

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kromea 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
Kromea 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Kromea 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Κάθε 0,8 ml μίας εφάπαξ δόσης προγεμισμένης σύριγγας περιέχει 40 mg adalimumab.

Kromea 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα

Κάθε 0,8 ml μίας εφάπαξ δόσης προγεμισμένης συσκευής τύπου πένα περιέχει 40 mg adalimumab.

Το adalimumab είναι ένα ανθρώπινο ανασυνδυασμένο μονοκλωνικό αντίσωμα που παράγεται σε κύτταρα Ωοθηκών Κινέζικων Hamster.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα. (ενέσιμο).

Διαυγές, άχρωμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Το Kromea σε συνδυασμό με τη μεθοτρεξάτη ενδείκνυται για:

- τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ενεργού ρευματοειδούς αρθρίτιδας των ενηλίκων ασθενών όταν η ανταπόκριση σε τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα συμπεριλαμβανομένης και της μεθοτρεξάτης έχει αποδειχθεί ανεπαρκής.
- τη θεραπεία της σοβαρής, ενεργού και εξελισσόμενης ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς στους οποίους δεν είχε προηγουμένως χορηγηθεί μεθοτρεξάτη.

Το Kromea μπορεί να χορηγείται ως μονοθεραπεία στην περίπτωση δυσανεξίας σε μεθοτρεξάτη ή όταν η συνέχιση της θεραπείας με μεθοτρεξάτη κρίνεται ακατάλληλη.

Το adalimumab έχει αποδειχθεί ότι επιβραδύνει την εξέλιξη της αρθρικής δομικής βλάβης, όπως αξιολογείται ακτινολογικά και ότι βελτιώνει τη λειτουργικότητα όταν χορηγείται σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη.

Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα

Πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα

Το Kromea σε συνδυασμό με τη μεθοτρεξάτη ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργού πολυαρθρικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας σε ασθενείς από την ηλικία των 2 ετών των οποίων η ανταπόκριση σε ένα ή περισσότερα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (DMARDs) είναι ανεπαρκής. Το Kromea μπορεί να χορηγείται ως μονοθεραπεία στην περίπτωση δυσανεξίας σε μεθοτρεξάτη ή όταν η συνέχιση της θεραπείας με μεθοτρεξάτη κρίνεται ακατάλληλη (για την αποτελεσματικότητα στη μονοθεραπεία, βλέπε παράγραφο 5.1). Το adalimumab δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 2 ετών.

Αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα

Το Kromea ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργού αρθρίτιδας που σχετίζεται με ενθεσίτιδα σε ασθενείς, ηλικίας 6 ετών και άνω, οι οποίοι εμφανίζουν ανεπαρκή ανταπόκριση ή δεν ανέχονται τη συμβατική θεραπεία (βλέπε παράγραφο 5.1).

Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (ΑΣ)

Το Kromea ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με σοβαρή ενεργό αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, όταν η ανταπόκριση στη συμβατική θεραπεία έχει αποδειχθεί ανεπαρκής.

Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας

Το Kromea ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με σοβαρή αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας (ΑΣ), αλλά με αντικειμενικά σημεία φλεγμονής με αυξημένη CRP και/ή μαγνητική τομογραφία (MRI), που είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση ή έχουν δυσανεξία σε μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Το Kromea ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργού και εξελισσόμενης ψωριασικής αρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς όταν η ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα έχει αποδειχθεί ανεπαρκής. Το adalimumab έχει αποδειχθεί ότι επιβραδύνει την εξέλιξη της δομικής βλάβης των περιφερικών αρθρώσεων, όπως αξιολογείται ακτινολογικά σε ασθενείς με συμμετρικές πολυαρθρικές υποκατηγορίες της νόσου (βλέπε παράγραφο 5.1) και ότι βελτιώνει τη λειτουργικότητα.

Ψωρίαση

Το Kromea ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής χρόνιας ψωρίασης κατά πλάκας σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι είναι υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία.

Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας

Το Kromea ενδείκνυται για τη θεραπεία της σοβαρής χρόνιας ψωρίασης κατά πλάκας σε παιδιά και εφήβους από την ηλικία των 4 ετών οι οποίοι εμφάνισαν ανεπαρκή ανταπόκριση ή είναι ακατάλληλοι υποψήφιοι για τοπική θεραπεία και φωτοθεραπείες.

Νόσος του Crohn

Το Kromea ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ενεργού νόσου του Crohn, σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν ανταποκριθεί σε πλήρη, επαρκή θεραπευτική αγωγή με ένα κορτικοστεροειδές και /ή με ένα ανοσοκατασταλτικό, ή οι οποίοι έχουν δυσανεξία ή αντένδειξη για τέτοιες θεραπείες.

