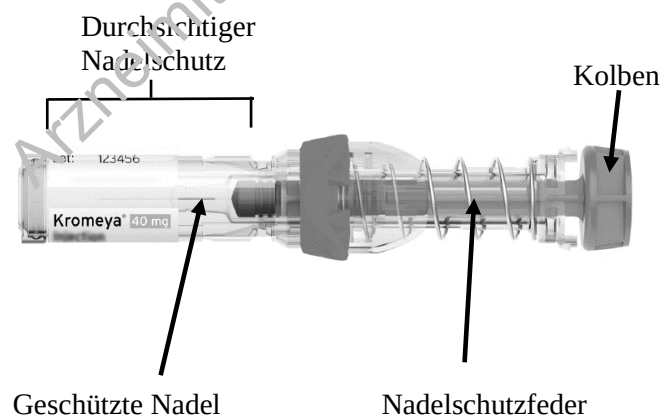
Vor der
Anwendung



Rückansicht



Nach der
Anwendung



Schritt 1

Bereiten Sie Ihre Injektion vor

Jede Packung Kromeya Fertigspritze enthält zwei oder 6 Spritzen.

1.1 Bereiten Sie eine saubere, ebene Oberfläche, wie einen Tisch oder eine Arbeitsplatte, in einem gut beleuchteten Bereich vor.

1.2 Ebenfalls benötigen Sie (Abb. A):

- einen Alkoholtupfer (in der Packung enthalten),
- einen Baumwoll- oder Mulltupfer und
- einen Abfallbehälter für scharfe Gegenstände.

Öffnen Sie Ihren Abfallbehälter für scharfe Gegenstände, um ihn verwenden zu können.



Abb. A

1.3 Nehmen Sie die Packung aus dem Kühlschrank (Abb. B).

1.4 Überprüfen Sie das Verfalldatum auf der Seite der Packung (Abb. B).

Warnung: Nicht nach Ablauf des Verfalldatums verwenden.

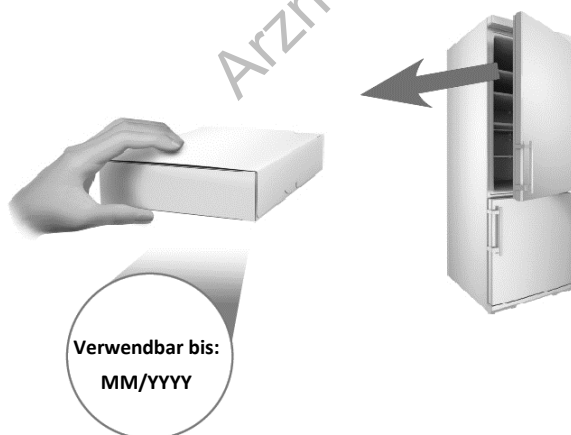


Abb. B

1.5 Achtung: Nehmen Sie die Spritze **nicht** an dem Kolben oder

der Nadelschutzkappe heraus. Dies könnte die Spritze beschädigen oder den durchsichtigen Nadelschutz aktivieren.

Nehmen Sie eine Spritze aus der Originalverpackung:

- umfassen Sie mit zwei Fingern die Mitte des durchsichtigen Nadelschutzes
- ziehen Sie die Spritze gerade nach oben und aus der Packung (Abb. C).

Legen Sie sie auf eine saubere, ebene Oberfläche.

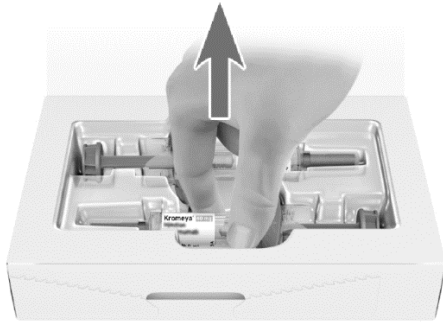


Abb. C

1.6 Legen Sie die verbleibenden Spritzen in der Originalverpackung zurück in den Kühlschrank (Abb. D).

Lesen Sie unter “Informationen für die Aufbewahrung” wie Sie die nicht verwendete(n) Spritze(n) aufbewahren.

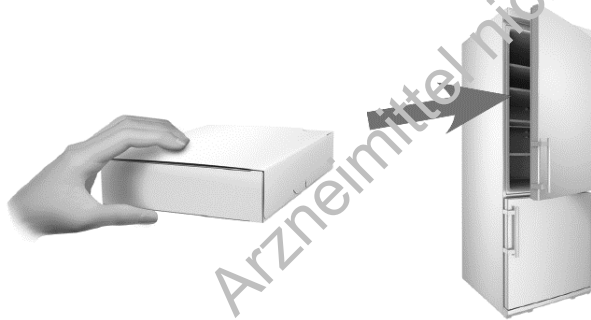


Abb. D

1.7 Belassen Sie die Spritze mindestens 30 Minuten bei Raumtemperatur, damit sich das Arzneimittel aufwärmen kann.

Das Injizieren von kaltem Arzneimittel kann schmerzhaft sein (Abb. E).



Abb. E

Warnung: Erwärmen Sie die Spritze **nicht** auf irgendeine andere Weise, wie zum Beispiel in einer Mikrowelle, heißem Wasser oder direktem Sonnenlicht.

Warnung: Entfernen Sie nicht die Nadelschutzkappe, während sich die Spritze auf Raumtemperatur erwärmt.

Schritt 2

Waschen Sie Ihre Hände

2.1 Waschen Sie Ihre Hände gründlich mit Seife und Wasser (Abb. F) und trocknen Sie sie ab.

Warnung: Handschuhe ersetzen nicht die Notwendigkeit, die Hände zu waschen.



Abb. F

Schritt 3

Überprüfen Sie die Spritze

3.1 Überprüfen Sie die Spritze um sicherzustellen, dass:

- die Spritze, der durchsichtige Nadelschutz und die Nadelschutzkappe keine Risse haben oder beschädigt sind (Abb. G).

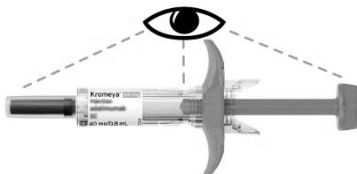


Abb. G

- die Nadelschutzkappe fest aufgesetzt ist (Abb. H).

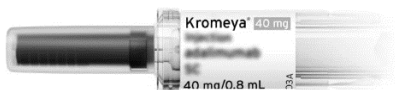


Abb. H

- die Nadelschutzfeder nicht ausgefahren ist (Abb. I).

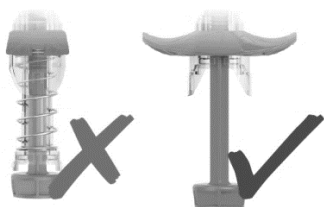


Abb. I

Warnung: Verwenden Sie die Spritze **nicht**, wenn sie irgendein Zeichen einer Beschädigung aufweist.

Sollte dies der Fall sein, entsorgen Sie die Spritze im Abfallbehälter für scharfe Gegenstände und wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

3.2 Überprüfen Sie die Flüssigkeit um sicherzustellen, dass:

- die Flüssigkeit klar und farblos ist und keine Partikel enthält (Abb. J).

Warnung: Verwenden Sie die Spritze **nicht**, wenn die Flüssigkeit Partikel enthält oder trübe ist, oder wenn sie gefärbt ist oder Flocken enthält

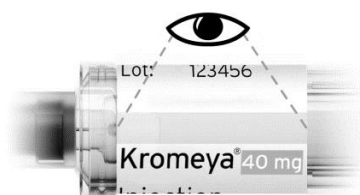


Abb. J

3.3 Überprüfen Sie das Etikett um sicherzustellen, dass:

- die Bezeichnung auf der Spritze "Kromea" lautet. (Abb. K).
- das Verfalldatum auf der Spritze nicht abgelaufen ist (Abb. K).



Abb. K

Warnung: Verwenden Sie die Spritze **nicht**, wenn:

- die Bezeichnung auf der Spritze nicht "Kromea" ist.
- das Verfalldatum der Spritze abgelaufen ist.

Sollte dies der Fall sein, entsorgen Sie die Spritze im Abfallbehälter für scharfe Gegenstände und wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Schritt 4

Wählen Sie die Injektionsstelle

4.1 Wählen Sie die Injektionsstelle (Abb. L) am:

- oberen Bereich der Oberschenkel.
- Bauch (injizieren Sie mindestens 5 cm vom Bauchnabel entfernt).

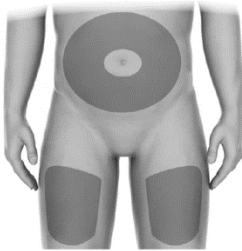


Abb. L

4.2 Wählen Sie jedes Mal eine andere Injektionsstelle (mindestens 2,5 cm von der vorherigen Injektionsstelle entfernt), um Rötungen, Reizungen oder andere Hautprobleme zu reduzieren.

Warnung: Injizieren Sie **nicht** in einen Bereich, der wund (schmerzempfindlich), verletzt, gerötet, verhärtet oder vernarbt ist, oder wo Sie Dehnungsstreifen haben.

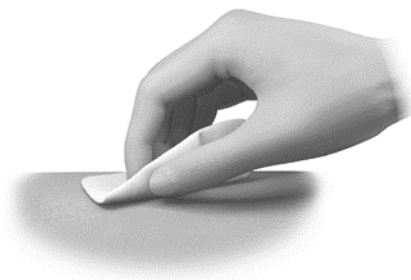
Warnung: Wenn Sie Psoriasis haben, injizieren Sie **nicht** in Läsionen oder rote, dicke, erhabene oder schuppige Flecken.

Schritt 5

Reinigen Sie die Injektionsstelle

5.1 Wischen Sie die Haut Ihrer Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer ab, um sie zu reinigen (Abb. M).

Warnung: Pusten Sie **nicht** auf die Injektionsstelle oder berühren Sie sie **nicht** nach der Reinigung



Schritt 6

Verabreichen Sie Ihre Injektion

6.1 Entfernen Sie die Nadelschutzkappe.

- Halten Sie die Spritze immer am durchsichtigen Nadelschutz.
- Halten Sie die Spritze aufrecht und ziehen Sie die Nadelschutzkappe gerade ab (Abb. N).



Abb. N

Möglicherweise sehen Sie Flüssigkeitstropfen an der Nadelspitze.

- Entsorgen Sie die Nadelschutzkappe.

Warnung: Berühren Sie **nicht** die Nadel.

6.2 Drücken Sie die Haut zusammen

- Halten Sie die Spritze wie einen Stift.
- Drücken Sie die Haut mit der anderen Hand vorsichtig zusammen (ohne zusammenzupressen), um eine Injektion in einen Muskel zu vermeiden (Abb. O).

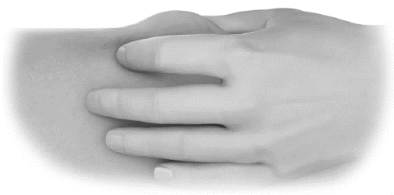


Abb. O

6.3 Einführen der Nadel

- Stechen Sie mit einer schnellen, kurzen Bewegung die Nadel in einem Winkel zwischen 45° und 90° in die Haut (Abb. P).

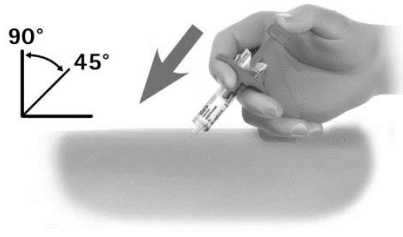


Abb. P

- Nachdem die Nadel eingestochen wurde, lassen Sie die zusammengedrückte Haut los.

6.4 Injizieren

- Drücken Sie mit dem Daumen den Kolben vorsichtig ganz nach unten (Abb. Q).

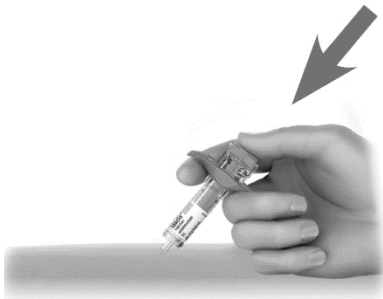


Abb. Q

- Drücken Sie den Kolben ein letztes Mal, um sicherzustellen, dass die vollständige Dosis injiziert wurde (Abb. R).
- Halten Sie die Spritze in gleichem Winkel fest, ohne sie zu bewegen (Abb. R).

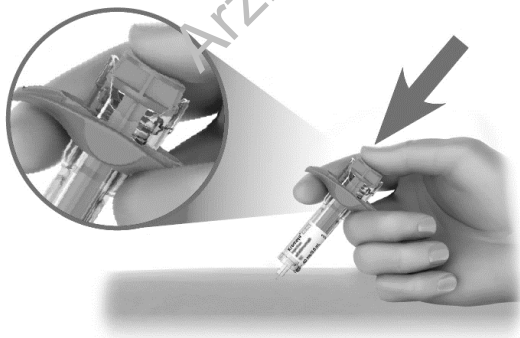


Abb. R

Entfernen Sie die Nadel **nicht** aus der Haut, wenn der Kolben das Ende erreicht.

Bewegen Sie langsam den Daumen nach oben,

dadurch kann sich die Nadel zurück
in den durchsichtigen Nadelschutz bewegen und die Nadel
wird vollständig von diesem bedeckt (Abb. S).

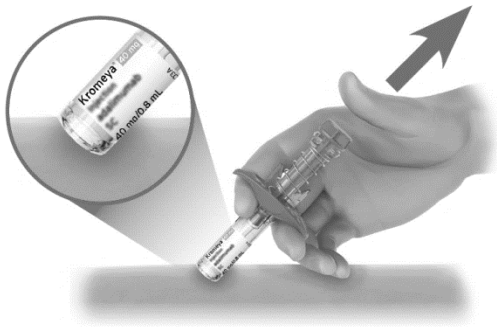


Abb. S

Warnung: Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker, wenn:

- Sie nicht die vollständige Dosis injiziert haben oder
- der durchsichtige Nadelschutz nach dem Injizieren nicht aktiviert wurde.

Warnung: Verwenden Sie im Falle einer unvollständigen Injektion die Spritze **nicht** wieder. Versuchen Sie **nicht**, die Nadelschutzkappe wieder aufzusetzen, da dies zu Nadelstichverletzungen führen kann.

6.5 Wenn sich Blut oder Flüssigkeit an der Injektionsstelle befindet, drücken Sie vorsichtig einen Baumwoll- oder Mulltupfer auf die Haut (Abb. T).

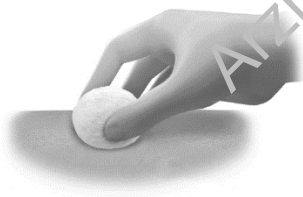


Abb. T

Schritt 7

Entsorgen Sie Ihre Spritze

7.1 Entsorgen Sie sofort nach der Verwendung Ihre gebrauchte Spritze in einem Abfallbehälter für scharfe Gegenstände (Abb. U).



Abb. U

Warnung: Bewahren Sie Ihren Abfallbehälter für scharfe Gegenstände für Kinder unzugänglich auf.

Warnung: Entsorgen Sie die Spritze **nicht** in Ihrem Haushaltsabfall.

Wenn Sie keinen Abfallbehälter für scharfe Gegenstände haben, können Sie einen Haushaltsbehälter verwenden, der:

- aus strapazierfähigem Kunststoff besteht,
 - mit einem eng anliegenden, durchstoßfesten Deckel verschlossen werden kann, um auszuschließen, dass scharfe Gegenstände heraustreten,
 - aufrecht steht und der während des Gebrauchs stabil,
 - auslaufsicher und
- ordnungsgemäß gekennzeichnet ist, um vor gefährlichen Abfällen im Behälter zu warnen.

7.2 Wenn Ihr Abfallbehälter für scharfe Gegenstände fast voll ist, befolgen Sie die lokalen Richtlinien für die richtige Entsorgung Ihres Abfallbehälters für scharfe Gegenstände.

Warnung: Benutzen Sie Ihren Abfallbehälter für scharfe Gegenstände **nicht** erneut.

Schritt 8

Notieren Sie Ihre Injektion

8.1 Um sich daran zu erinnern, wann und wo Sie Ihre nächste Injektion durchführen, sollten Sie Aufzeichnungen über Datum und Injektionsstellen Ihrer Injektionen führen (Abb. V).



Abb. V

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Kromeya 40 mg Injektionslösung im Fertigpen Adalimumab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Ihr Arzt wird Ihnen auch einen Patientenpass aushändigen, der wichtige Informationen zur Sicherheit enthält, die Sie vor und während Ihrer Behandlung mit Kromeya beachten sollten. Sie sollten diesen Patientenpass während der Behandlung und für vier Monate, nachdem Sie (oder Ihr Kind) die letzte Kromeya-Injektion erhalten haben, mit sich führen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Kromeya und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Kromeya beachten?
3. Wie ist Kromeya anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Kromeya aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
7. Gebrauchsanleitung

1. Was ist Kromeya und wofür wird es angewendet?

Kromeya enthält den Wirkstoff Adalimumab, ein Arzneimittel, das auf das körpereigene Immunsystem (Abwehrsystem) wirkt.

Kromeya ist für die Behandlung folgender entzündlicher Erkrankungen vorgesehen:

- rheumatoide Arthritis
- polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis
- Enthesitis-assoziierte Arthritis
- ankylosierende Spondylitis
- axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist
- Psoriasis-Arthritis
- Psoriasis
- Morbus Crohn
- Colitis ulcerosa und
- nicht-infektiöse Uveitis

Der Wirkstoff von Kromeya, Adalimumab, ist ein monoklonaler Antikörper. Monoklonale Antikörper sind Proteine (Eiweiße), die sich an ein bestimmtes Ziel im Körper anheften.

Das Ziel von Adalimumab ist ein anderes Protein mit der Bezeichnung Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α). Bei den oben genannten Erkrankungen ist die Menge an TNF α erhöht. Adalimumab heftet

sich an TNF α , blockiert so dessen Wirkung und verringert dadurch die Entzündung bei diesen Erkrankungen.

Rheumatoide Arthritis

Die rheumatoide Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke.

Kromeya wird angewendet, um die rheumatoide Arthritis bei Erwachsenen zu behandeln. Wenn Sie eine mäßige bis schwere aktive rheumatoide Arthritis haben, werden Ihnen möglicherweise zunächst andere krankheitsmodifizierende Arzneimittel, wie zum Beispiel Methotrexat, verabreicht. Wenn diese Arzneimittel keine ausreichende Wirkung zeigen, erhalten Sie Kromeya, um Ihre rheumatoide Arthritis zu behandeln.

Kromeya kann auch zur Behandlung einer schweren aktiven und fortschreitenden (progressiven) rheumatoiden Arthritis ohne vorherige Methotrexat-Behandlung eingesetzt werden.

Kromeya kann das Fortschreiten der durch die Erkrankung verursachten Knorpel- und Knochenschädigungen der Gelenke verlangsamen und kann die körperliche Funktionsfähigkeit verbessern.

Kromeya wird üblicherweise mit Methotrexat verwendet. Sollte Ihr Arzt der Meinung sein, die Gabe von Methotrexat sei nicht geeignet, kann Kromeya auch alleine angewendet werden.

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis und Enthesitis-assoziierte Arthritis

Die polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis und die Enthesitis-assoziierte Arthritis sind entzündliche Erkrankungen der Gelenke, die üblicherweise das erste Mal in der Kindheit auftreten.

Kromeya wird angewendet, um die polyartikuläre idiopathische Arthritis bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 17 Jahren bzw. die Enthesitis-assoziierte Arthritis bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren zu behandeln. Patienten werden möglicherweise zunächst andere krankheitsmodifizierende Arzneimittel, wie zum Beispiel Methotrexat, verabreicht. Wenn diese Arzneimittel keine ausreichende Wirkung zeigen, erhalten die Patienten Kromeya, um ihre polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis oder Enthesitis-assoziierte Arthritis zu behandeln.

Ankylosierende Spondylitis und axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist

Die ankylosierende Spondylitis und axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist, sind entzündliche Erkrankungen der Wirbelsäule.

Kromeya wird angewendet, um diese Erkrankungen bei Erwachsenen zu behandeln. Wenn Sie eine ankylosierende Spondylitis oder axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist, haben, werden Sie zunächst mit anderen Arzneimitteln behandelt. Wenn diese Arzneimittel keine ausreichende Wirkung zeigen, erhalten Sie Kromeya, um die Anzeichen und Krankheitszeichen Ihrer Erkrankung zu vermindern.

Psoriasis-Arthritis

Die Psoriasis-Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke, die in Verbindung mit Schuppenflechte (Psoriasis) auftritt.

Kromeya wird angewendet, um die Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen zu behandeln. Kromeya kann das Fortschreiten der durch die Erkrankung verursachten Knorpel- und Knochenschädigungen der Gelenke verlangsamen und die körperliche Funktionsfähigkeit verbessern.

Plaque-Psoriasis bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen

Plaque-Psoriasis ist eine entzündliche Hauterkrankung, die rote, schuppige, verkrustete Stellen auf der Haut verursacht, die mit silbrigen Schuppen bedeckt sind. Plaque-Psoriasis kann auch die Nägel befallen, sodass diese spröde werden, sich verdicken und sich vom Nagelbett abheben, was schmerzhaft sein kann. Es wird angenommen, dass die Schuppenflechte durch ein Problem mit dem körpereigenen Abwehrsystem verursacht wird. Dadurch kommt es zu einer vermehrten Produktion von Hautzellen.

Kromeya wird angewendet, um die mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen zu behandeln. Kromeya wird auch dazu eingesetzt, schwere Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen zwischen 4 und 17 Jahren zu behandeln, bei denen eine Behandlung durch das Auftragen von Arzneimitteln auf die Haut und Behandlungen mit UV-Licht nicht sehr gut gewirkt haben oder nicht geeignet sind.

Morbus Crohn bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen

Morbus Crohn ist eine entzündliche Erkrankung des Darms.

Kromeya wird angewendet zur Behandlung von Morbus Crohn bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 17 Jahren. Wenn Sie an Morbus Crohn erkrankt sind, werden Sie zunächst mit anderen Arzneimitteln behandelt. Wenn diese Arzneimittel keine ausreichende Wirkung zeigen, erhalten Sie Kromeya, um die Anzeichen und Krankheitszeichen von Morbus Crohn zu vermindern.

Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa ist eine entzündliche Erkrankung des Darms.

Kromeya wird angewendet, um Colitis ulcerosa bei Erwachsenen zu behandeln. Wenn Sie an Colitis ulcerosa erkrankt sind, erhalten Sie zuerst andere Arzneimittel. Wenn diese Arzneimittel keine ausreichende Wirkung zeigen, erhalten Sie Kromeya, um die Anzeichen und Krankheitszeichen Ihrer Erkrankung zu vermindern.

Nicht infektiöse Uveitis bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen

Die nicht infektiöse Uveitis ist eine entzündliche Erkrankung, die bestimmte Teile des Auges betrifft.

Die Entzündung führt dazu, dass man schlechter sieht und/oder dass man Schwebeteilchen sieht (schwarze Punkte oder Schlieren, die sich durch das Blickfeld bewegen). Kromeya wirkt, indem es die Entzündung verringert.

Kromeya wird angewendet zur Behandlung von

- Erwachsenen mit nicht infektiöser Uveitis mit einer Entzündung im hinteren Bereich des Auges
- Kindern ab 2 Jahren mit chronischer nicht infektiöser Uveitis mit einer Entzündung im vorderen Bereich des Auges.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Kromeya beachten?

Kromeya darf nicht angewendet werden

- wenn Sie allergisch gegenüber dem Wirkstoff Adalimumab oder einem der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind (aufgelistet in Abschnitt 6).
- wenn Sie an einer schweren Infektion, einschließlich Tuberkulose, Sepsis (Blutvergiftung) oder einer anderen opportunistischen Infektion (ungewöhnliche Infektionen, die mit einem geschwächten Immunsystem assoziiert sind) erkrankt sind. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihnen Anzeichen von Infektionen, z. B. Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit, Zahnprobleme, vorliegen (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).
- Wenn Sie an mäßiger bis schwerer Herzschwäche (Herzinsuffizienz) erkrankt sind. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie ernsthafte Herzbeschwerden hatten oder haben (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Kromeya anwenden.

Allergische Reaktionen

- Sollten bei Ihnen allergische Reaktionen auftreten mit Anzeichen wie Engegefühl in der Brust, pfeifende Atemgeräusche, Benommenheit/Schwindel, Schwellungen oder Hautausschlag, spritzen Sie sich kein weiteres Kromeya mehr und setzen Sie sich unverzüglich mit Ihrem Arzt in Verbindung, da diese Reaktionen in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein können.

Infektionen

- Wenn Sie an einer Infektion erkrankt sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit der Kromeya-Behandlung beginnen. Auch dann, wenn Sie die Infektion schon länger haben oder die Infektion örtlich begrenzt ist (z. B. ein Unterschenkelgeschwür). Wenn Sie unsicher sind, fragen Sie Ihren Arzt.
- Während der Behandlung mit Kromeya können Sie leichter an Infektionen erkranken. Das Risiko kann sich zusätzlich erhöhen, wenn Ihre Lungenfunktion beeinträchtigt ist. Diese Infektionen können schwerer sein und umfassen Tuberkulose, Infektionen, die durch Viren, Pilze, Parasiten oder Bakterien oder andere ungewöhnliche infektiöse Organismen verursacht werden, sowie Sepsis (Blutvergiftung). Diese Infektionen können in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihnen Anzeichen wie Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit oder Zahnprobleme auftreten. Ihr Arzt kann ein kurzzeitiges Aussetzen der Kromeya-Behandlung empfehlen.

Tuberkulose (TB)

- Ihr Arzt wird Sie vor Beginn der Behandlung mit Kromeya auf Anzeichen und Krankheitszeichen einer Tuberkulose untersuchen, da bei mit Adalimumab behandelten Patienten von Tuberkulosefällen berichtet wurde. Zu dieser gründlichen Untersuchung gehören die Aufnahme einer umfassenden medizinischen Vorgeschichte und Tests (z. B. eine Röntgenaufnahme des Brustkorbs und ein Tuberkulintest). Die Durchführung und Ergebnisse dieser Tests sollten in Ihrem Patientenpass dokumentiert werden. Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie jemals Tuberkulose hatten oder in engem Kontakt zu jemandem standen, der Tuberkulose hatte. Tuberkulose kann sich während der Behandlung entwickeln, sogar wenn Sie

vorbeugend gegen Tuberkulose behandelt wurden. Sollten Anzeichen einer Tuberkulose (anhaltender Husten, Gewichtsverlust, Antriebslosigkeit, leichtes Fieber) oder einer anderen Infektion während oder nach der Behandlung auftreten, benachrichtigen Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.

Reiseinfektionen/wiederholt auftretende Infektionen

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie sich in Regionen aufgehalten haben oder in Regionen gereist sind, in denen Pilzinfektionen häufig vorkommen (z. B. Histoplasmosis, Kokzidioidomykose oder Blastomykose).
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie in der Vergangenheit Infektionen gehabt haben, die immer wieder aufgetreten sind, oder wenn Sie andere Krankheiten gehabt haben, die das Risiko einer Infektion erhöhen.

Hepatitis B

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Träger des Hepatitis-B-Virus (HBV) sind, wenn Sie eine aktive HBV-Infektion haben oder wenn Sie glauben, dass Sie ein erhöhtes Risiko für eine HBV-Infektion haben. Ihr Arzt sollte Sie auf HBV untersuchen. Bei Personen, die dieses Virus tragen, kann Kromeya zu einem erneuten Ausbruch einer HBV-Infektion führen. In einigen seltenen Fällen, besonders bei der zusätzlichen Anwendung weiterer Arzneimittel, die das körpereigene Abwehrsystem unterdrücken, kann der erneute Ausbruch einer HBV-Infektion lebensbedrohend sein.

Alter über 65 Jahre

- Wenn Sie über 65 Jahre alt sind, können Sie für Infektionen anfälliger sein, während Sie Kromeya anwenden. Sie und Ihr Arzt sollten besonders auf Anzeichen einer Infektion achten, während Sie mit Kromeya behandelt werden. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihnen Anzeichen von Infektionen wie Fieber, Wunden, Müdigkeit oder Zahnprobleme auftreten.

Operationen oder Zahnbehandlungen

- Informieren Sie bitte Ihren Arzt vor einer Operation oder einer Zahnbehandlung über Ihre Behandlung mit Kromeya. Ihr Arzt kann ein kurzzeitiges Aussetzen der Behandlung mit Kromeya empfehlen.

Demyelinisierende Erkrankungen

- Wenn Sie eine demyelinisierende Erkrankung (eine Erkrankung, die die Schicht um die Nervenzellen schädigt, z. B. Multiple Sklerose) entwickeln oder bereits haben, wird Ihr Arzt entscheiden, ob Sie Kromeya anwenden bzw. weiter anwenden sollten. Informieren Sie bitte umgehend Ihren Arzt, wenn es bei Ihnen zu Krankheitszeichen wie verändertem Sehvermögen oder Kraftlosigkeit in den Armen oder Beinen kommt oder wenn sich Körperteile taub oder kribbelig anfühlen.

Impfungen

- Gewisse Impfstoffe enthalten lebende, aber abgeschwächte Formen von krankheitserregenden Bakterien oder Viren und sollten während der Behandlung mit Kromeya nicht verwendet werden, da sie Infektionen verursachen können. Bitte besprechen Sie jede Impfung vorher mit Ihrem Arzt. Bei Kindern und Jugendlichen wird empfohlen, dass diese nach Möglichkeit vor Behandlungsbeginn mit Kromeya alle

für ihr Alter im Rahmen der aktuellen Richtlinien festgelegten Impfungen erhalten haben sollten. Wenn Sie Kromeya während der Schwangerschaft erhalten, hat Ihr Säugling eventuell ein erhöhtes Risiko ungefähr während der ersten 5 Monate nach der letzten Kromeya-Dosis, die Sie während der Schwangerschaft erhalten haben, eine Infektion zu bekommen. Es ist wichtig, dass Sie den Ärzten des Kindes und anderem Fachpersonal im Gesundheitswesen mitteilen, dass Sie Kromeya während der Schwangerschaft angewendet haben, sodass diese darüber entscheiden können, ob Ihr Säugling eine Impfung erhalten sollte.

Herzschwäche

- Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt darüber informieren, wenn Sie schwerwiegende Herzprobleme haben oder gehabt haben. Wenn Sie eine leichte Herzschwäche (Herzinsuffizienz) haben und mit Kromeya behandelt werden, muss Ihre Herzproblematik sorgfältig durch Ihren Arzt überwacht werden. Wenn Sie neue oder sich verschlechternde Krankheitszeichen einer Herzschwäche entwickeln (z. B. Kurzatmigkeit oder Anschwellen der Füße), müssen Sie sich sofort mit Ihrem Arzt in Verbindung setzen. Ihr Arzt wird dann entscheiden, ob Sie Kromeya weiterhin erhalten sollten.

Fieber, blaue Flecke, Blutungen, blasses Aussehen

- Bei einigen Patienten kann die körpereigene Produktion von Blutzellen, die den Körper bei der Bekämpfung von Infektionen oder beim Stoppen von Blutungen helfen, vermindert sein. Wenn Sie anhaltendes Fieber bekommen, sehr leicht blaue Flecken entwickeln oder bluten oder sehr blass aussehen, benachrichtigen Sie umgehend Ihren Arzt. Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden, die Behandlung zu beenden.

Krebs

- Es gab sehr selten Fälle bestimmter Krebsarten bei Kindern und Erwachsenen, die Adalimumab oder andere TNF α -Hemmer erhielten. Patienten mit schwereren Verlaufsformen der rheumatoiden Arthritis und langfristig bestehender Erkrankung können ein im Vergleich zum Durchschnitt erhöhtes Risiko aufweisen, an einem Lymphom und an Leukämie (Krebsformen, die die Blutzellen und das Knochenmark betreffen) zu erkranken. Wenn Sie Kromeya anwenden, kann sich Ihr Risiko, Lymphome, Leukämie oder andere Krebsformen zu entwickeln, möglicherweise erhöhen. In seltenen Fällen wurde bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, eine seltene und schwere Form des Lymphoms beobachtet. Einige dieser Patienten wurden gleichzeitig mit dem Wirkstoff Azathioprin oder Mercaptopurin behandelt. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie Azathioprin oder Mercaptopurin zusammen mit Kromeya einnehmen.
- Darüber hinaus wurden bei Patienten unter Adalimumab -Therapie Fälle mit Hauttumoren, die keine Melanome waren, beobachtet. Falls während oder nach der Behandlung neue Hautveränderungen auftreten oder sich das Aussehen bereits bestehender Hautläsionen verändert, informieren Sie bitte Ihren Arzt.
- Bei Patienten mit einer besonderen Art von Lungenerkrankung, der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), sind unter Behandlung mit einem anderen TNF α -Hemmer Krebsarten aufgetreten, die keine Lymphome waren. Wenn Sie COPD haben oder ein starker Raucher sind, sollten Sie mit Ihrem Arzt besprechen, ob die Behandlung mit einem TNF α -Hemmer für Sie geeignet ist.
- In seltenen Fällen kann die Behandlung mit Kromeya ein lupusähnliches Syndrom auslösen. Kontaktieren Sie Ihren Arzt, falls Krankheitszeichen wie ein anhaltender, nicht erklärbarer Hautausschlag, Fieber, Gelenkschmerzen oder Müdigkeit auftreten.

Kinder und Jugendliche

- Impfungen: Wenn möglich, sollten Kinder und Jugendliche vor Anwendung von Kromeya auf dem neuesten Stand mit allen Impfungen sein.
- Wenden Sie Kromeya nicht bei Kleinkindern mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis an, die jünger als 2 Jahre sind.
- Wenden Sie nicht die 40 mg-Fertigspritze oder den 40 mg-Fertigpen an, wenn eine Dosierung von weniger als 40 mg empfohlen wurde.

Anwendung von Kromeya zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder Sie beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Kromeya kann zusammen angewendet werden mit Methotrexat oder bestimmten krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (Sulfasalazin, Hydroxychloroquin, Leflunomid und injizierbare Goldzubereitungen), Kortikosteroiden oder Schmerzmitteln, einschließlich nicht-steroidaler entzündungshemmender Antirheumatika (NSAR).

Sie dürfen Kromeya nicht zusammen mit Arzneimitteln verwenden, die als Wirkstoffe Anakinra oder Abatacept enthalten, da ein erhöhtes Risiko einer schwerwiegenden Infektion besteht. Die Kombination von Adalimumab sowie anderer TNF-Antagonisten mit Anakinra oder Abatacept wird aufgrund des potenziell erhöhten Risikos für Infektionen, einschließlich schwerwiegender Infektionen, und andere potenzielle pharmakologische Wechselwirkungen nicht empfohlen. Sollten Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

Schwangerschaft und Stillzeit

- Wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden.
- Sie sollten eine geeignete Verhütungsmethode in Erwägung ziehen, um nicht schwanger zu werden, und bis mindestens 5 Monate nach der letzten Kromeya-Injektion verhüten. Wenn Sie schwanger werden sollten, setzen Sie sich mit Ihrem Arzt in Verbindung.
- Kromeya sollte während einer Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies erforderlich ist.
- Laut einer Studie mit Schwangeren bestand bei Kindern von Müttern, die während der Schwangerschaft mit Adalimumab behandelt wurden, kein höheres Risiko für Geburtsfehler als bei Kindern von Müttern mit der gleichen Erkrankung, die nicht mit Adalimumab behandelt wurden.
- Kromeya kann während der Stillzeit angewendet werden.
- Wenn Sie Kromeya während der Schwangerschaft erhalten haben, hat Ihr Säugling eventuell ein erhöhtes Risiko, eine Infektion zu bekommen.
- Es ist wichtig, dass Sie den Ärzten des Säuglings und anderem Fachpersonal im Gesundheitswesen mitteilen, dass Sie Kromeya während der Schwangerschaft angewendet haben, bevor Ihr Säugling eine Impfung bekommt (weitere Informationen siehe im Abschnitt zu Impfungen).