Παιδιατρική νόσος του Crohn

Το Kromea ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ενεργού νόσου του Crohn σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας από 6 ετών) που είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση στη συμβατική θεραπεία που περιλαμβάνει πρωτογενή διατροφική θεραπεία και ένα κορτικοστεροειδές και/ή ένα ανοσοτροποποιητικό, ή που έχουν δυσανεξία ή αντένδειξη για τέτοιες θεραπείες.

Ελκώδης κολίτιδα

Το Kromea ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ενεργού ελκώδους κολίτιδας σε ενήλικες ασθενείς που είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση στη συμβατική θεραπεία συμπεριλαμβανομένων των κορτικοστεροειδών και των 6-mercaptopurine (6-MP) ή αζαθειοπρίνης (AZA) ή οι οποίοι έχουν δυσανεξία ή αντένδειξη για τέτοιες θεραπείες.

Ραγοειδίτιδα

Το Kromea ενδείκνυται για τη θεραπεία της μη-λοιμώδους ενδιάμεσης, οπίσθιας και πανραγοειδίτιδας σε ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση σε κορτικοστεροειδή, σε ασθενείς που απαιτούν σταδιακή μείωση της δόσης των κορτικοστεροειδών, ή στους οποίους δεν είναι κατάλληλη η θεραπεία με κορτικοστεροειδή.

Παιδιατρική Ραγοειδίτιδα

Το Kromea ενδείκνυται για τη θεραπεία της παιδιατρικής χρόνιας μη-λοιμώδους πρόσθιας ραγοειδίτιδας σε ασθενείς από την ηλικία των 2 ετών που είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση ή δεν ανέχονται τη συμβατική θεραπεία ή στους οποίους η συμβατική θεραπεία δεν είναι κατάλληλη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το Kromea θα πρέπει να αρχίσει και να παρακολουθείται από ειδικευμένους γιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία νόσων για τις οποίες ενδείκνυται το Kromea. Οι οφθαλμίατροι συνιστάται να συμβουλευούνται έναν ειδικό ιατρό πριν την έναρξη της θεραπείας με Kromea (βλέπε παράγραφο 4.4). Στους ασθενείς που λαμβάνουν Kromea θα πρέπει να δίνεται η κάρτα υπενθύμισης ασθενούς.

Μετά από κατάλληλη εκπαίδευση στην τεχνική ένεσης, οι ασθενείς μπορούν να κάνουν μόνοι τους την ένεση Kromea εάν ο γιατρός τους το κρίνει εφικτό και κάτω από ιατρική παρακολούθηση, εάν κρίνεται αναγκαίο.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Kromea, άλλες συγχωρηγούμενες θεραπείες (π.χ. κορτικοστεροειδή και/ή ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες) θα πρέπει να βελτιστοποιούνται.

Δοσολογία

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η συνιστώμενη δοσολογία του Kromea στους ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι 40 mg

adalimumab ως μία δόση χορηγούμενη υποδόρια κάθε δεύτερη εβδομάδα. Η μεθοτρεξάτη θα πρέπει να συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Kromea.

Τα γλυκοκορτικοειδή, τα σαλικυλικά, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, ή τα αναλγητικά μπορούν να συνεχισθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Kromea. Για το συνδυασμό με τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα εκτός της μεθοτρεξάτης, βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1.

Στη μονοθεραπεία, μερικοί ασθενείς που παρουσιάζουν μειωμένη ανταπόκριση στο Kromea 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα μπορεί να ωφεληθούν από μια αύξηση στη δοσολογία της τάξεως των 40 mg adalimumab κάθε εβδομάδα ή 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η κλινική ανταπόκριση επιτυγχάνεται συνήθως μέσα σε 12 εβδομάδες θεραπείας. Η συνέχιση της θεραπείας πρέπει να αξιολογείται σε όποιον ασθενή δεν ανταποκρίνεται μέσα σε αυτήν τη χρονική περίοδο.

Το Kromea μπορεί να διατεθεί σε άλλες μορφές ανάλογα με τις εξατομικευμένες θεραπευτικές ανάγκες.

Διακοπή της δόσης

Μπορεί να υπάρξει ανάγκη για διακοπή της δόσης, π.χ. πριν από εγχείρηση ή εάν προκύψει μία σοβαρή λοίμωξη.

Τα διαθέσιμα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η επανέναρξη του adalimumab μετά από διακοπή 70 ημερών ή περισσότερο είχε ως αποτέλεσμα το ίδιο μέγεθος κλινικής ανταπόκρισης και παρόμοιο προφίλ ασφάλειας όπως πριν από τη διακοπή της δόσης.

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας (ΑΣ) και ψωριασική αρθρίτιδα

Η συνιστώμενη δόση Kromea για ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα ΑΣ και για ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα είναι 40 mg adalimumab ως μία δόση, χορηγούμενη υποδόρια κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η κλινική ανταπόκριση επιτυγχάνεται συνήθως μέσα σε 12 εβδομάδες θεραπείας. Η συνέχιση της θεραπείας πρέπει να αξιολογείται σε όποιον ασθενή δεν ανταποκρίνεται μέσα σε αυτήν τη χρονική περίοδο.

Ψωρίαση

Η συνιστώμενη δόση του Kromea για ενήλικες ασθενείς είναι μία αρχική δόση των 80 mg μέσω υποδόριας έγχυσης, ακολουθούμενη από 40 mg μέσω υποδόριας έγχυσης κάθε δεύτερη εβδομάδα, αρχίζοντας μία εβδομάδα μετά την αρχική δόση.

Η συνέχιση της θεραπείας μετά την 16^η εβδομάδα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά σε όποιον ασθενή δεν ανταποκρίνεται μέσα σε αυτήν τη χρονική περίοδο.

Μετά τις 16 εβδομάδες, οι ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στο Kromea 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα μπορεί να ωφεληθούν από μια αύξηση στη δοσολογία σε 40 mg κάθε εβδομάδα ή 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα. Τα οφέλη και οι κίνδυνοι της συνεχιζόμενης εβδομαδιαίας θεραπείας των 40 mg ή της θεραπείας των 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα πρέπει να επανεξετάζονται προσεκτικά σε έναν ασθενή με ανεπαρκή ανταπόκριση, μετά την αύξηση της δοσολογίας (βλέπε παράγραφο 5.1). Σε περίπτωση που επιτευχθεί επαρκής ανταπόκριση με τα 40 mg κάθε εβδομάδα ή 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, η δοσολογία μπορεί στη συνέχεια να μειωθεί σε 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Το Kromea μπορεί να διατεθεί σε άλλες μορφές ανάλογα με τις εξατομικευμένες θεραπευτικές ανάγκες.

Νόσος του Crohn

Το συνιστώμενο αρχικό δοσολογικό σχήμα για το Kromea σε ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργή νόσο του Crohn είναι 80 mg την εβδομάδα 0, ακολουθούμενο από 40 mg την εβδομάδα 2. Στην περίπτωση που υπάρχει η αναγκαιότητα για μια ταχύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία, μπορεί να χορηγηθεί δόση 160 mg την εβδομάδα 0 (χορηγούμενη ως τέσσερις εγχύσεις των 40 mg σε μία ημέρα ή ως δύο εγχύσεις των 40 mg ανά ημέρα για δύο διαδοχικές ημέρες), 80 mg την εβδομάδα 2 (χορηγούμενη ως δύο εγχύσεις των 40 mg σε μία ημέρα), γνωρίζοντας ότι ο κίνδυνος εκδήλωσης ανεπιθύμητων ενεργειών είναι μεγαλύτερος κατά τη διάρκεια της επαγωγής.

Μετά την αρχική θεραπεία, η συνιστώμενη δόση είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα με υποδόρια χορήγηση. Εναλλακτικά, εάν ένας ασθενής έχει διακόψει το Kromea και τα σημεία και συμπτώματα της νόσου επανεμφανιστούν, το Kromea μπορεί να επαναχορηγηθεί. Υπάρχει μικρή εμπειρία για την επαναχορήγηση μετά από 8 εβδομάδες από την προηγούμενη δόση.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης, τα κορτικοστεροειδή μπορούν να διακοπούν σταδιακά με βάση τις οδηγίες της κλινικής πρακτικής.

Μερικοί ασθενείς που εμφανίζουν μειωμένη κλινική ανταπόκριση στο Kromea 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα ενδέχεται να ωφεληθούν από μια αύξηση της δοσολογίας σε 40 mg Kromea κάθε εβδομάδα ή 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Μερικοί ασθενείς που δεν έχουν ανταποκριθεί μέχρι την εβδομάδα 4 είναι πιθανό να επωφεληθούν από τη συνεχιζόμενη θεραπεία συντήρησης μέχρι την εβδομάδα 12. Η συνέχιση της θεραπείας πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά σε όποιον ασθενή δεν ανταποκρίνεται μέσα σε αυτήν τη χρονική περίοδο.