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Kromeya kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen haben. Bei der Anwendung von Kromeya kann das Sehvermögen beeinträchtigt sein und es kann das Gefühl auftreten, dass sich der Raum dreht (Schwindel).

Kromeya enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,8 ml Dosis, das heißt es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Kromeya anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie beim Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Kromeya wird unter die Haut gespritzt (subkutane Anwendung). Patienten, die eine Dosis von weniger als 40 mg benötigen, sollten die Kromeya in der Darreichungsform als Durchstechflasche verwenden

Die nachfolgende Tabelle zeigt die empfohlenen Dosen von Kromeya in den genehmigten Anwendungen. Ihr Arzt kann Kromeya in einer anderen Stärke verschreiben, wenn Sie eine andere Dosierung benötigen.

Rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis, ankylosierende Spondylitis oder axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar		
Alter oder Körpergewicht	Wie viel und wie oft ist Kromeya anzuwenden?	Hinweise
Erwachsene	40 mg alle zwei Wochen	Bei rheumatoider Arthritis wird die Gabe von Kromeya und Methotrexat fortgesetzt. Falls Ihr Arzt entscheidet, dass Methotrexat nicht für Sie geeignet ist, kann Kromeya auch alleine angewendet werden. Falls Sie rheumatoide Arthritis haben und kein Methotrexat begleitend zu Ihrer Behandlung mit Kromeya erhalten, kann Ihr Arzt sich für eine Kromeya-Gabe von 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche entscheiden.

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis		
Alter oder Körpergewicht	Wie viel und wie oft ist Kromeya anzuwenden?	Hinweise
Kinder ab 2 Jahren, Jugendliche und Erwachsene mit einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr	40 mg alle zwei Wochen	Keine
Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Körpergewicht zwischen 10 kg und unter 30 kg	20 mg alle zwei Wochen	Keine

Enthesitis-assoziierte Arthritis		
Alter oder Körpergewicht	Wie viel und wie oft ist Kromeya anzuwenden?	Hinweise

Kinder ab 6 Jahren, Jugendliche und Erwachsene mit einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr	40 mg alle zwei Wochen	Keine
Kinder ab 6 Jahren und Jugendliche mit einem Körpergewicht zwischen 15 kg und unter 30 kg	20 mg alle zwei Wochen	Keine

Plaque-Psoriasis		
Alter oder Körpergewicht	Wie viel und wie oft ist Kromeya anzuwenden?	Hinweise
Erwachsene	Anfangsdosis von 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag), gefolgt von 40 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis. Sie sollten Kromeya so lange spritzen, wie Sie dies mit Ihrem Arzt besprochen haben.	Wenn Sie unzureichend auf die Behandlung ansprechen, kann Ihr Arzt die Dosierung auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen.
Kinder und Jugendliche von 4 bis 17 Jahren und Körpergewicht von 30 kg oder mehr	Anfangsdosis von 40 mg gefolgt von 40 mg eine Woche später. Danach werden üblicherweise 40 mg jede zweite Woche verabreicht.	Keine
Kinder und Jugendliche zwischen 4 und 17 Jahren und einem Körpergewicht zwischen 15 kg und unter 30 kg	Anfangsdosis von 20 mg gefolgt von 20 mg eine Woche später. Danach werden üblicherweise 20 mg jede zweite Woche verabreicht.	Keine

Morbus Crohn		
Alter oder Körpergewicht	Wie viel und wie oft ist Kromeya anzuwenden?	Hinweise
Kinder ab einem Alter von 6 Jahren, Jugendliche und Erwachsene mit einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr	Die Anfangsdosis beträgt 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag), gefolgt von 40 mg zwei Wochen später. Wenn ein schnelleres Eintreten der Wirkung erforderlich ist, kann Ihnen Ihr Arzt eine Anfangsdosis von 160 mg (als vier Injektionen von 40 mg an einem Tag oder als zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen)	Wenn durch diese Dosis kein ausreichendes Ansprechen erreicht wird, kann Ihr Arzt die Dosishäufigkeit auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen.

	verschreiben, gefolgt von 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag) zwei Wochen später. Danach beträgt die übliche Dosis 40 mg jede zweite Woche.	
Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren und einem Körpergewicht unter 40 kg	Die Anfangsdosis beträgt 40 mg gefolgt von 20 mg zwei Wochen später. Wenn ein schnelleres Eintreten der Wirkung erforderlich ist, kann Ihnen Ihr Arzt eine Anfangsdosis von 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag) verschreiben, gefolgt von 40 mg zwei Wochen später. Danach beträgt die übliche Dosierung 20 mg jede zweite Woche.	Wenn durch diese Dosis kein ausreichendes Ansprechen erreicht wird, kann Ihr die Dosishäufigkeit auf 20 mg jede Woche erhöhen.

Colitis ulcerosa		
Alter oder Körpergewicht	Wie viel und wie oft ist Kromea anzuwenden?	Hinweise
Erwachsene	Die Anfangsdosis beträgt 160 mg (als vier Injektionen von 40 mg an einem Tag, oder zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), gefolgt von 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag) zwei Wochen später. Danach beträgt die übliche Dosierung 40 mg jede zweite Woche.	Wenn durch diese Dosis kein ausreichendes Ansprechen erreicht wird, kann Ihr Arzt die Dosierung auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen.

Nicht infektiöse Uveitis		
Alter oder Körpergewicht	Wie viel und wie oft ist Kromeya anzuwenden?	Hinweise
Erwachsene	Die Anfangsdosis beträgt 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag), gefolgt von 40 mg eine Woche später und danach 40 mg alle zwei Wochen. Sie sollten Kromeya so lange anwenden, wie Ihr Arzt es Ihnen gesagt hat.	Bei nicht infektiöser Uveitis können Kortikosteroide oder andere Arzneimittel, die das körpereigene Abwehrsystem beeinflussen, während der Behandlung mit Kromeya weiter genommen werden. Kromeya kann auch alleine angewendet werden.
Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Körpergewicht unter 30 kg	20 mg alle zwei Wochen	Ihr Arzt kann auch eine Anfangsdosis von 40 mg verschreiben, die eine Woche vor Beginn der üblichen Dosis verabreicht werden. Es wird empfohlen, Kromeya gemeinsam mit Methotrexat anzuwenden.
Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr	40 mg alle zwei Wochen	Ihr Arzt kann auch eine Anfangsdosis von 80 mg verschreiben, die eine Woche vor Beginn der üblichen Dosis verabreicht werden. Es wird empfohlen, Kromeya gemeinsam mit Methotrexat anzuwenden.

Art der Anwendung

Kromeya wird unter die Haut gespritzt (subkutane Injektion).

Eine genaue Anleitung wie Kromeya gespritzt wird, finden Sie in Abschnitt 7 ‚Gebrauchsanleitung‘.

Wenn Sie eine größere Menge von Kromeya injiziert haben, als Sie sollten

Wenn Sie Kromeya versehentlich häufiger injiziert haben, als Sie sollten, informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker darüber, dass Sie mehr Kromeya angewendet haben, als Sie mussten. Nehmen Sie immer die Faltschachtel des Arzneimittels mit, auch wenn sie leer ist.

Wenn Sie die Injektion von Kromeya vergessen haben

Wenn Sie einmal eine Injektion vergessen haben, sollten Sie die nächste Kromeya-Dosis spritzen, sobald Ihnen dies auffällt. Spritzen Sie Ihre darauffolgende Dosis an dem ursprünglich vorgesehenen Tag, wie Sie es getan hätten, wenn Sie die Injektion nicht vergessen hätten.

Wenn Sie die Anwendung von Kromeya abbrechen

Die Entscheidung, die Anwendung von Kromeya abzubrechen, müssen Sie mit Ihrem Arzt besprechen. Die Anzeichen Ihrer Erkrankung können nach Abbruch der Behandlung zurückkehren.

Sollten Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die meisten Nebenwirkungen sind leicht bis mäßig ausgeprägt. Einige können jedoch auch schwerwiegend sein und müssen behandelt werden. Nebenwirkungen können noch bis vier Monate oder später nach der letzten Injektion von Kromea auftreten.

Konsultieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen für allergische Reaktionen oder Herzinsuffizienz bemerken:

- Starker Hautausschlag, Nesselsucht
- Schwellung im Gesicht, an Händen oder Füßen
- Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken
- Kurzatmigkeit bei Belastung oder im Liegen oder Schwellung der Füße

Benachrichtigen Sie so bald wie möglich Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken:

- Anzeichen und Krankheitszeichen einer Infektion wie Fieber, Krankheitsgefühl, Wunden, Zahnprobleme, Brennen beim Wasserlassen, Gefühl der Schwäche oder Müdigkeit oder Husten
- Anzeichen für Nervenprobleme wie zum Beispiel Kribbeln, Taubheitsgefühl, Doppelsehen oder Schwäche in Armen oder Beinen
- Anzeichen für Hautkrebs wie zum Beispiel eine Beule oder offene Stellen, die nicht abheilen;
- Anzeichen und Krankheitserscheinungen, die auf eine mögliche Erkrankung des blutbildenden Systems hinweisen, wie anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blutungen, Blässe

Die nachfolgend aufgelisteten Nebenwirkungen wurden in Verbindung mit Adalimumab beobachtet:

Sehr häufig (kann mehr als 1 Person von 10 Personen betreffen):

- Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Schmerz, Schwellung, Rötung oder Juckreiz);
- Infektionen der Atemwege (einschließlich Erkältung, Fließschnupfen, Infektion der Nasennebenhöhlen, Lungenentzündung)
- Kopfschmerzen
- Schmerzen im Bauchraum
- Übelkeit und Erbrechen
- Hautausschlag
- Muskelschmerzen

Häufig (kann bis zu 1 Person von 10 Personen betreffen):

- Schwere Infektionen (einschließlich Blutvergiftung und Virusgrippe)
- Darminfektionen (einschließlich Magen-Darm-Grippe)
- Infektionen der Haut (einschließlich Entzündung des Unterhautzellgewebes und Gürtelrose)
- Infektionen des Ohres
- Infektionen des Mundes (einschließlich Zahninfektionen und Fieberbläschen)
- Infektionen der Fortpflanzungsorgane
- Harnwegsinfektion
- Pilzinfektionen
- Gelenkinfektionen
- Gutartige Tumore
- Hautkrebs
- Allergische Reaktionen (einschließlich durch Jahreszeiten bedingte Allergie)
- Flüssigkeitsverlust (Dehydratation)
- Stimmungsschwankungen (einschließlich Depression)

- Angstgefühl
- Schlafstörungen
- Empfindungsstörungen (einschließlich Kribbeln, Prickeln oder Taubheitsgefühl);
- Migräne
- Anzeichen einer Nervenwurzelkompression (einschließlich Schmerzen im unteren Rückenbereich und in den Beinen)
- Sehstörungen
- Augenentzündung
- Entzündung des Augenlides und Anschwellen des Auges
- Schwindel (das Gefühl, dass der Raum sich dreht)
- Herzrasen
- Hoher Blutdruck
- Hitzegefühl;
- Blutergüsse (feste Schwellungen mit geronnenem Blut)
- Husten
- Asthma
- Kurzatmigkeit
- Magen-Darm-Blutungen
- Verdauungsstörung (Magenverstimmung, Blähungen, Sodbrennen)
- Saures Aufstoßen
- Sicca-Syndrom (einschließlich trockener Augen und trockenem Mund)
- Juckreiz
- Juckender Hautausschlag
- Blaue Flecken
- Entzündung der Haut (wie z. B. Ekzeme)
- Brüchige Finger- und Fußnägel
- Vermehrtes Schwitzen
- Haarausfall
- Neuer Ausbruch oder Verschlechterung von Schuppenflechte (Psoriasis)
- Muskelkrämpfe
- Blut im Urin
- Nierenprobleme
- Schmerzen im Brustraum
- Wasseransammlungen (Ödeme)
- Fieber
- Verringerung der Blutplättchen, dadurch erhöhtes Risiko für Blutungen oder blaue Flecken
- Verzögerte Wundheilung

Gelegentlich (kann bis zu 1 Person von 100 Personen betreffen):

- Ungewöhnliche Infektionen (die Tuberkulose und andere Infektionen einschließen), die auftreten, wenn die Widerstandskraft gegenüber Krankheiten vermindert ist
- Neurologische Infekte (einschließlich viraler Hirnhautentzündung)
- Augeninfektionen
- Bakterielle Infektionen
- Entzündung und Infektion des Dickdarms (Divertikulitis)
- Krebs, einschließlich Krebs, der das Lymphsystem betrifft (Lymphom) und Melanome (eine Art von Hautkrebs)
- Immunstörungen, welche die Lunge, Haut und Lymphknoten betreffen können (kommen am häufigsten in Form einer als Sarkoidose bezeichneten Erkrankung vor)
- Vaskulitis (Entzündung der Blutgefäße)
- Zittern (Tremor)
- Neuropathie (Nervenschädigungen)
- Schlaganfall
- Doppeltsehen

- Hörverlust, Ohrensausen
- Unregelmäßiger Herzschlag, wie z. B. übersprungene Schläge
- Herzprobleme, die zu Kurzatmigkeit und Anschwellen der Fußknöchel führen können
- Herzinfarkt
- Eine Ausbuchtung in der Wand einer Hauptarterie, Entzündung und Blutgerinnsel in einer Vene, Verstopfung eines Blutgefäßes
- Lungenerkrankungen, die sich in Kurzatmigkeit äußern (einschließlich Entzündung)
- Lungenembolie (Verschluss in einer Lungenarterie)
- Nicht normale Ansammlung von Flüssigkeit in der Umgebung der Lunge (Pleuraerguss)
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse, die starke Schmerzen im Bauchraum und Rücken verursacht
- Schluckstörungen;
- Gesichtsschwellung (Ödem)
- Gallenblasenentzündung, Gallensteine
- Fettleber (Ablagerung von Fett in den Leberzellen);
- Nächtliches Schwitzen
- Narbenbildung
- Abnormaler Muskelabbau;
- Systemischer Lupus erythematodes (eine Immunerkrankung mit Entzündung von Haut, Herz, Lunge, Gelenken und anderen Organsystemen)
- Schlafstörungen
- Impotenz
- Entzündungen
- Verzögerte Wundheilung

Selten (kann bis zu 1 Person von 1.000 Personen betreffen):

- Leukämie (Krebs, der das Blut und das Knochenmark betrifft)
- Schwere allergische Reaktionen mit Schock
- Multiple Sklerose
- Nervenerkrankungen (z. B. Entzündung des Sehnervs für das Auge und Guillain-Barré-Syndrom, eine Erkrankung, die zu Muskelschwäche, gestörten Sinnesempfindungen, Kribbeln in Armen und Oberkörper führen kann)
- Herzstillstand
- Lungenfibrose (Narbenbildung in der Lunge)
- Darmwanddurchbruch (Loch in der Darmwand)
- Hepatitis (Entzündung der Leber)
- Erneuter Ausbruch einer Hepatitis-B-Infektion
- Entzündung der Leber, die durch das körpereigene Abwehrsystem ausgelöst wird (Autoimmunhepatitis)
- Entzündung der Blutgefäße der Haut (kutane Vaskulitis)
- Stevens-Johnson-Syndrom (lebensbedrohliche Reaktion mit grippeähnlichen Krankheitszeichen und blasenbildendem, Hautausschlag)
- Gesichtsschwellung (Ödem) in Verbindung mit allergischen Reaktionen
- Entzündlicher Hautausschlag (Erythema multiforme)
- Lupusähnliches Syndrom
- Angioödem (lokalisierte Schwellung der Haut)
- Lichenoide Hautreaktion (juckender, rötlicher bis violetter Hautausschlag)

Nicht bekannt (die Häufigkeit kann von den verfügbaren Daten nicht abgeleitet werden):

- Hepatosplenaes T-Zell-Lymphom (ein selten auftretender Blutkrebs, der oft tödlich ist)
- Merkelzellkarzinom (eine Art von Hautkrebs)
- Leberversagen
- Verschlechterung einer sogenannten Dermatomyositis (tritt als Hautausschlag in Verbindung mit Muskelschwäche in Erscheinung)

Mit Adalimumab wurden einige Nebenwirkungen beobachtet, die keine Anzeichen haben und nur durch Bluttests erkannt werden können. Dazu gehören:

Sehr häufig (kann mehr als 1 Person von 10 Personen betreffen):

- Verringerte Anzahl weißer Blutkörperchen
- Verringerte Anzahl roter Blutkörperchen
- Erhöhte Blutfettwerte
- Erhöhte Werte für Leberenzyme

Häufig (kann bis zu 1 Person von 10 Personen betreffen):

- Erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen
- Verringerte Anzahl von Blutplättchen
- Erhöhte Harnsäurewerte
- Abnormale Blutwerte für Natrium
- Niedrige Blutwerte für Kalzium
- Niedrige Blutwerte für Phosphat
- Hohe Blutzuckerwerte
- Hohe Blutwerte für Lactatdehydrogenase
- Nachweis von Autoantikörpern im Blut
- Hypokaliämie (Kaliummangel im Blut)

Gelegentlich (kann bis zu 1 Person von 100 Personen betreffen):

- Erhöhte Bilirubin-Konzentration im Blut (Leberwerte)

Selten (kann bis zu 1 Person von 1.000 Personen betreffen):

- Verringerte Anzahl weißer und roter Blutkörperchen und geringe Zahl an Blutplättchen

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Kromea aufzubewahren?