Το Kromea μπορεί να διατεθεί σε άλλες μορφές ανάλογα με τις εξατομικευμένες θεραπευτικές ανάγκες.

Ελκώδης κολίτιδα

Το συνιστώμενο αρχικό δοσολογικό σχήμα για το Kromea σε ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ελκώδη κολίτιδα είναι 160 mg την εβδομάδα 0 (χορηγούμενο ως τέσσερις εγχύσεις των 40 mg σε μία ημέρα ή ως δύο εγχύσεις των 40 mg ανά ημέρα για δύο διαδοχικές ημέρες) και 80 mg την εβδομάδα 2 (χορηγούμενα ως δύο εγχύσεις των 40 mg σε μία ημέρα). Μετά τη θεραπεία εφόδου, η συνιστώμενη δόση είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα με υποδόρια έγχυση.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης, η δόση των κορτικοστεροειδών μπορεί να διακοπεί σταδιακά, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της κλινικής πρακτικής.

Μερικοί ασθενείς που εμφανίζουν μείωση της κλινικής ανταπόκρισης στο Kromea 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα ενδέχεται να ωφεληθούν από μια αύξηση της δοσολογίας σε 40 mg Kromea κάθε εβδομάδα ή 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Τα διαθέσιμα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η κλινική ανταπόκριση επιτυγχάνεται συνήθως μέσα σε 2-8 εβδομάδες θεραπείας. Η θεραπεία με Kromea δεν θα πρέπει να συνεχιστεί σε ασθενείς που απέτυχαν να ανταποκριθούν σε αυτό το χρονικό διάστημα.

Το Kromea μπορεί να διατεθεί σε άλλες μορφές ανάλογα με τις εξατομικευμένες θεραπευτικές ανάγκες.

Ραγοειδίτιδα

Η συνιστώμενη δόση του Kromea για ενήλικες ασθενείς με ραγοειδίτιδα είναι μία αρχική δόση 80 mg, ακολουθούμενη από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, αρχίζοντας μία εβδομάδα μετά την αρχική δόση. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία στην έναρξη θεραπείας με adalimumab σε μονοθεραπεία. Η θεραπεία με Kromea μπορεί να ξεκινήσει σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή και/ή με άλλους μη-βιολογικούς ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες. Η ταυτόχρονη χορήγηση των κορτικοστεροειδών μπορεί να διακοπεί σταδιακά, σύμφωνα με την κλινική πρακτική ξεκινώντας δύο εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας με Kromea.

Συνιστάται ότι το όφελος και ο κίνδυνος της συνεχιζόμενης μακροχρόνιας θεραπείας θα πρέπει να εξετάζονται σε ετήσια βάση (βλέπε παράγραφο 5.1).

Το Kromea μπορεί να διατεθεί σε άλλες μορφές ανάλογα με τις εξατομικευμένες θεραπευτικές ανάγκες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δε χρειάζεται προσαρμογή της δόσης.

Νεφρική και/ή ηπατική δυσλειτουργία

Το adalimumab δεν έχει μελετηθεί σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Δεν μπορούν να γίνουν υποδείξεις για τη δοσολογία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα

Πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα από την ηλικία των 2 ετών

Η συνιστώμενη δόση του Kromea για ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, από την ηλικία των 2 ετών, επιλέγεται βάσει του βάρους σώματος του ασθενούς (Πίνακας 1). Το Kromea χορηγείται μέσω υποδόριας έγχυσης κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Πίνακας 1. Δόση Kromea σε ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα

Βάρος σώματος ασθενούς	Δοσολογικό σχήμα
10 kg μέχρι < 30 kg	20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα
≥ 30 kg	40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα

Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η κλινική ανταπόκριση επιτυγχάνεται συνήθως μέσα σε 12 εβδομάδες θεραπείας. Η συνέχιση της θεραπείας πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά σε όποιον ασθενή δεν ανταποκρίνεται μέσα σε αυτήν τη χρονική περίοδο.

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του adalimumab σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 2 ετών για αυτήν την ένδειξη.

Το Kromea μπορεί να διατεθεί σε άλλες μορφές ανάλογα με τις εξατομικευμένες θεραπευτικές ανάγκες.

Αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα

Η συνιστώμενη δόση του Kromea για ασθενείς με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα από την ηλικία των 6 ετών, επιλέγεται βάσει του βάρους σώματος του ασθενούς (Πίνακας 2). Το Kromea χορηγείται μέσω υποδόριας έγχυσης κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Πίνακας 2. Δόση Kromea για ασθενείς με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα

Βάρος σώματος ασθενούς	Δοσολογικό σχήμα
15 kg μέχρι < 30 kg	20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα
≥ 30 kg	40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα

Το adalimumab δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 6 ετών με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα.

Το Kromea μπορεί να διατεθεί σε άλλες μορφές ανάλογα με τις εξατομικευμένες θεραπευτικές ανάγκες.

Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας

Η συνιστώμενη δόση Kromea για ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας, ηλικίας 4 έως 17 ετών, επιλέγεται βάσει του βάρους σώματος του ασθενούς (Πίνακας 3). Το Kromea χορηγείται μέσω υποδόριας έγχυσης.

Πίνακας 3. Δόση Kromea για παιδιατρικούς ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας

Βάρος σώματος ασθενούς	Δοσολογικό σχήμα
15 kg μέχρι < 30 kg	Αρχική δόση 20 mg, ακολουθούμενη από 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα ξεκινώντας μία βδομάδα μετά την αρχική δόση
≥ 30 kg	Αρχική δόση 40 mg, ακολουθούμενη από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα ξεκινώντας μία βδομάδα μετά την αρχική δόση

Η συνέχιση της θεραπείας μετά την 16^η εβδομάδα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά σε όποιον ασθενή δεν ανταποκρίνεται μέσα σε αυτήν τη χρονική περίοδο.

Σε περίπτωση που ενδείκνυται επανόληψη της θεραπείας με Kromea, πρέπει να ακολουθούνται οι ανωτέρω συστάσεις σχετικά με τη δοσολογία και τη διάρκεια της θεραπείας.

Η ασφάλεια του adalimumab σε παιδιατρικούς ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας έχει αξιολογηθεί για ένα μέσο διάστημα 13 μηνών.

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του adalimumab σε παιδιά ηλικίας κάτω των 4 ετών, για αυτήν την ένδειξη.

Το Kromea μπορεί να διατεθεί σε άλλες μορφές ανάλογα με τις εξατομικευμένες θεραπευτικές ανάγκες.

Παιδιατρική νόσος του Crohn

Η συνιστώμενη δόση του Kromea για ασθενείς με νόσο του Crohn, ηλικίας 6 έως 17 ετών, επιλέγεται βάσει του βάρους σώματος του ασθενούς (Πίνακας 4). Το Kromea χορηγείται μέσω υποδόριας έγχυσης.

Πίνακας 4. Δόση Kromea για παιδιατρικούς ασθενείς με νόσο του Crohn

Βάρος σώματος ασθενούς	Αρχική δόση	Δόση συντήρησης ξεκινώντας την εβδομάδα 4
< 40 kg	• 40 mg την εβδομάδα 0 και 20 mg την εβδομάδα 2 Στην περίπτωση που υπάρχει η ανάγκη για μια ταχύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία, γνωρίζοντας ότι ο κίνδυνος εκδήλωσης ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να είναι μεγαλύτερος με τη χρήση μεγαλύτερης αρχικής δόσης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η παρακάτω δόση: • 80 mg την εβδομάδα 0 και 40 mg την εβδομάδα 2	20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα
≥ 40 kg	• 80 mg την εβδομάδα 0 και 40 mg την εβδομάδα 2 Στην περίπτωση που υπάρχει η ανάγκη για μια ταχύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία, γνωρίζοντας ότι ο κίνδυνος εκδήλωσης ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να είναι μεγαλύτερος με τη χρήση μεγαλύτερης αρχικής δόσης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η παρακάτω δόση: • 160 mg την εβδομάδα 0 και 80 mg την εβδομάδα 2	40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα

Μερικοί ασθενείς που εμφανίζουν μειωμένη κλινική ανταπόκριση ενδέχεται να ωφεληθούν από μια αύξηση της δοσολογίας σε:

- < 40 kg: 20 mg κάθε εβδομάδα
- ≥ 40 kg: 40 mg κάθε εβδομάδα ή 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα

Η συνέχιση της θεραπείας σε έναν ασθενή που δεν έχει ανταποκριθεί μέχρι την εβδομάδα 12 πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά.

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του adalimumab σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών για αυτήν την ένδειξη.

Το Kromea μπορεί να διατεθεί σε άλλες μορφές ανάλογα με τις εξατομικευμένες θεραπευτικές ανάγκες.

Παιδιατρική ραγοειδίτιδα

Η συνιστώμενη δόση Kromea για παιδιατρικούς ασθενείς με ραγοειδίτιδα, από την ηλικία 2 ετών, επιλέγεται βάσει του βάρους σώματος του ασθενούς (Πίνακας 5). Το Kromea χορηγείται μέσω υποδόριας έγχυσης.