Für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nicht mehr nach Ablauf des auf Etikett/Faltschachtel angegebenen Verfalldatums verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

Den Fertigpen in der Faltschachtel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Alternative Lagerung:

Wenn erforderlich (zum Beispiel, wenn Sie verreisen), darf Kromea auch bis zu 14 Tage lang bei Raumtemperatur aufbewahrt werden (nicht über 25 °C und vor Licht geschützt). Sobald Sie Ihren Fertigpen einmal aus dem Kühlschrank genommen haben, um ihn bei Raumtemperatur zu lagern, **müssen Sie ihn innerhalb dieser 14 Tage verbrauchen oder wegwerfen**, auch wenn Sie den Pen später in den Kühlschrank zurücklegen.

Sie sollten sich das Datum notieren, an dem Sie den Fertigpen das erste Mal aus dem Kühlschrank nehmen. Auch sollten Sie sich das Datum notieren, zu dem Sie die Fertigpen wegwerfen müssen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Kromea enthält

Der Wirkstoff ist: Adalimumab. Die einzelnen Fertigpens enthalten 40 mg Adalimumab in 0,8 ml Lösung.

Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Dinatriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Mannitol, Natriumchlorid, Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Polysorbat 80, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Kromea aussieht und Inhalt der Packung

Kromea 40 mg Injektionslösung (Injektion) wird in einem Fertigpen als sterile Lösung mit 40 mg Adalimumab in 0,8 ml klarer, farbloser Lösung geliefert.

Der Kromea-Fertigpen enthält eine Fertigspritze mit Kromea. Jede Packung enthält 2 oder 6 Fertigpens mit 2 oder 6 Alkoholtupfer.

Kromea ist als Durchstechflasche, Fertigspritze und als Fertigpen erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz
Österreich

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italien

Z.Nr.: EU/1/19/1357/003
EU/1/19/1357/005

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur verfügbar: <http://www.ema.europa.eu>

7. Gebrauchsanleitung

Stellen Sie sicher, dass Sie diese Gebrauchsanleitung lesen, verstehen und befolgen, bevor Sie die Kromeya -Injektion durchführen. Ihr Arzt sollte Ihnen vor der ersten Anwendung zeigen, wie Kromeya im Fertigpen richtig vorbereitet und injiziert wird. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Fragen haben.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

7. Gebrauchsanleitung

Kromeya[®]

Einweg-Fertigpen
(Adalimumab) zur subkutanen
Injektion 40 mg



Hinweis: Bilder nur zur Veranschaulichung

Lesen Sie diese Anleitung vollständig und sorgfältig durch, bevor Sie Ihren Kromeya Fertigpen verwenden.

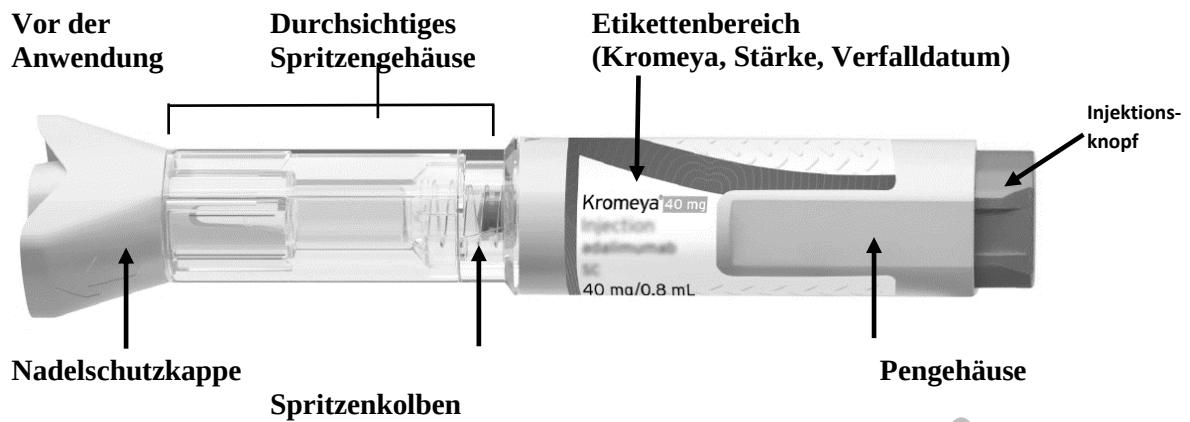
Wichtige Informationen

- Verwenden Sie den Kromeya Fertigpen nur, wenn Ihr Arzt Sie hinsichtlich des korrekten Gebrauchs des Fertigpens geschult hat.
- Der Kromeya Fertigpen ist ein Fertigpen zur einmaligen Verwendung und ermöglicht die Verabreichung einer vollständigen Dosis von Adalimumab.
- Wenden Sie beim Injizieren immer die Technik an, die Ihnen Ihr Arzt gezeigt hat.
- Kinder unter 12 Jahren dürfen sich nicht selbst spritzen. Die Injektion muss von einem geschulten Erwachsenen durchgeführt werden.
- Bewahren Sie den Kromeya Fertigpen für Kinder unzugänglich auf.
- Berühren Sie mit Ihren Fingern **nicht** die Öffnung der Schutzvorrichtung.
- Verwenden Sie **keinen** Kromeya Fertigpen, der gefroren oder direktem Sonnenlicht ausgesetzt war.
- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Fragen oder Bedenken haben.

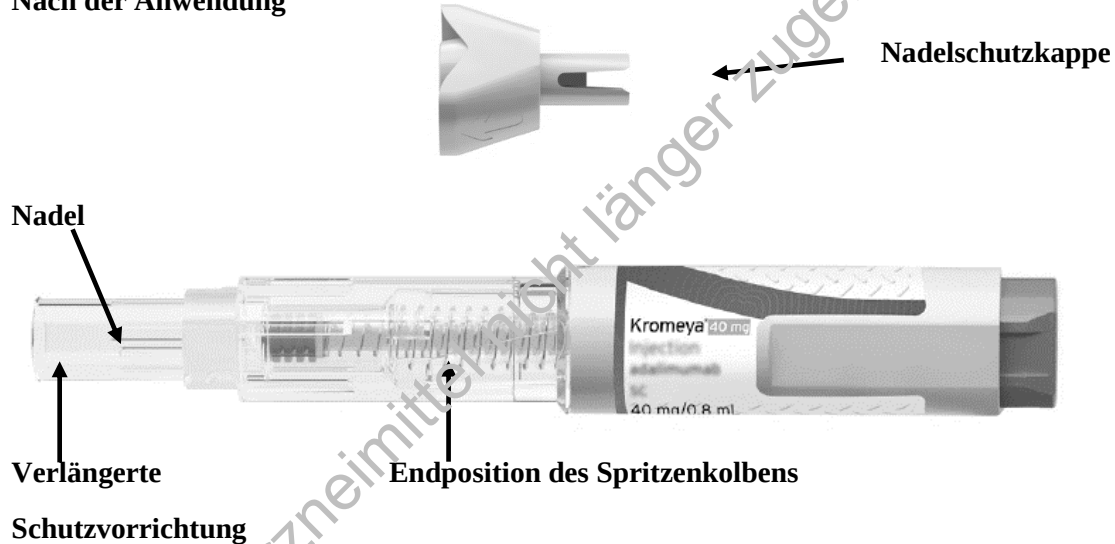
Informationen für die Aufbewahrung

- Bewahren Sie den Fertigpen in der Originalverpackung auf, um ihn vor Licht zu schützen.
- Bewahren Sie den Fertigpen im Kühlschrank zwischen 2 °C und 8 °C auf.
- Bei Bedarf, beispielsweise auf Reisen, kann ein einzelner Fertigpen bis zu 14 Tage bei Raumtemperatur aufbewahrt werden.

Machen Sie sich mit Ihrem Kromeja Fertigpen vertraut



Nach der Anwendung



Schritt 1

Bereiten Sie Ihre Injektion vor

Jede Packung Kromea Fertigpen enthält zwei oder sechs Fertigpens.

1.1 Bereiten Sie eine saubere, ebene Oberfläche, wie einen Tisch oder eine Arbeitsplatte, in einem gut beleuchteten Bereich vor.

1.2 Ebenfalls benötigen Sie (Abb. A):

- einen Alkoholtupfer (in der Packung enthalten),
- einen Baumwoll- oder Mulltupfer und
- einen Abfallbehälter für scharfe Gegenstände.

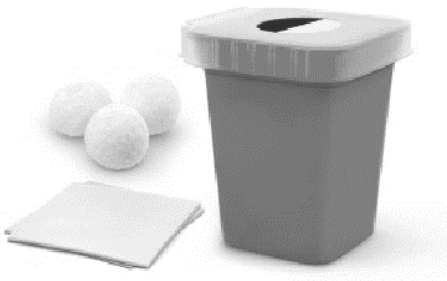


Abb. A

1.3 Nehmen Sie die Packung aus dem Kühlschrank (Abb. B).



Abb. B

1.4 Überprüfen Sie das Verfalldatum auf der Seite der Packung (Abb. C).



Abb. C

Warnung: Nicht nach Ablauf des Verfalldatums verwenden.

1.5 Nehmen Sie einen Fertigpen aus der Originalverpackung:

- umfassen Sie mit zwei Fingern den Etikettenbereich,
- ziehen Sie den Fertigpen gerade nach oben aus der Packung (Abb. D).

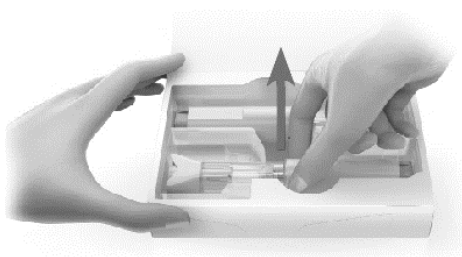


Abb. D

Legen Sie ihn auf eine saubere, ebene Oberfläche.

1.6 Legen Sie die verbleibenden Fertigpens in der Originalverpackung zurück in den Kühlschrank (Abb. E).

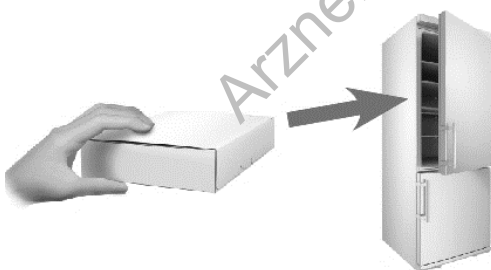


Abb. E

Lesen Sie unter "Informationen für die Aufbewahrung", wie Sie die nicht verwendeten Fertigpens aufbewahren.

1.7 Lassen Sie den Fertigpen für mindestens 30 Minuten bei Raumtemperatur liegen, damit sich das Arzneimittel aufwärmen kann (Abb. F).



Abb. F

Das Injizieren von kaltem Arzneimittel kann schmerzhaft sein (Abb. F).

Warnung: Erwärmen Sie den Fertigpen **nicht** auf irgendeine andere Weise, wie zum Beispiel in einer Mikrowelle, heißem Wasser oder direktem Sonnenlicht.

Warnung: Entfernen Sie **nicht** die Nadelschutzkappe, bis Sie bereit für die Injektion sind.

Schritt 2 Waschen Sie Ihre Hände

2.1 Waschen Sie Ihre Hände mit Seife und Wasser (Abb. G) und trocknen Sie sie gründlich ab.

Warnung: Handschuhe ersetzen nicht die Notwendigkeit, die Hände zu waschen.



Abb. G

Schritt 3 Überprüfen Sie den Fertigpen

3.1 Überprüfen Sie das durchsichtige Spritzengehäuse um sicherzustellen, dass:

- die Flüssigkeit klar und farblos ist und keine Partikel enthält (Abb. H).
- die Glasspritze keine Risse hat oder zerbrochen ist (Abb. H).

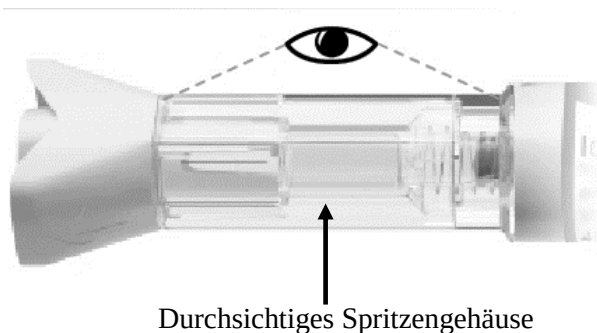


Abb. H

Warnung: Verwenden Sie den Fertigpen **nicht**, wenn die Flüssigkeit Partikel enthält oder trübe ist, oder wenn sie gefärbt ist oder Flocken enthält, oder wenn der Fertigpen irgendein Zeichen einer Beschädigung aufweist.

Sollte dies der Fall sein, entsorgen Sie den Fertigpen im Abfallbehälter für scharfe Gegenstände und wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

3.2 Überprüfen Sie das Etikett um sicherzustellen, dass:

- die Bezeichnung auf dem Fertigpen "Kromea" lautet (Abb. I).
- das Verfalldatum auf dem Fertigpen nicht abgelaufen ist (Abb. I).

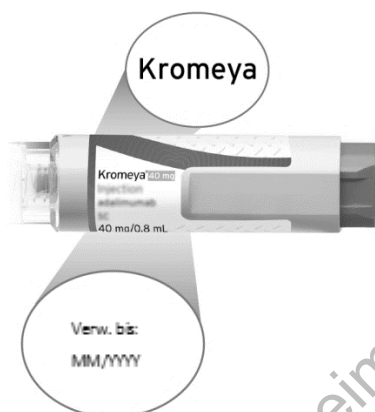


Abb. I

Warnung: Verwenden Sie den Fertigpen **nicht**, wenn die Bezeichnung auf dem Etikett nicht "Kromea" ist und/oder das Verfalldatum auf dem Etikett abgelaufen ist.

Sollte dies der Fall sein, entsorgen Sie den Fertigpen im Abfallbehälter für scharfe Gegenstände und wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Schritt 4 Wählen Sie die Injektionsstelle

4.1 Wählen Sie die Injektionsstelle (Abb. J) am:

- oberen Bereich der Oberschenkel.

- Bauch (injizieren Sie mindestens 5 cm vom Bauchnabel entfernt).

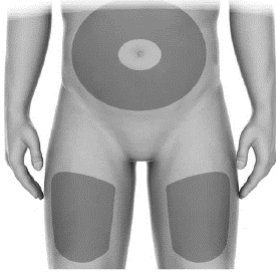


Abb. J

4.2 Wählen Sie jedes Mal eine andere Injektionsstelle (mindestens 2,5 cm von der vorherigen Injektionsstelle entfernt), um Rötungen, Reizungen oder andere Hautprobleme zu reduzieren.

Warnung: Injizieren Sie **nicht** in eine Körperstelle, die wund (schmerzempfindlich), verletzt, gerötet, verhärtet oder vernarbt ist, oder wo Sie Dehnungsstreifen haben.

Warnung: Wenn Sie Psoriasis haben, injizieren Sie **nicht** in Läsionen oder rote, dicke, erhabene oder schuppige Flecken.

Schritt 5

Reinigen Sie die Injektionsstelle

5.1 Wischen Sie die Haut Ihrer Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer ab, um sie zu reinigen (Abb. K).

Warnung: Pusten Sie **nicht** auf die Injektionsstelle oder berühren Sie sie **nicht** nach der Reinigung.

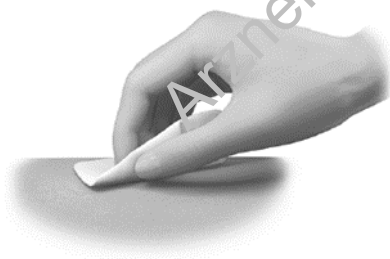


Abb. K

Schritt 6

Verabreichen Sie Ihre Injektion

6.1 Entfernen Sie die Nadelschutzkappe

- Halten Sie den Fertigpen aufrecht und ziehen Sie die Nadelschutzkappe gerade ab (Abb. L).

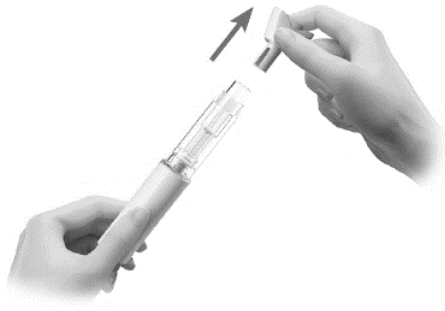


Abb. L

Möglicherweise sehen Sie Flüssigkeitstropfen an der Nadelspitze.

- Entsorgen Sie die Nadelschutzkappe.

Warnung: Drehen Sie die Schutzkappe **nicht**.

Warnung: Setzen Sie die Schutzkappe **nicht** wieder auf den Fertigpen.

6.2 Positionieren Sie den Fertigpen

- Halten Sie den Fertigpen so, dass Sie das durchsichtige Spritzengehäuse sehen können.
- Halten Sie Ihren Daumen über den gelben Injektionsknopf (nicht berühren) (Abb. M).



Abb. M

- Halten Sie den Fertigpen in einem 90°-Winkel auf Ihre Haut (Abb. N).

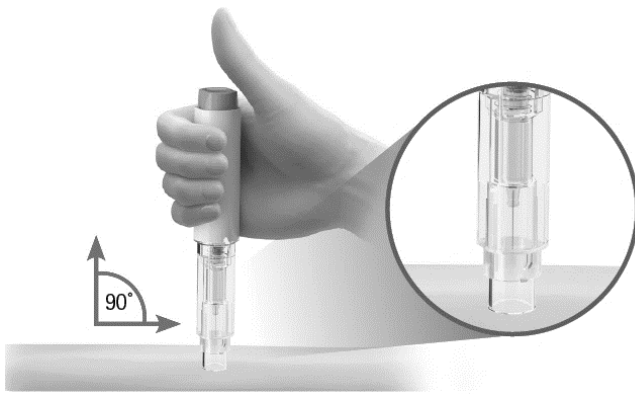


Abb. N

Vor der Injektion

- Halten Sie den Fertigpen fest gegen Ihre Haut gedrückt, bis die Schutzvorrichtung vollständig aufgedrückt ist. Dadurch wird der Injektionsknopf entsperrt (Abb. O).

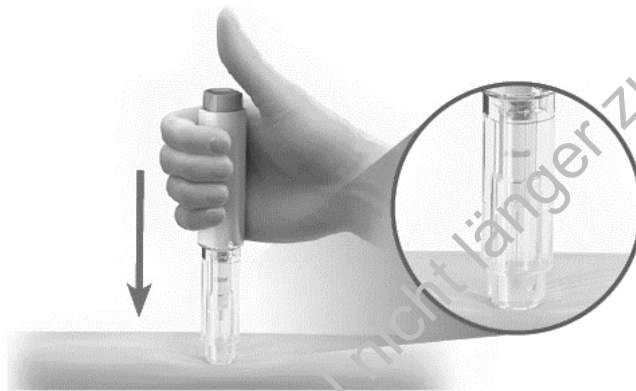


Abb. O

Vor der Injektion

6.3 Verabreichen Sie die Injektion

- Drücken Sie den Injektionsknopf (Abb. P). Sie werden ein lautes Klicken hören, das bedeutet, dass die Injektion begonnen hat.
- **HALTEN** Sie den Fertigpen weiterhin fest gedrückt.
- **BEOBACHTEN** Sie den Spritzenkolben, um sicherzustellen, dass er sich bis zum Boden bewegt (Abb. P).

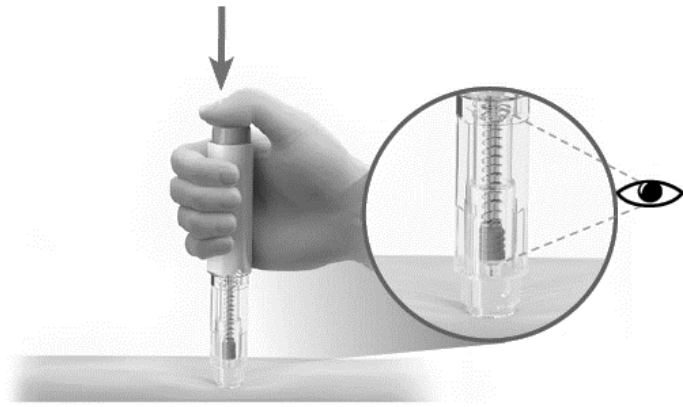


Abb. P

Nach der Injektion

Warnung: Entfernen Sie den Fertigpen **nicht** von der Haut, bis sich der Kolben vollständig nach unten bewegt hat und die gesamte Flüssigkeit injiziert wurde.

- Wenn sich der Spritzenkolben nach unten bewegt hat und sich nicht mehr bewegt, halten Sie den Fertigpen weiterhin 5 Sekunden fest auf der Haut.
- Ziehen Sie den Fertigpen aus der Haut (Abb. Q).

Die Schutzvorrichtung wird nach unten gleiten und einrasten, um Sie vor der Nadel zu schützen (Abb. Q).

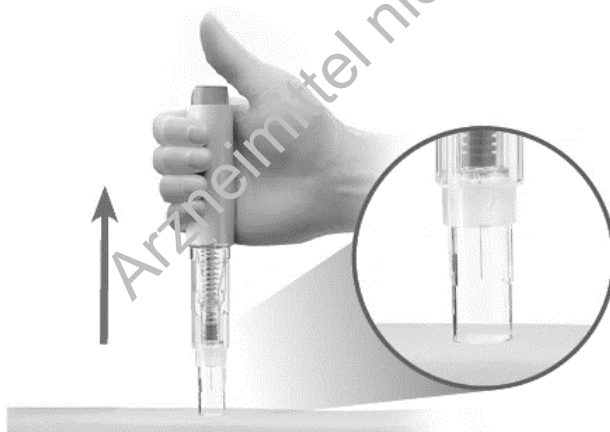


Abb. Q

Warnung: Benachrichtigen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie ein Problem haben.

6.4 Wenn sich Blut oder Flüssigkeit auf der Haut befindet, drücken Sie vorsichtig einen Baumwoll- oder Mulltupfer auf die Stelle (Abb. R).



Abb. R

Schritt 7

Entsorgen Sie Ihren Fertigpen

7.1 Entsorgen Sie sofort nach der Verwendung Ihren gebrauchten Fertigpen in einem Abfallbehälter für scharfe Gegenstände (Abb. S).



Abb. S

Warnung: Bewahren Sie Ihren Abfallbehälter für scharfe Gegenstände für Kinder unzugänglich auf.

Warnung: Entsorgen Sie den Fertigpen **nicht** in Ihrem Haushaltsabfall.

Wenn Sie keinen Abfallbehälter für scharfe Gegenstände haben, können Sie einen Haushaltsbehälter verwenden, der:

- aus strapazierfähigem Kunststoff besteht,
- mit einem eng anliegenden, durchstoßfesten Deckel verschlossen werden kann; um auszuschließen, dass scharfe Gegenstände heraustreten können.
- aufrecht steht und während des Gebrauchs stabil,
- auslaufsicher und
- ordnungsgemäß gekennzeichnet ist, um vor gefährlichen Abfällen im Behälter zu warnen.

7.2 Wenn Ihr Abfallbehälter für scharfe Gegenstände fast voll ist, befolgen Sie die lokalen Richtlinien für die richtige Entsorgung Ihres Abfallbehälters für scharfe Gegenstände.

Warnung: Benutzen Sie Ihren Abfallbehälter für scharfe Gegenstände **nicht** erneut.

Schritt 8

Notieren Sie Ihre Injektion

8.1 Um sich daran zu erinnern, wann und wo Sie Ihre nächste Injektion durchführen, sollten Sie Aufzeichnungen über Datum und Injektionsstellen Ihrer Injektionen führen (Abb. T).

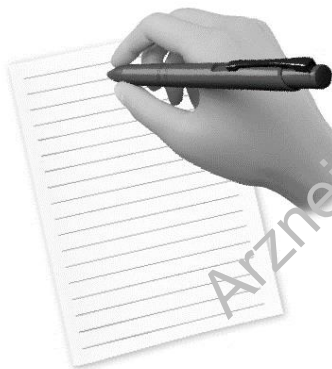


Abb. T

Gebrauchsinformation: Information für den Patienten

Kromeya 40 mg/0,8 ml Injektionslösung für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen Adalimumab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihr Kind mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnt, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Ihr Arzt wird Ihnen auch einen Patientenpass aushändigen, der wichtige Informationen zur Sicherheit enthält, die Sie vor und während der Behandlung Ihres Kindes mit Kromeya beachten sollten. Sie oder Ihr Kind sollten diesen Patientenpass während der Behandlung und für vier Monate nachdem Ihr Kind die letzte Kromeya-Injektion erhalten hat, mit sich führen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihrem Kind persönlich verschrieben. Gehen Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Ihr Kind.
- Wenn bei Ihrem Kind Nebenwirkungen auftreten, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Kromeya und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Kromeya bei Ihrem Kind beachten?
3. Wie ist Kromeya anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Kromeya aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
7. Gebrauchsanleitung

1. Was ist Kromeya und wofür wird es angewendet?

Kromeya enthält den Wirkstoff Adalimumab, ein Arzneimittel, das auf das körpereigene Immunsystem (Abwehrsystem) wirkt.

Kromeya ist für die Behandlung folgender entzündlicher Erkrankungen vorgesehen:

- polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis
- Enthesitis-assoziierte Arthritis
- Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen
- Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen
- Uveitis bei Kindern und Jugendlichen

Der Wirkstoff von Kromeya, Adalimumab, ist ein monoklonaler Antikörper. Monoklonale Antikörper sind Proteine (Eiweiße), die sich an ein bestimmtes Ziel im Körper anheften.

Das Ziel von Adalimumab ist ein anderes Eiweiß mit der Bezeichnung Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α). Bei den oben genannten Erkrankungen ist die Menge an TNF α erhöht. Kromeya heftet sich an TNF α , blockiert so dessen Wirkung und verringert dadurch die Entzündung bei diesen Erkrankungen.

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis und Enthesitis-assoziierte Arthritis

Die polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis und die Enthesitis-assoziierte Arthritis sind entzündliche Erkrankungen, die üblicherweise das erste Mal in der Kindheit auftreten.

Kromeya wird angewendet, um die polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis und die Enthesitis-assoziierte Arthritis zu behandeln. Ihrem Kind werden möglicherweise zunächst andere krankheitsmodifizierende Arzneimittel, wie zum Beispiel Methotrexat, verabreicht. Wenn diese Arzneimittel keine ausreichende Wirkung zeigen, erhält Ihr Kind Kromeya, um seine polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis oder Enthesitis-assoziierte Arthritis zu behandeln.

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Plaque-Psoriasis (Schuppenflechte mit klar abgegrenzten Hautstellen) ist eine entzündliche Hauterkrankung, die rote, schuppige, verkrustete Stellen auf der Haut verursacht, die mit silbrigen Schuppen bedeckt sind. Plaque-Psoriasis kann auch die Nägel befallen, sodass diese spröde werden, sich verdicken und sich vom Nagelbett abheben, was schmerzhaft sein kann. Es wird angenommen, dass die Schuppenflechte durch ein Problem mit dem körpereigenen Abwehrsystem verursacht wird. Dadurch kommt es zu einer vermehrten Produktion von Hautzellen.

Kromeya wird angewendet, um schwere Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen zwischen 4 und 17 Jahren zu behandeln, bei denen eine Behandlung durch das Auftragen von Arzneimitteln auf die Haut und Behandlungen mit UV-Licht nicht sehr gut gewirkt haben oder nicht geeignet sind.

Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen

Morbus Crohn ist eine entzündliche Erkrankung des Darms.

Kromeya wird angewendet zur Behandlung von Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 17 Jahren. Möglicherweise bekommt Ihr Kind zunächst andere Arzneimittel. Wenn diese Arzneimittel keine ausreichende Wirkung zeigen, erhält Ihr Kind Kromeya, um die Anzeichen seiner Erkrankung zu vermindern.

Uveitis bei Kindern und Jugendlichen

Die nicht infektiöse Uveitis ist eine entzündliche Erkrankung, die bestimmte Teile des Auges betrifft. Diese Entzündung kann dazu führen, dass man schlechter sieht und/oder dass man Schwebeteilchen sieht (schwarze Punkte oder Schlieren, die sich durch das Blickfeld bewegen). Kromeya wirkt, indem es die Entzündung verringert.

Kromeya wird angewendet zur Behandlung von Kindern ab 2 Jahren mit chronischer nicht infektiöser Uveitis mit einer Entzündung im vorderen Bereich des Auges.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Kromeya bei Ihrem Kind beachten?

Kromeya darf nicht angewendet werden

- wenn Ihr Kind allergisch gegenüber dem Wirkstoff Adalimumab oder einem der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels ist (aufgelistet in Abschnitt 6).
- wenn Ihr Kind an einer schweren Infektion, einschließlich Tuberkulose, Sepsis (Blutvergiftung) oder einer anderen opportunistischen Infektion (ungewöhnliche Infektionen, die mit einem geschwächten Immunsystem assoziiert sind) erkrankt ist. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihrem Kind Anzeichen von

Infektionen, z. B. Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit, Zahnprobleme, vorliegen (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

- wenn Ihr Kind an mäßiger bis schwerer Herzschwäche (Herzinsuffizienz) erkrankt ist. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Ihr Kind ernsthafte Herzbeschwerden hat oder hatte (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie vor der Anwendung von Kromeya mit dem Arzt Ihres Kindes oder dem Apotheker.

Allergische Reaktionen

- Sollten bei Ihrem Kind allergische Reaktionen auftreten mit Anzeichen wie Engegefühl in der Brust, pfeifende Atemgeräusche, Benommenheit/Schwindel, Schwellungen oder Hautausschlag, spritzen Sie Ihrem Kind kein weiteres Kromeya mehr und setzen Sie sich unverzüglich mit Ihrem Arzt in Verbindung, da diese Reaktionen in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein können.

Infektionen

- Wenn Ihr Kind an einer Infektion erkrankt ist, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit der Kromeya-Behandlung beginnen. Auch dann, wenn Ihr Kind die Infektion schon länger hat, oder die Infektion örtlich begrenzt ist (z. B. ein Unterschenkelgeschwür). Wenn Sie unsicher sind, fragen Sie Ihren Arzt.
- Während der Behandlung mit Kromeya kann Ihr Kind leichter an Infektionen erkranken. Das Risiko kann sich zusätzlich erhöhen, wenn die Lungenfunktion Ihres Kindes beeinträchtigt ist. Diese Infektionen können schwerer sein und umfassen Tuberkulose, Infektionen, die durch Viren, Pilze, Parasiten oder Bakterien oder andere ungewöhnliche infektiöse Organismen verursacht werden, sowie Sepsis (Blutvergiftung). Diese Infektionen können in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihrem Kind Krankheitszeichen wie Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit oder Zahnprobleme auftreten. Ihr Arzt kann ein kurzzeitiges Aussetzen der Kromeya-Behandlung empfehlen.

Tuberkulose (TB)

- Ihr Arzt wird Ihr Kind vor Beginn der Behandlung mit Kromeya auf Anzeichen und Krankheitserscheinungen einer Tuberkulose untersuchen, da bei mit Adalimumab behandelten Patienten von Tuberkulosefällen berichtet wurde. Zu dieser gründlichen Untersuchung gehören die Aufnahme einer umfassenden medizinischen Vorgeschichte und Tests (z. B. eine Röntgenaufnahme des Brustkorbs und ein Tuberkulintest). Die Durchführung und Ergebnisse dieser Tests sollten in dem Patientenpass Ihres Kindes dokumentiert werden. Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Ihr Kind jemals Tuberkulose hatte oder in engem Kontakt zu jemandem stand, der Tuberkulose hatte. Tuberkulose kann sich während der Behandlung entwickeln, sogar dann wenn Ihr Kind vorbeugend gegen Tuberkulose behandelt wurde. Sollten Anzeichen einer Tuberkulose (anhaltender Husten, Gewichtsverlust, Antriebslosigkeit, leichtes Fieber) oder einer anderen Infektion während oder nach der Behandlung auftreten, benachrichtigen Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.

Reiseinfektionen/wiederholt auftretende Infektionen

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Ihr Kind sich in Regionen aufgehalten hat oder in Regionen gereist ist, in denen Pilzinfektionen häufig vorkommen (z. B. Histoplasmose, Kokzidioidomykose oder Blastomykose).
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Ihr Kind in der Vergangenheit Infektionen gehabt hat, die immer wieder aufgetreten sind, oder wenn Ihr Kind andere Krankheiten gehabt hat, die das Risiko einer Infektion erhöhen.

Hepatitis B

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Ihr Kind Träger des Hepatitis-B-Virus (HBV) ist, wenn es eine aktive HBV-Infektion hat oder wenn es ein erhöhtes Risiko für eine HBV-Infektion aufweist. Der Arzt Ihres Kindes sollte es auf HBV untersuchen. Adalimumab kann zu einem erneuten Ausbruch einer HBV-Infektion bei Personen führen, die dieses Virus tragen. In einigen seltenen Fällen, besonders bei der zusätzlichen Anwendung weiterer Arzneimittel, die das körpereigene Abwehrsystem unterdrücken, kann der erneute Ausbruch einer HBV-Infektion lebensbedrohend sein.

Anzeichen für Infektionen

- Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihrem Kind Anzeichen von Infektionen wie Fieber, Wunden, Antriebslosigkeit oder Zahnprobleme auftreten.

Operationen oder Zahnbehandlungen

- Informieren Sie bitte Ihren Arzt vor einer Operation oder einer Zahnbehandlung Ihres Kindes über dessen Behandlung mit Kromeya. Ihr Arzt kann ein kurzzeitiges Aussetzen der Behandlung mit Kromeya empfehlen.

Demyelinisierende Erkrankungen

- Wenn Ihr Kind eine demyelinisierende Erkrankung (eine Erkrankung, die die Schicht um die Nervenzellen schädigt, z. B. multiple Sklerose) hat oder entwickelt, wird Ihr Arzt entscheiden, ob Ihr Kind Kromeya erhalten bzw. weiter anwenden sollte. Informieren Sie bitte umgehend Ihren Arzt, wenn es bei Ihrem Kind zu Anzeichen wie verändertem Sehvermögen oder Kraftlosigkeit in den Armen oder Beinen kommt oder wenn sich Körperteile taub oder kribbelig anfühlen.

Impfungen

- Gewisse Impfstoffe enthalten lebende, aber abgeschwächte Formen von krankheitserregenden Bakterien oder Viren und sollten während der Behandlung mit Kromeya nicht verwendet werden, da sie Infektionen verursachen können. Bitte besprechen Sie jede Impfung Ihres Kindes vorher mit Ihrem Arzt. Bei Kindern und Jugendlichen wird empfohlen, dass diese nach Möglichkeit vor Behandlungsbeginn mit Kromeya alle im Rahmen der aktuellen Richtlinien für ihr Alter festgelegten Impfungen erhalten haben sollten. Wenn Sie Kromeya während der Schwangerschaft erhalten haben, hat Ihr Säugling eventuell ein erhöhtes Risiko ungefähr während der ersten 5 Monate nach der letzten Kromeya-Dosis, die Sie während der Schwangerschaft erhalten haben, eine Infektion zu bekommen. Es ist wichtig, dass Sie den Ärzten des Kindes und anderem Fachpersonal im Gesundheitswesen mitteilen, dass Sie Kromeya während der Schwangerschaft angewendet haben, sodass diese darüber entscheiden können, ob Ihr Säugling eine Impfung erhalten sollte.