Στην παιδιατρική ραγοειδίτιδα, δεν υπάρχει προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία με adalimumab χωρίς θεραπεία σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη.

Πίνακας 5. Δόση Kromea για παιδιατρικούς ασθενείς με ραγοειδίτιδα

Βάρος σώματος ασθενούς	Δοσολογικό σχήμα
< 30 kg	20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη
≥ 30 kg	40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη

Κατά την έναρξη της θεραπείας με Kromea, μπορεί να χορηγηθεί μια δόση εφόδου 40 mg σε ασθενείς < 30 kg ή 80 mg σε ασθενείς ≥ 30 kg μία εβδομάδα πριν από την έναρξη της θεραπείας συντήρησης. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της δόσης εφόδου του adalimumab σε παιδιά ηλικίας < 6 ετών (βλέπε παράγραφο 5.2).

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Kromea σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών για αυτή την ένδειξη.

Συνιστάται ότι το όφελος και ο κίνδυνος της συνεχιζόμενης μακροχρόνιας θεραπείας θα πρέπει να εξετάζονται σε ετήσια βάση (βλέπε παράγραφο 5.1).

Το Kromea μπορεί να διατεθεί σε άλλες μορφές ανάλογα με τις εξατομικευμένες θεραπευτικές ανάγκες.

Παιδιατρική ελκώδης κολίτιδα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab σε παιδιά ηλικίας 4-17 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Δεν υπάρχει σχετική χρήση του adalimumab σε παιδιά ηλικίας κάτω των 4 ετών για αυτήν την ένδειξη.

Ψωριασική αρθρίτιδα και αξονική σπονδυλαρθρίτιδα συμπεριλαμβανομένης αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του adalimumab σε παιδιατρικό πληθυσμό για τις ενδείξεις της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας και της ψωριασικής αρθρίτιδας.

Τρόπος χορήγησης

Το Kromea χορηγείται με υποδόρια έγχυση. Πλήρεις οδηγίες χρήσης παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

Το Kromea διατίθεται και σε άλλες μορφές.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ενεργός φυματίωση ή άλλες σοβαρές λοιμώξεις, όπως σήψη και ευκαιριακές λοιμώξεις (βλέπε παράγραφο 4.4).

Μέτρια έως σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA class III/IV) (βλέπε παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια η ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του φαρμακευτικού προϊόντος που χορηγείται.

Λοιμώξεις

Ασθενείς που λαμβάνουν TNF-ανταγωνιστές είναι περισσότερο ευαίσθητοι σε σοβαρές λοιμώξεις. Η διαταραχή της πνευμονικής λειτουργίας ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων. Οι ασθενείς θα πρέπει ως εκ τούτου, να παρακολουθούνται προσεκτικά για λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης, πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία με Kromea.

Επειδή η άποβολή του adalimumab μπορεί να διαρκέσει μέχρι και τέσσερις μήνες, η παρακολούθηση θα πρέπει να συνεχιστεί στη διάρκεια αυτής της περιόδου.

Η θεραπεία με το Kromea δε θα πρέπει να ξεκινήσει σε ασθενείς με ενεργές λοιμώξεις συμπεριλαμβανομένων των χρόνιων ή τοπικών λοιμώξεων, μέχρις ότου οι λοιμώξεις τεθούν υπό έλεγχο. Σε ασθενείς που έχουν εκτεθεί σε φυματίωση και ασθενείς που ταξίδεψαν σε περιοχές υψηλού κινδύνου για φυματίωση ή ενδημικές μυκητιάσεις όπως ιστοπλάσμωση, κοκκιδιοειδομυκητίαση ή βλαστομυκητίαση θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος και τα οφέλη της θεραπείας με Kromea πριν από την έναρξη της αγωγής (βλέπε Άλλες Ευκαιριακές λοιμώξεις).

Οι ασθενείς που αναπτύσσουν μια νέα λοίμωξη ενώ υποβάλλονται σε θεραπεία με Kromea θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και να υποβάλλονται σε πλήρη διαγνωστική αξιολόγηση. Η χορήγηση του Kromea θα πρέπει να διακοπεί εάν ο ασθενής εμφανίσει μια νέα σοβαρή λοίμωξη ή σήψη και θα πρέπει να γίνεται έναρξη της κατάλληλης αντιμικροβιακής ή αντιμυκητιασικής αγωγής μέχρις ότου η λοίμωξη τεθεί υπό έλεγχο. Οι γιατροί θα πρέπει να είναι προσεκτικοί όταν εξετάζουν τη χρήση του Kromea σε ασθενείς με ένα ιστορικό υποτροπιάζουσας λοίμωξης ή με προϋπάρχουσες καταστάσεις που ενδέχεται να προδιαθέτουν τους ασθενείς για λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης συγχωρηγούμενων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων.