Herzschwäche

- Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt darüber informieren, wenn Ihr Kind schwerwiegende Herzprobleme hat oder gehabt hat. Wenn Ihr Kind eine leichte Herzschwäche (Herzinsuffizienz) hat und mit Kromeya behandelt wird, muss seine Herzproblematik sorgfältig durch seinen Arzt überwacht werden. Wenn Ihr Kind neue oder sich verschlechternde Krankheitszeichen einer Herzschwäche (z. B. Kurzatmigkeit oder Anschwellen der Füße) entwickelt, müssen Sie sich sofort mit Ihrem Arzt in Verbindung setzen. Ihr Arzt wird dann entscheiden, ob Ihr Kind Kromeya weiterhin erhalten sollte.

Fieber, blaue Flecken, Blutungen, blasses Aussehen

- Bei einigen Patienten kann die körpereigene Produktion von Blutzellen, die den Körper Ihres Kindes bei der Bekämpfung von Infektionen oder beim Stoppen von Blutungen unterstützen, vermindert sein. Wenn Ihr Kind anhaltendes Fieber bekommt, sehr leicht blaue Flecke entwickelt oder blutet oder sehr blass aussieht, benachrichtigen Sie umgehend Ihren Arzt. Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden, die Behandlung zu beenden.

Krebs

- Es gab sehr selten Fälle bestimmter Krebsarten bei Kindern und Erwachsenen, die Adalimumab oder andere TNF α -Hemmer erhielten. Patienten mit schwereren Verlaufsformen der rheumatoiden Arthritis und langfristig bestehender Erkrankung können ein im Vergleich zum Durchschnitt erhöhtes Risiko aufweisen, an einem Lymphom und einer Leukämie (Krebsformen, die die Blutzellen und das Knochenmark betreffen) zu erkranken. Wenn Ihr Kind Kromeya anwendet, kann sich sein Risiko, Lymphome, Leukämie oder andere Krebsformen zu entwickeln, möglicherweise erhöhen. In seltenen Fällen wurde bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, eine besondere und schwere Form des Lymphoms beobachtet. Einige dieser Patienten wurden gleichzeitig mit dem Wirkstoff Azathioprin oder Mercaptopurin behandelt. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Ihr Kind Azathioprin oder Mercaptopurin zusammen mit Kromeya einnimmt. Darüber hinaus wurden bei Patienten unter Adalimumab-Therapie Fälle mit Hauttumoren, die keine Melanome waren, beobachtet. Falls während oder nach der Behandlung neue Hautveränderungen auftreten oder sich das Aussehen bereits bestehender Hautverletzungen verändert, informieren Sie bitte Ihren Arzt.
- Bei Patienten mit einer besonderen Art von Lungenerkrankung, der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), sind unter Behandlung mit einem anderen TNF α -Hemmer Krebsarten aufgetreten, die keine Lymphome waren. Wenn Ihr Kind COPD hat oder stark raucht, sollten Sie mit Ihrem Arzt besprechen, ob die Behandlung mit einem TNF α -Hemmer für Ihr Kind geeignet ist.
- In seltenen Fällen kann die Behandlung mit Kromeya ein lupusähnliches Syndrom auslösen. Kontaktieren Sie Ihren Arzt, falls Krankheitszeichen wie ein anhaltender, nicht erklärbarer Hautausschlag, Fieber, Gelenkschmerzen oder Müdigkeit auftreten.

Anwendung von Kromeya zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie den Arzt Ihres Kindes oder den Apotheker, wenn Ihr Kind andere Arzneimittel einnimmt, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen hat oder die Einnahme anderer Arzneimittel beabsichtigt wird.

Kromeya kann zusammen mit Methotrexat oder bestimmten krankheitsmodifizierenden

Antirheumatika (Sulfasalazin, Hydroxychloroquin, Leflunomid und injizierbare Goldzubereitungen) und mit Kortikosteroiden oder Schmerzmitteln, einschließlich nicht-steroidaler entzündungshemmender Antirheumatika (NSAR), verwendet werden.

Ihr Kind darf Kromeya nicht zusammen mit Arzneimitteln verwenden, die als Wirkstoffe Anakinra oder Abatacept enthalten, da ein erhöhtes Risiko einer schwerwiegenden Infektion besteht. Die Kombination von Adalimumab sowie anderer TNF-Antagonisten mit Anakinra oder Abatacept wird aufgrund des potenziell erhöhten Risikos für Infektionen, einschließlich schwerwiegender Infektionen, und andere potenzielle pharmakologische Wechselwirkungen nicht empfohlen. Sollten Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie vermuten, dass Ihr Kind schwanger sein könnte oder beabsichtigt, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker vor der Anwendung dieses Arzneimittels um Rat.

Ihr Kind sollte eine geeignete Verhütungsmethode in Erwägung ziehen, um nicht schwanger zu werden, und bis mindestens 5 Monate nach der letzten Kromeya-Injektion verhüten.

Kromeya sollte während einer Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies erforderlich ist.

Laut einer Studie mit Schwangeren bestand bei Kindern von Müttern, die während der Schwangerschaft mit Adalimumab behandelt wurden, kein höheres Risiko für Geburtsfehler als bei Kindern von Müttern mit der gleichen Erkrankung, die nicht mit Adalimumab behandelt wurden.

Kromeya kann während der Stillzeit angewendet werden.

Wenn Ihr Kind Kromeya während seiner Schwangerschaft erhalten hat, hat der Säugling Ihres Kindes eventuell ein erhöhtes Risiko, eine Infektion zu bekommen.

Es ist wichtig, dass Sie den Ärzten des Säuglings und anderem Fachpersonal im Gesundheitswesen mitteilen, dass Ihr Kind Kromeya während der Schwangerschaft angewendet hat, bevor der Säugling eine Impfung bekommt (weitere Informationen siehe im Abschnitt zu Impfungen).

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Kromeya kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen haben. Bei der Anwendung von Kromeya kann das Sehvermögen beeinträchtigt sein und es kann das Gefühl auftreten, dass sich der Raum dreht (Schwindel).

Kromeya enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,8 ml Dosis, das heißt, dass es nahezu „natriumfrei“ ist.

3. Wie ist Kromeya anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit dem Arzt oder Apotheker Ihres Kindes an. Fragen Sie bei dem Arzt Ihres Kindes oder dem Apotheker nach, wenn Sie

sich nicht sicher sind oder Fragen haben. Ihr Arzt kann Kromeya in einer anderen Stärke verschreiben, wenn Ihr Kind eine andere Dosierung benötigt.

Kromeya wird unter die Haut gespritzt (subkutane Anwendung). Für die Anwendung stehen auch eine 40 mg Fertigspritze und ein 40 mg Fertigpen zur Verfügung.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die empfohlenen Dosen von Kromeya in den genehmigten Anwendungen.

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis		
Alter oder Körpergewicht	Wie und wie oft ist Kromeya anzuwenden	Hinweise
Kinder ab 2 Jahren, Jugendliche und Erwachsene mit einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr	40 mg alle zwei Wochen	Keine
Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Körpergewicht zwischen 10 kg und unter 30 kg	20 mg alle zwei Wochen	Keine

Enthesitis-assoziierte Arthritis		
Alter oder Körpergewicht	Wie und wie oft ist Kromeya anzuwenden	Hinweise
Kinder ab 6 Jahren, Jugendliche und Erwachsene mit einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr	40 mg alle zwei Wochen	Keine
Kinder ab 6 Jahren und Jugendliche mit einem Körpergewicht zwischen 15 kg und unter 30 kg	20 mg alle zwei Wochen	Keine

Plaque-Psoriasis bei Kindern		
Alter oder Körpergewicht	Wie und wie oft ist Kromeya anzuwenden?	Hinweise
Kinder und Jugendliche von 4 bis 17 Jahren und Körpergewicht von 30 kg oder mehr	Anfangsdosis von 40 mg gefolgt von 40 mg eine Woche später. Danach werden üblicherweise 40 mg jede zweite Woche verabreicht.	Keine
Kinder und Jugendliche zwischen 4 und 17 Jahren und einem Körpergewicht zwischen 15 kg und unter 30 kg	Anfangsdosis von 20 mg gefolgt von 20 mg eine Woche später. Danach werden üblicherweise 20 mg jede zweite Woche verabreicht.	Keine

Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen		
Alter oder Körpergewicht	Wie und wie oft ist Kromeya anzuwenden?	Hinweise

Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren, mit einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr	Die Anfangsdosis beträgt 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag), gefolgt von 40 mg zwei Wochen später. Wenn ein schnelleres Eintreten der Wirkung erforderlich ist, kann der Arzt Ihres Kindes eine Anfangsdosis von 160 mg (als vier Injektionen von 40 mg an einem Tag oder als zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) verschreiben, gefolgt von 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag) zwei Wochen später. Danach beträgt die übliche Dosis 40 mg jede zweite Woche.	Wenn durch diese Dosis kein ausreichendes Ansprechen erreicht wird, kann der Arzt Ihres Kindes die Dosishäufigkeit auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen.
Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren und einem Körpergewicht unter 40 kg	Die Anfangsdosis beträgt 40 mg gefolgt von 20 mg zwei Wochen später. Wenn ein schnelleres Eintreten der Wirkung erforderlich ist, kann der Arzt eine Anfangsdosis von 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag) verschreiben, gefolgt von 40 mg zwei Wochen später. Danach beträgt die übliche Dosis 20 mg jede zweite Woche.	Wenn durch diese Dosis kein ausreichendes Ansprechen erreicht wird, kann der Arzt Ihres Kindes die Dosishäufigkeit auf 20 mg jede Woche erhöhen.

Uveitis bei Kindern und Jugendlichen		
Alter oder Körpergewicht	Wie und wie oft ist Kromeya anzuwenden	Notes
Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Körpergewicht unter 30 kg	20 mg alle zwei Wochen	Der Arzt Ihres Kindes kann auch eine Anfangsdosis von 40 mg verschreiben, die eine Woche vor Beginn der üblichen Dosis verabreicht werden. Es wird empfohlen, Kromeya gemeinsam mit Methotrexat anzuwenden.
Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem	40 mg alle zwei Wochen	Der Arzt Ihres Kindes kann auch eine Anfangsdosis von

Körpergewicht von 30 kg oder mehr		80 mg verschreiben, die eine Woche vor Beginn der üblichen Dosis verabreicht werden. Es wird empfohlen, Kromeya gemeinsam mit Methotrexat anzuwenden.
-----------------------------------	--	--

Art der Anwendung

Kromeya wird unter die Haut gespritzt (subkutane Injektion).

Eine genaue Anleitung wie Kromeya gespritzt wird, finden Sie in Abschnitt 7 ‚Gebrauchsanleitung‘.

Wenn Sie eine größere Menge von Kromeya injiziert haben als vom Arzt verordnet

Wenn Sie Ihrem Kind versehentlich mehr Kromeya-Flüssigkeit injiziert haben als vorgegeben oder wenn Sie Kromeya häufiger gespritzt haben als der Arzt Ihres Kindes verordnet hat, informieren Sie den Arzt Ihres Kindes darüber, dass mehr Kromeya angewendet wurde als nötig. Nehmen Sie immer die Faltschachtel oder die Durchstechflasche des Arzneimittels mit, auch wenn sie leer ist.

Wenn Sie eine geringere Menge von Kromeya injiziert haben als vom Arzt verordnet

Wenn Sie versehentlich weniger Kromeya-Flüssigkeit injiziert haben als vorgegeben oder wenn Sie Kromeya weniger oft gespritzt haben, als Ihnen von dem Arzt oder Apotheker Ihres Kindes vorgegeben wurde, setzen Sie sich mit dem Arzt oder Apotheker Ihres Kindes in Verbindung und erklären Sie ihm, dass Ihr Kind weniger Kromeya erhalten hat als verordnet. Nehmen Sie immer die Faltschachtel oder die Durchstechflasche des Arzneimittels mit, auch wenn sie leer ist.

Wenn Sie die Injektion von Kromeya vergessen haben

Wenn Sie einmal bei Ihrem Kind eine Kromeya-Injektion vergessen haben, sollten Sie die nächste Kromeya-Dosis spritzen, sobald Ihnen dies auffällt. Spritzen Sie die darauffolgende Dosis Ihres Kindes an dem ursprünglich vorgesehenen Tag, wie Sie es getan hätten, wenn Sie die Injektion nicht vergessen hätten.

Wenn Ihr Kind die Anwendung von Kromeya abbricht

Die Entscheidung, die Anwendung von Kromeya abubrechen, müssen Sie mit dem Arzt Ihres Kindes besprechen. Die Anzeichen der Erkrankung Ihres Kindes können nach Abbruch der Behandlung zurückkehren.

Sollten Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie den Arzt Ihres Kindes oder den Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die meisten Nebenwirkungen sind leicht bis mäßig ausgeprägt. Einige können jedoch auch schwerwiegend sein und müssen behandelt werden. Nebenwirkungen können noch bis vier Monate oder später nach der letzten Injektion von Kromeya auftreten.

Konsultieren Sie unverzüglich einen Arzt, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen für allergische Reaktionen oder Herzinsuffizienz bemerken:

- Starker Hautausschlag, Nesselsucht
- Schwellung im Gesicht, an Händen oder Füßen
- Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken
- Kurzatmigkeit bei körperlicher Aktivität oder im Liegen oder Schwellung der Füße

Benachrichtigen Sie so bald wie möglich Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken:

- Anzeichen und Krankheitszeichen einer Infektion wie Fieber, Krankheitsgefühl, Wunden, Zahnprobleme, Brennen beim Wasserlassen, Gefühl der Schwäche oder Müdigkeit oder Husten
- Anzeichen für Nervenprobleme wie zum Beispiel Kribbeln, Taubheitsgefühl, Doppelsehen oder Schwäche in Armen oder Beinen
- Anzeichen für Hautkrebs wie zum Beispiel eine Beule oder offene Stellen, die nicht abheilen
- Anzeichen und Krankheitserscheinungen, die auf eine mögliche Erkrankung des blutbildenden Systems hinweisen, wie anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blutungen, Blässe

Die nachfolgend aufgelisteten Nebenwirkungen wurden mit Adalimumab beobachtet:

Sehr häufig (kann mehr als 1 Person von 10 Personen betreffen)

- Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Schmerz, Schwellung, Rötung oder Juckreiz)
- Infektionen der Atemwege (einschließlich Erkältung, Fließschnupfen, Infektion der Nasennebenhöhlen, Lungenentzündung)
- Kopfschmerzen
- Schmerzen im Bauchraum
- Übelkeit und Erbrechen
- Hautausschlag
- Muskelschmerzen

Häufig (kann bis zu 1 Person von 10 Personen betreffen)

- Schwere Infektionen (einschließlich Blutvergiftung und Virusgrippe)
- Darminfektionen (einschließlich Magen-Darm-Grippe)
- Infektionen der Haut (einschließlich Entzündung des Unterhautzellgewebes und Gürtelrose)
- Infektionen des Ohres
- Infektionen des Mundes (einschließlich Zahninfektionen und Fieberbläschen)
- Infektionen der Fortpflanzungsorgane
- Harnwegsinfektion
- Pilzinfektionen
- Gelenkinfektionen
- Gutartige Tumore
- Hautkrebs
- Allergische Reaktionen (einschließlich durch Jahreszeiten bedingte Allergie)
- Flüssigkeitsverlust (Dehydratation)
- Stimmungsschwankungen (einschließlich Depression)
- Angstgefühl
- Schlafstörungen
- Empfindungsstörungen (einschließlich Kribbeln, Prickeln oder Taubheitsgefühl)
- Migräne
- Anzeichen einer Nervenwurzelkompression (einschließlich Schmerzen im unteren Rückenbereich und in den Beinen)
- Sehstörungen

- Augenentzündung
- Entzündung des Augenlides und Anschwellen des Auges
- Schwindel (das Gefühl, dass der Raum sich dreht)
- Herzrasen
- Hoher Blutdruck
- Hitzegefühl
- Blutergüsse (feste Schwellungen mit geronnenem Blut)
- Husten
- Asthma
- Kurzatmigkeit
- Magen-Darm-Blutungen
- Verdauungsstörung (Magenverstimmung, Blähungen, Sodbrennen)
- Saures Aufstoßen
- Sicca-Syndrom (einschließlich trockener Augen und trockenem Mund)
- Juckreiz
- Juckender Hautausschlag
- Blaue Flecken
- Entzündung der Haut (wie z. B. Ekzeme)
- Brüchige Finger- und Fußnägel
- Vermehrtes Schwitzen
- Haarausfall
- Neuer Ausbruch oder Verschlechterung von Schuppenflechte (Psoriasis)
- Muskelkrämpfe
- Blut im Urin
- Nierenprobleme
- Schmerzen im Brustraum
- Ödeme (Flüssigkeitsansammlungen, die Schwellungen des betroffenen Gewebes zur Folge haben)
- Fieber
- Verringerung der Blutplättchen, dadurch erhöhtes Risiko für Blutungen oder blaue Flecken
- Verzögerte Wundheilung

Gelegentlich (kann bis zu 1 Person von 100 Personen betreffen)

- Ungewöhnliche Infektionen (die Tuberkulose und andere Infektionen einschließen), die auftreten, wenn die Widerstandskraft gegenüber Krankheiten vermindert ist
- Neurologische Infekte (einschließlich viraler Hirnhautentzündung)
- Augeninfektionen
- Bakterielle Infektionen
- Entzündung und Infektion des Dickdarms (Divertikulitis)
- Krebs, einschließlich Krebs, der das Lymphsystem betrifft (Lymphom) und Melanome (eine Art von Hautkrebs)
- Immunstörungen, welche die Lunge, Haut und Lymphknoten betreffen können (kommen am häufigsten in Form einer als Sarkoidose bezeichneten Erkrankung vor)
- Vaskulitis (Entzündung der Blutgefäße)
- Zittern (Tremor)
- Neuropathie (Nervenschädigungen)
- Schlaganfall
- Doppeltsehen
- Hörverlust, Ohrensausen
- Unregelmäßiger Herzschlag, wie z. B. übersprungene Schläge
- Herzprobleme, die zu Kurzatmigkeit und Anschwellen der Fußknöchel führen können
- Herzinfarkt
- Eine Ausbuchtung in der Wand einer Hauptarterie, Entzündung und Blutgerinnsel in einer Vene, Verstopfung eines Blutgefäßes

- Lungenerkrankungen, die sich in Kurzatmigkeit äußern (einschließlich Entzündung)
- Lungenembolie (Verschluss in einer Lungenarterie)
- Nicht normale Ansammlung von Flüssigkeit in der Umgebung der Lunge (Pleuraerguss)
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse, die starke Schmerzen im Bauchraum und Rücken verursacht
- Schluckstörungen
- Gesichtsschwellung (Ödem)
- Gallenblasenentzündung, Gallensteine
- Fettleber (Ablagerung von Fett in den Leberzellen)
- Nächtliches Schwitzen
- Narbenbildung
- Abnormaler Muskelabbau
- Systemischer Lupus erythematodes (eine Immunerkrankung mit Entzündung von Haut, Herz, Lunge, Gelenken und anderen Organsystemen)
- Schlafstörungen
- Impotenz
- Entzündungen

Selten (kann bis zu 1 Person von 1.000 Personen betreffen)

- Leukämie (Krebs, der das Blut und das Knochenmark betrifft)
- Schwere allergische Reaktionen mit Schock
- Multiple Sklerose
- Nervenerkrankungen (z. B. Entzündung des Sehnervs für das Auge und Guillain-Barré-Syndrom, eine Erkrankung, die zu Muskelschwäche, gestörten Sinnesempfindungen, Kribbeln in Armen und Oberkörper führen kann)
- Herzstillstand
- Lungenfibrose (Narbenbildung in der Lunge)
- Darmwanddurchbruch (Loch in der Darmwand)
- Hepatitis (Entzündung der Leber)
- Erneuter Ausbruch einer Hepatitis-B-Infektion
- Entzündung der Leber, die durch das körpereigene Abwehrsystem ausgelöst wird (Autoimmunhepatitis)
- Entzündung der Blutgefäße der Haut (kutane Vaskulitis)
- Stevens-Johnson-Syndrom (lebensbedrohliche Reaktion mit grippeähnlichen Krankheitszeichen und blasenbildendem Hautausschlag)
- Gesichtsschwellung (Ödem) in Verbindung mit allergischen Reaktionen
- Entzündlicher Hautausschlag (Erythema multiforme)
- Lupusähnliches Syndrom
- Angioödem (lokalisierte Schwellung der Haut)
- Lichenoide Hautreaktion (juckender, rötlicher bis violetter Hautausschlag)

Nicht bekannt (die Häufigkeit kann von den verfügbaren Daten nicht abgeleitet werden)

- Hepatosplenaes T-Zell-Lymphom (ein selten auftretender Blutkrebs, der oft tödlich ist)
- Merkelzellkarzinom (eine Art von Hautkrebs)
- Leberversagen
- Verschlechterung einer sogenannten Dermatomyositis (tritt als Hautausschlag in Verbindung mit Muskelschwäche in Erscheinung)

Mit Adalimumab wurden einige Nebenwirkungen beobachtet, die keine Anzeichen haben und nur durch Bluttests erkannt werden können. Dazu gehören:

Sehr häufig (kann mehr als 1 Person von 10 Personen betreffen)

- Verringerte Anzahl weißer Blutkörperchen
- Verringerte Anzahl roter Blutkörperchen
- Erhöhte Blutfettwerte

- Erhöhte Werte für Leberenzyme

Häufig (kann bis zu 1 Person von 10 Personen betreffen)

- Erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen
- Verringerte Anzahl von Blutplättchen
- Erhöhte Harnsäurewerte
- Abnormale Blutwerte für Natrium
- Niedrige Blutwerte für Kalzium
- Niedrige Blutwerte für Phosphat
- Hohe Blutzuckerwerte
- Hohe Blutwerte für Lactatdehydrogenase
- Nachweis von Autoantikörpern im Blut
- Hypokaliämie (Kaliummangel im Blut)

Gelegentlich (kann bis zu 1 Person von 100 Personen betreffen)

- Erhöhte Bilirubin-Konzentration im Blut (Leberwerte)

Selten (kann bis zu 1 Person von 1.000 Personen betreffen)

- Verringerte Anzahl weißer und roter Blutkörperchen und geringe Zahl an Blutplättchen

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie bei Ihrem Kind Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an den Arzt Ihres Kindes oder den Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Kromeya aufzubewahren?

Für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nicht mehr nach Ablauf des auf Etikett/Faltschachtel angegebenen Verfalldatums verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche in der Faltschachtel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Alternative Lagerung:

Wenn erforderlich (zum Beispiel, wenn Sie verreisen), darf Kromeya auch bis zu 14 Tage lang bei Raumtemperatur aufbewahrt werden (nicht über 25 °C und vor Licht geschützt). Sobald Sie die Durchstechflasche erst einmal aus dem Kühlschrank genommen haben, um sie bei Raumtemperatur zu lagern, **müssen Sie sie innerhalb dieser 14 Tage verbrauchen oder wegwerfen**, auch wenn Sie sie später in den Kühlschrank zurücklegen.

Sie sollten sich das Datum notieren, an dem Sie die Durchstechflasche das erste Mal aus dem Kühlschrank nehmen. Auch sollten Sie sich das Datum notieren, zu dem Sie die Durchstechflasche wegwerfen müssen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Kromea enthält

- Der Wirkstoff ist: Adalimumab. Die einzelnen Durchstechflaschen enthalten 40 mg Adalimumab in 0,8 ml Lösung.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Dinatriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Mannitol, Natriumchlorid, Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Polysorbat 80, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Kromea aussieht und Inhalt der Packung

Kromea 40 mg Injektionslösung (zur Injektion) für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen wird als sterile Lösung mit 40 mg Adalimumab in 0,8 ml Lösung geliefert.

Kromea 40 mg/0,8 ml Injektionslösung für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen wird in einer Durchstechflasche aus Glas bereitgestellt. Jede Packung enthält 1 Durchstechflasche (0,8 ml sterile Lösung), 1 sterile Injektionsspritze, 1 sterile Nadel, 1 Adapter für Durchstechflaschen und 2 Alkoholtupfer.

Kromea ist als Durchstechflasche, Fertigspritze und als Fertigpen erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz
Österreich

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italien

Z.Nr.: EU/1/19/1357/001

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur verfügbar: <http://www.ema.europa.eu>

7. Gebrauchsanleitung

Stellen Sie sicher, dass Sie diese Gebrauchsanleitung lesen, verstehen und befolgen, bevor Sie die Kromeya-Injektion durchführen. Ihr Arzt sollte Ihnen vor der ersten Anwendung zeigen, wie das Kromeya Kit mit Durchstechflasche richtig vorbereitet und injiziert wird. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Fragen haben.

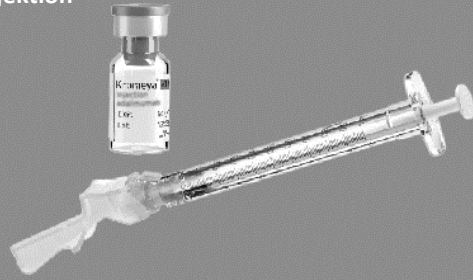
Arzneimittel nicht länger zugelassen

7. Gebrauchsanleitung

Kromeya[®] Vial Kit

Bestandteile zur einmaligen Verwendung und
Durchstechflasche mit Arzneimittel (Adalimumab) zur
subkutanen Injektion

40 mg/0,8 ml



Hinweis: Bilder nur zur Veranschaulichung.

Lesen Sie diese Anleitung vollständig und sorgfältig durch, bevor Sie Ihr Kromeya Kit mit Durchstechflasche verwenden.

Wichtige Informationen

- Verwenden Sie das Kromeya Kit mit Durchstechflasche nur, wenn Ihr Arzt Sie hinsichtlich des korrekten Gebrauchs geschult hat.
- Kromeya Kit mit Durchstechflasche ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.
- Kinder dürfen sich nicht selbst spritzen und die Injektion muss von einem geschulten Erwachsenen durchgeführt werden.
- Bewahren Sie alle Bestandteile des Kromeya Kit mit Durchstechflasche und den Abfallbehälter für scharfe Gegenstände für Kinder unzugänglich auf.
- Schütteln Sie **nicht** die Spritze oder die Durchstechflasche. Schütteln kann zu Beschädigungen führen.
- Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie Fragen haben oder Unterstützung benötigen.

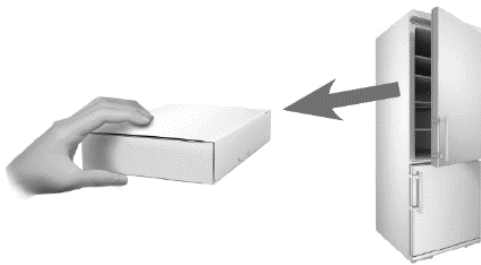
Informationen für die Aufbewahrung

- Bewahren Sie das Kromeya Kit mit Durchstechflasche in der Originalverpackung auf, um es vor Licht zu schützen.
- Bewahren Sie das Kromeya Kit mit Durchstechflasche im Kühlschrank zwischen 2 °C und 8 °C auf.
- Bei Bedarf, beispielsweise auf Reisen, kann das Kromeya Kit mit Durchstechflasche bis zu 14 Tage bei Raumtemperatur aufbewahrt werden.

Schritt 1

Stellen Sie das Zubehör bereit und überprüfen Sie es auf Beschädigungen

1.1 Nehmen Sie das Kromea Kit mit Durchstechflasche aus dem Kühlschrank.



1.2 Lassen Sie das Kit für mindestens 30 Minuten bei Raumtemperatur stehen, damit sich das Arzneimittel aufwärmen kann.

Das Injizieren von kaltem Arzneimittel kann schmerzhaft sein.



Warnung: Erwärmen Sie das Kit **nicht** auf irgendeine andere Weise, wie zum Beispiel in einer Mikrowelle, mit heißem Wasser oder direktem Sonnenlicht

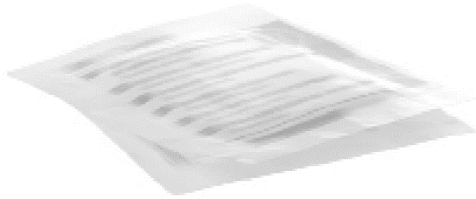
1.3 Öffnen Sie das Kit, entnehmen Sie alle Komponenten und legen Sie sie auf eine saubere, trockene, ebene Oberfläche. Überprüfen Sie die Bestandteile, um sicherzustellen, dass die Verpackung und der Inhalt nicht beschädigt sind.



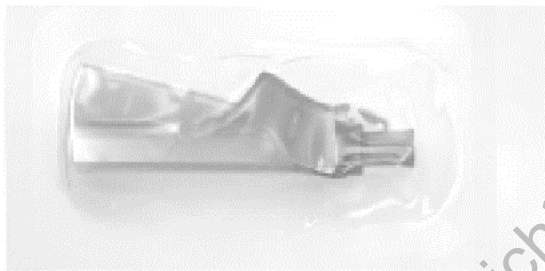
Durchstechflasche



Durchstechflaschen-Adapter



Alkoholtupfer



Nadel



Spritze

Warnung: Bei Beschädigung **nicht** verwenden.

1.4 Sie benötigen auch folgendes Zubehör, das nicht im Kit enthalten ist:

- einen sauberen Baumwoll- oder Mulltupfer und
- einen Abfallbehälter für scharfe Gegenstände (siehe Abschnitt 7.2).

Öffnen Sie den Abfallbehälter für scharfe Gegenstände, um ihn verwenden zu können.



1.5 Überprüfen Sie Ihre Aufzeichnungen bezüglich der Injektionstermine und Injektionsstellen, um die Injektionsstelle für diese Verabreichung herauszufinden.



Schritt 2

Bereiten Sie die Durchstechflasche vor

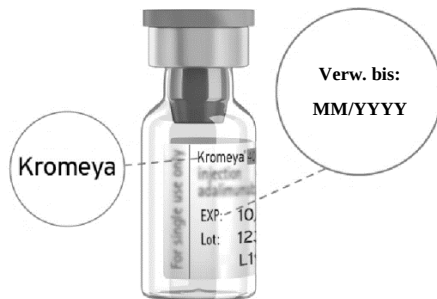
2.1

Waschen Sie Ihre Hände mit Seife und Wasser und trocknen Sie sie gründlich.



Warnung: Handschuhe ersetzen nicht die Notwendigkeit, die Hände zu waschen.

2.2 Überprüfen Sie auf dem Etikett der Durchstechflasche, ob die Bezeichnung „Kromea“ ist, und das Verfalldatum.



Warnung: Verwenden Sie die Durchstechflasche **nicht**, wenn:

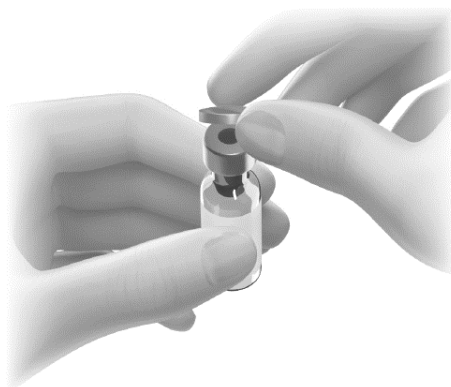
- die Bezeichnung auf der Durchstechflasche nicht “Kromea” ist.
- das Verfalldatum der Durchstechflasche abgelaufen ist.

2.3 Überprüfen Sie die Flüssigkeit um sicherzustellen, dass: die Flüssigkeit klar und farblos ist und keine Partikel enthält.

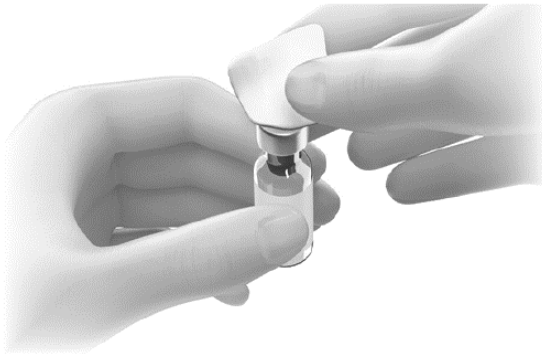


Warnung: Verwenden Sie die Durchstechflasche **nicht**, wenn die Flüssigkeit trübe oder gefärbt ist oder Partikel oder Flocken enthält.

2.4 Entfernen Sie vorsichtig die gelbe Kappe von der Durchstechflasche.

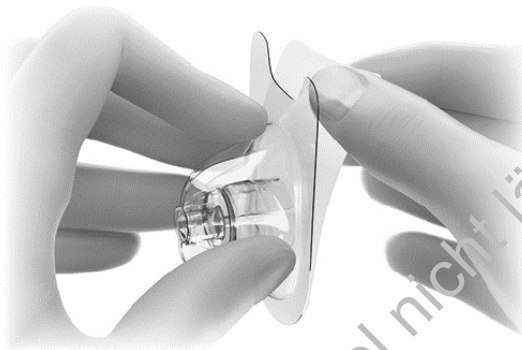


2.5 Wischen Sie die gesamte Oberseite der Durchstechflasche mit einem Alkoholtupfer ab und entsorgen Sie den Tupfer.



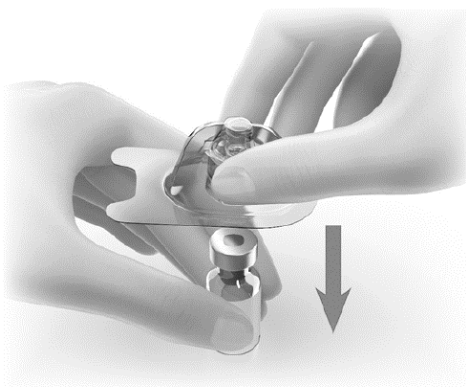
Warnung: Berühren Sie **nicht** die Oberseite der Durchstechflasche nach der Reinigung.

2.6 Ziehen Sie das Papier von der Verpackung des Durchstechflaschen-Adapters ab, ohne den Durchstechflaschen-Adapter aus der Verpackung zu nehmen

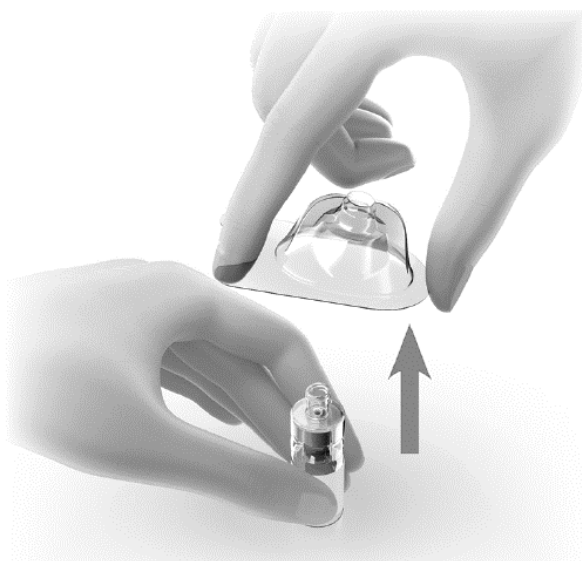


Warnung: Berühren Sie **nicht** den Durchstechflaschen-Adapter.

2.7 Drücken Sie den noch in der Verpackung befindlichen Durchstechflaschen-Adapter auf auf die Oberseite der Durchstechflasche, bis er einrastet.



2.8 Halten Sie die Durchstechflasche und heben Sie die Verpackung ab. Um sicherzustellen, dass der Adapter auf der Oberseite der Durchstechflasche verbleibt, fassen Sie dazu die Verpackung am äußeren Rand an.



Schritt 3

Bereiten Sie die Spritze vor



3.1 Öffnen Sie die Verpackung der Spritze und nehmen Sie die Spritze am Spritzenkörper heraus.



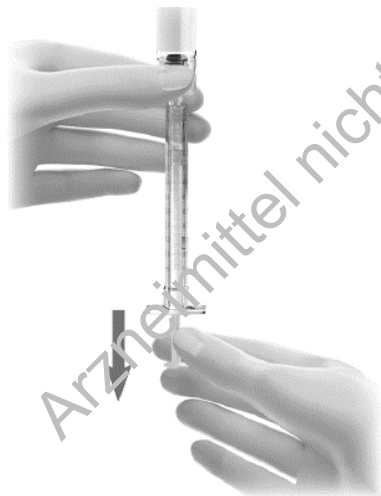
Warnung: Berühren Sie **nicht** die Spitze der Spritze.

3.2 Halten Sie den Durchstechflaschen-Adapter fest, führen Sie die Spritzenspitze hinein und drehen Sie ihn zum Befestigen fest.



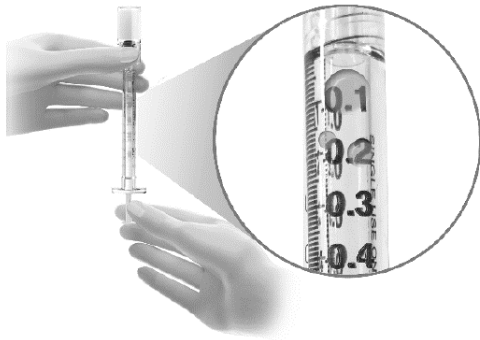
3.3 Drehen Sie die Durchstechflasche „auf den Kopf“, so dass sie mit der befestigten Spritze senkrecht steht.

3.4 Halten Sie die Durchstechflasche und die Spritze senkrecht und ziehen Sie langsam die verordnete Dosis auf.



Warnung: Wenn die Kolbenstange vollständig herausgezogen wurde, entsorgen Sie die Spritze. Versuchen Sie **nicht**, sie wieder einzusetzen und verwenden Sie ein neues Kit.

3.5 Drücken Sie die Kolbenstange langsam wieder ganz hinein, um das Medikament zurück in die Durchstechflasche zu drücken. Dies entfernt Luftzwischenräume oder -blasen.

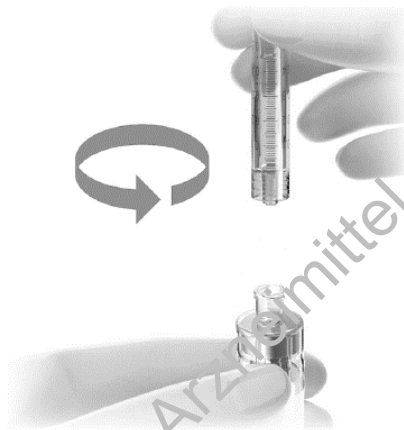


Ziehen Sie den Kolben langsam wieder heraus und stoppen Sie bei der verordneten Dosis.

Wenn Sie immer noch Luftzwischenräume oder -blasen an der Spitze der Spritze sehen, wiederholen Sie diesen Schritt, bis die Luftzwischenräume oder –blasen vollständig beseitigt sind. Schütteln Sie die Spritze **nicht**.

Warnung: Verwenden Sie die Spritze **nicht**, wenn sich eine große Luftmenge in der Spritze befindet.

3.6 Drehen Sie die Durchstechflasche und die Spritze herum, halten Sie den Durchstechflaschen-Adapter fest und drehen Sie die Spritze aus dem Durchstechflaschen-Adapter.



3.7 Legen Sie die Spritze auf eine saubere, ebene Oberfläche.

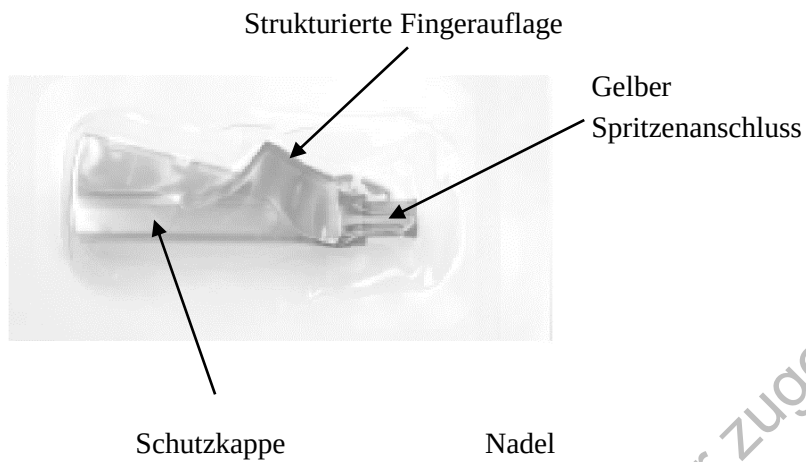
Warnung: Berühren Sie **nicht** die Spitze der Spritze.

Warnung: Entsorgen Sie **nicht** die Durchstechflasche.

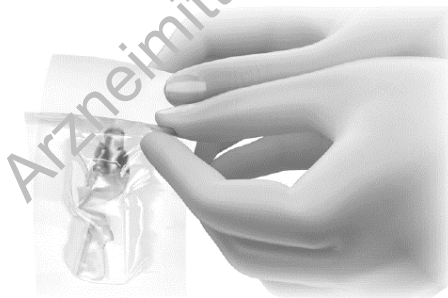
Schritt 4

Bereiten Sie die Nadel vor

Sicherheitsabdeckung



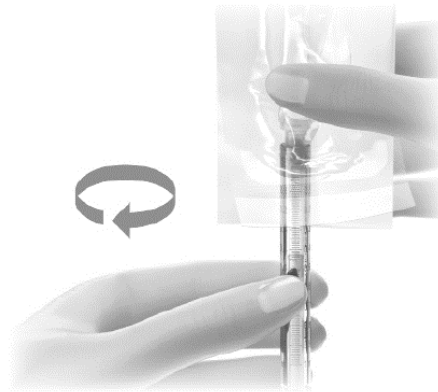
4.1 Öffnen Sie die Nadelverpackung, um den gelben Spritzenanschluss zugänglich zu machen.



Warnung: Nehmen Sie die Nadel **nicht** aus der Verpackung.

Warnung: Berühren Sie **nicht** den gelben Spritzenanschluss.

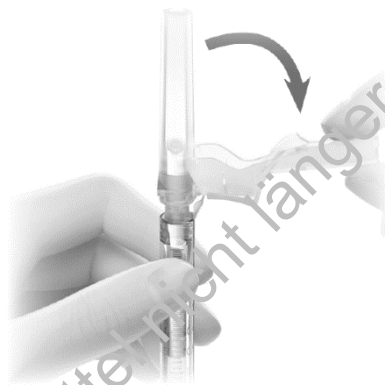
4.2 Stecken Sie die Spritzenspitze in den gelben Spritzenanschluss und verbinden Sie diese durch Drehen.



4.3 Ziehen Sie die Nadelverpackung ab.

Warnung: Entfernen Sie **nicht** die durchsichtige Nadelschutzkappe.

4.4 Klappen Sie die rosa Sicherheitsabdeckung der Nadel in Richtung der Spritze zurück.



Warnung: Trennen Sie die rosa Sicherheitsabdeckung der Nadel **nicht** vom gelben Spritzenanschluss ab.

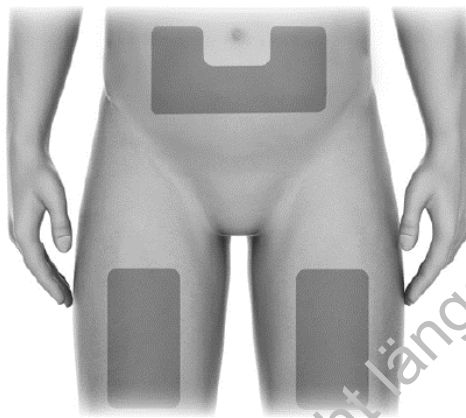
4.5 Legen Sie die Spritze auf eine saubere, ebene Oberfläche.

Schritt 5

Bereiten Sie die Injektion vor

5.1 Wählen Sie die Injektionsstelle am:

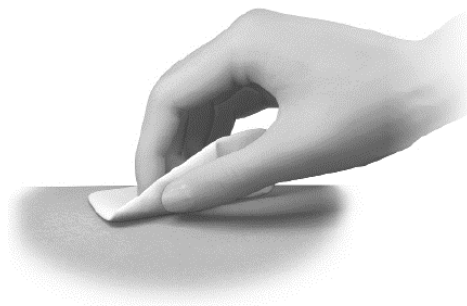
- oberen Bereich der Oberschenkel
oder
- Bauch (injizieren Sie mindestens 5 cm vom Bauchnabel entfernt).



Wählen Sie jedes Mal eine andere Injektionsstelle (mindestens 2,5 cm von der vorherigen Injektionsstelle entfernt), um Rötungen, Reizungen oder andere Hautprobleme zu reduzieren.

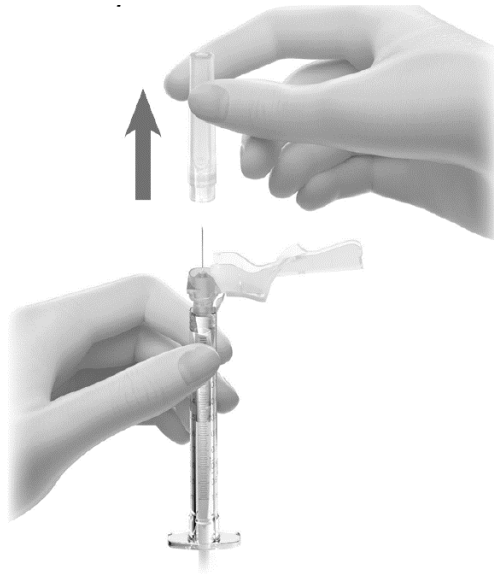
Warnung: Injizieren Sie **nicht** in einen Bereich, der wund (schmerzempfindlich), verletzt, gerötet, verhärtet oder vernarbt ist, oder wo Sie Dehnungsstreifen haben.

5.2 Reinigen Sie die Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer und entsorgen Sie den Tupfer.



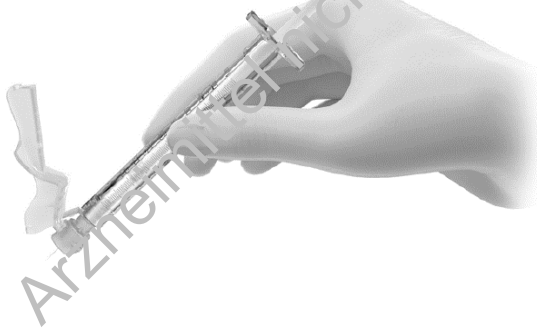
Warnung: Pusten Sie **nicht** auf die Injektionsstelle oder berühren Sie sie nicht nach der Reinigung.

5.3 Entfernen Sie die durchsichtige Nadelschutzkappe, indem Sie sie gerade abziehen und entsorgen Sie sie.



Warnung: Versuchen Sie **nicht**, die Nadelschutzkappe wieder auf die Nadel zu setzen.

5.4 Halten Sie die Spritze wie einen Bleistift, so dass die rosa Sicherheitsabdeckung der Nadel nach oben zeigt.



Schritt 6

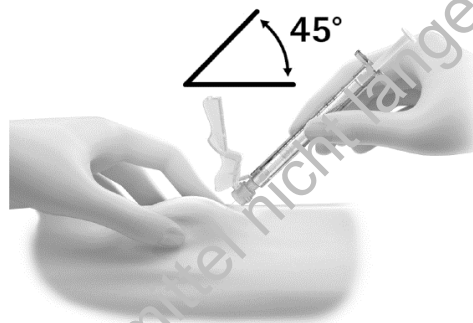
Verabreichen Sie die Injektion

6.1 Drücken Sie mit der anderen Hand die gereinigte Haut vorsichtig zusammen und halten Sie sie.



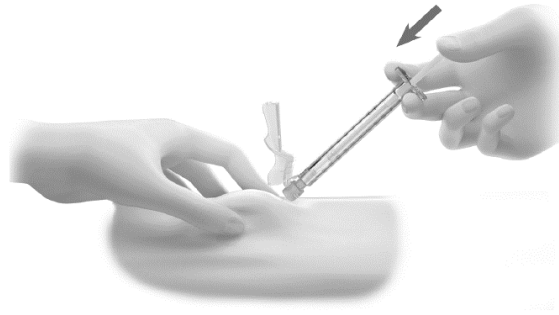
Warnung: Berühren Sie **nicht** die Hautstelle, wo Sie spritzen möchten.

6.2 Stechen Sie mit einer schnellen, kurzen Bewegung die Nadel in einem Winkel von 45° in die Haut.



Hinweis: Mit etwas Erfahrung werden Sie den Winkel (zwischen 45° und 90°) finden, der am angenehmsten für Sie und das Kind ist.

6.3 Drücken Sie vorsichtig die weiße Kolbenstange ganz nach unten bis die Spritze entleert ist.



6.4 Entfernen Sie die Nadel aus der Haut, achten Sie darauf, sie im gleichen Winkel herauszuziehen, wie sie hineingestochen wurde.

Dann lassen Sie die zusammengedrückte Haut los.

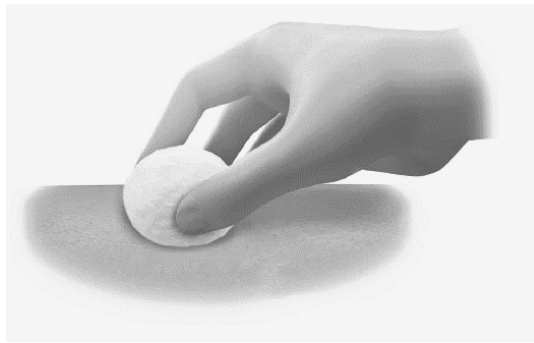
6.5 Zentrieren Sie Ihren Daumen oder Zeigefinger auf der strukturierten Fingerauflage und drücken Sie die Sicherheitsabdeckung nach vorne über die Nadel, bis Sie sie einrasten hören oder fühlen.



6.6 Die Nadel ist jetzt abgedeckt und sicher. Sie kann jetzt im Abfallbehälter für scharfe Gegenstände entsorgt werden.

Warnung: Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie nicht die vollständige Dosis injiziert haben.

6.7 Wenn sich Blut oder Flüssigkeit an der Injektionsstelle befindet, drücken Sie vorsichtig einen Baumwoll- oder Mulltupfer für 10 Sekunden auf die Haut.



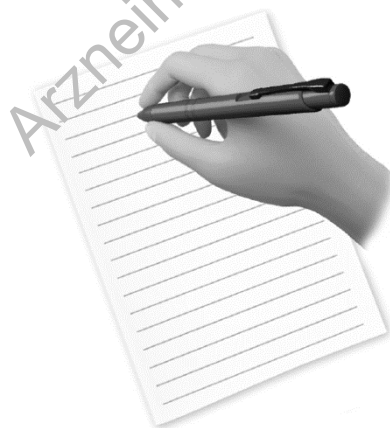
Warnung: Reiben Sie **nicht** die Injektionsstelle.

Schritt 7

Notieren Sie die Injektion und entsorgen Sie die Bestandteile

7.1 Nach Abschluss der Injektion aktualisieren Sie Ihre Aufzeichnungen mit:

- der Injektionsstelle
- dem Datum
- jedem Problem, das sie hatten
- der Chargenbezeichnung (auf dem Etikett der Durchstechflasche).



7.2 Entsorgen Sie die gebrauchte Spritze mit der geschützten Nadel und die Durchstechflasche mit dem befestigten Durchstechflaschen-Adapter in einem Abfallbehälter für scharfe Gegenstände.



Warnung: Bewahren Sie Ihren Abfallbehälter für scharfe Gegenstände für Kinder unzugänglich auf.

Warnung: Bewahren Sie **keine** unbenutzten Medikamente auf.

Warnung: Entsorgen Sie die Spritze oder die Durchstechflasche **nicht** in Ihrem Haushaltsabfall. Wenn Sie keinen Abfallbehälter für scharfe Gegenstände haben, können Sie einen Haushaltsbehälter verwenden, der:

- aus strapazierfähigem Kunststoff besteht,
- mit einem eng anliegenden, durchstoßfesten Deckel verschlossen werden kann, um auszuschließen, dass scharfe Gegenstände heraustreten,
- aufrecht steht und während des Gebrauchs stabil,
- auslaufsicher und
- ordnungsgemäß gekennzeichnet ist, um vor gefährlichen Abfällen im Behälter zu warnen.

7.3 Wenn Ihr Abfallbehälter für scharfe Gegenstände fast voll ist, müssen Sie die lokalen Richtlinien für die richtige Entsorgung Ihres Abfallbehälters für scharfe Gegenstände befolgen.

Warnung: Benutzen Sie Ihren Abfallbehälter für scharfe Gegenstände **nicht** erneut.