Σοβαρές λοιμώξεις

Σοβαρές λοιμώξεις συμπεριλαμβανομένης της σήψης, λόγω βακτηριακών, μυκοβακτηριακών, διηθητικών μυκητιασικών, παρασιτικών, ιογενών ή άλλων ευκαιριακών λοιμώξεων, όπως η λιστερίωση, η λεγιονέλλωση και η πνευμονοκύστη έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν adalimumab.

Άλλες σοβαρές λοιμώξεις που παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές περιλαμβάνουν πνευμονία, πυελονεφρίτιδα, σηπτική αρθρίτιδα και σηψαιμία. Έχουν αναφερθεί σχετιζόμενες με λοιμώξεις περιπτώσεις νοσηλείας ή περιστατικά με θανατηφόρα έκβαση.

Φυματίωση

Φυματίωση, περιλαμβανομένης επανενεργοποίησης και πρωτοεμφανιζόμενης φυματίωσης, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν adalimumab. Οι αναφορές περιλαμβάνουν περιστατικά πνευμονικής και εξωπνευμονικής (π.χ. κεχροειδούς) φυματίωσης.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Kromea, όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογηθούν τόσο για ενεργό όσο και ανενεργό («λανθάνουσα») φυματίωση. Η αξιολόγηση αυτή θα πρέπει να περιλαμβάνει λεπτομερή ιατρική εκτίμηση του ιστορικού φυματίωσης των ασθενών ή πιθανή προηγούμενη έκθεση σε άτομα με ενεργό φυματίωση και προηγούμενη και/ή τρέχουσα ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Οι κατάλληλοι έλεγχοι (π.χ. δερματική δοκιμασία φυματίνης και ακτινογραφία θώρακος) θα πρέπει να διενεργηθούν σε όλους τους ασθενείς (οι τοπικές οδηγίες μπορεί να εφαρμοστούν). Συνιστάται να καταγράφεται η διεξαγωγή και τα αποτελέσματα αυτών των εξετάσεων στην κάρτα υπενθύμισης ασθενούς. Όσοι συνταγογραφούν θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψιν τους τον κίνδυνο ψευδώς αρνητικού αποτελέσματος της δερματικής δοκιμασίας φυματίνης, ειδικά στους σοβαρά νοσούντες ή στους ανοσοκατασταλμένους ασθενείς.

Σε περίπτωση διάγνωσης ενεργού φυματίωσης δε θα πρέπει να αρχίσει η θεραπεία με Kromea (βλέπε παράγραφο 4.3).

Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις οι οποίες περιγράφονται παρακάτω, θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά ο λόγος οφέλους/ασφάλειας της θεραπείας.

Εάν υπάρχει υποψία για λανθάνουσα φυματίωση, θα πρέπει να ζητηθεί συμβουλή από γιατρό με εμπειρία στη φυματίωση.

Εάν διαγνωσθεί λανθάνουσα φυματίωση, πρέπει να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία με αντιφυματική προφυλακτική αγωγή πριν από την έναρξη του Kromea και σύμφωνα με τις τοπικές οδηγίες.

Η χρήση της αντιφυματικής προφυλακτικής θεραπείας θα πρέπει, επίσης, να εξεταστεί πριν την έναρξη του Kromea σε ασθενείς με πολλαπλούς ή σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για φυματίωση, ακόμη και εάν έχουν αρνητική δοκιμασία για φυματίωση και σε ασθενείς με παλιό ιστορικό λανθάνουσας ή ενεργού φυματίωσης, στους οποίους δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί η επαρκής θεραπεία.

Παρά την προφυλακτική θεραπεία για φυματίωση, περιπτώσεις επανενεργοποίησης φυματίωσης έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με adalimumab. Μερικοί ασθενείς οι οποίοι έχουν θεραπευτεί με επιτυχία για ενεργό φυματίωση έχουν αναπτύξει ξανά φυματίωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους με adalimumab.

Οι ασθενείς θα πρέπει να λάβουν οδηγίες να καταφύγουν σε ιατρική συμβουλή εάν προκύψουν σημεία/συμπτώματα που μπορεί να υποδηλώνουν λοίμωξη από φυματίωση (π.χ. επίμονος βήχας, φυσική αδυναμία/απώλεια βάρους, χαμηλός πυρετός, νωθρότητα) κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με Kromea.

Άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις

Ευκαιριακές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων διηθητικών μυκητιασικών λοιμώξεων έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν adalimumab. Αυτές οι λοιμώξεις δεν αναγνωρίζονται συστηματικά σε ασθενείς που λαμβάνουν TNF-ανταγωνιστές και αυτό έχει συντελέσει σε καθυστερήσεις στη κατάλληλη θεραπεία, με αποτέλεσμα κάποιες φορές να έχουν θανατηφόρα έκβαση.

Για ασθενείς που αναπτύσσουν σημεία και συμπτώματα όπως πυρετό, κακουχία, απώλεια βάρους, επιδρώσεις, βήχα, δύσπνοια και/ή πνευμονικά διηθηματα ή άλλες σοβαρές συστηματικές ασθένειες με ή χωρίς ταυτόχρονη καταπληξία, θα πρέπει να υπάρχει υποψία για διηθητική μυκητιασική λοίμωξη και η χορήγηση του Kromea θα πρέπει να διακόπτεται άμεσα. Η διάγνωση και η χορήγηση εμπειρικής αντιμυκητιασικής θεραπείας στους ασθενείς αυτούς θα πρέπει να γίνεται σε συνεννόηση με ιατρό ειδικό στην περίθαλψη ασθενών με διηθητικές μυκητιασικές λοιμώξεις.

Επανενεργοποίηση Ηπατίτιδας Β

Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β έχει προκύψει σε ασθενείς που λαμβάνουν TNF-ανταγωνιστή συμπεριλαμβανομένου του adalimumab, οι οποίοι είναι χρόνιοι φορείς του ιού (π.χ., αντιγόνο επιφάνειας θετικό). Μερικές περιπτώσεις είχαν θανατηφόρα έκβαση. Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για λοίμωξη από ιό ηπατίτιδας Β πριν την έναρξη της θεραπείας με Kromea. Για τους ασθενείς που είναι θετικοί στον έλεγχο για λοίμωξη από ηπατίτιδα Β, συνιστάται να συμβουλευονται ένα γιατρό με εμπειρία στη θεραπεία της ηπατίτιδας Β.

Οι φορείς του ιού της ηπατίτιδας Β οι οποίοι απαιτούν θεραπεία με Kromea θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα ενεργού λοίμωξης από ιό ηπατίτιδας Β κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για αρκετούς μήνες μετά τη λήξη της θεραπείας. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα επαρκή δεδομένα από τη θεραπεία ασθενών οι οποίοι είναι φορείς του ιού της ηπατίτιδας Β και λαμβάνουν αντιική θεραπεία σε συνδυασμό με TNF-ανταγωνιστή, ώστε να εμποδίσουν την επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β. Σε ασθενείς που εμφανίζουν επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β, θα πρέπει να διακοπεί το Kromea και να γίνει έναρξη με αποτελεσματική αντιική θεραπεία με κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία.

Νευρολογικά περιστατικά

Οι TNF-ανταγωνιστές, συμπεριλαμβανομένου του adalimumab, έχουν συσχετισθεί σε σπάνιες

περιπτώσεις με την εμφάνιση ή την επιδείνωση κλινικών συμπτωμάτων και/ή ακτινολογικών ευρημάτων απομυελινωτικής νόσου του κεντρικού νευρικού συστήματος συμπεριλαμβανομένης της σκλήρυνσης κατά πλάκας και της οπτικής νευρίτιδας, και περιφερικής απομυελινωτικής νόσου συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Guillain-Barré. Απαιτείται προσοχή από όσους συνταγογραφούν όταν πρόκειται να χορηγήσουν το Kromea σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ή με πρόσφατη εκδήλωση απομυελινωτικών διαταραχών του κεντρικού ή περιφερικού νευρικού συστήματος. Σε περίπτωση που αναπτυχθεί οποιαδήποτε από αυτές τις διαταραχές πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής του Kromea. Υπάρχει μια γνωστή συσχέτιση μεταξύ της ενδιάμεσης ραγοειδίτιδας και των απομυελινωτικών διαταραχών του κεντρικού νευρικού συστήματος. Σε ασθενείς με μη-λοιμώδη ενδιάμεση ραγοειδίτιδα πρέπει να γίνεται νευρολογική εκτίμηση πριν από την έναρξη της θεραπείας με Kromea και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας για την αξιολόγηση προ-υπαρχουσών ή υπό ανάπτυξη απομυελινωτικών διαταραχών του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Αλλεργικές αντιδράσεις

Κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών οι σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις που σχετίζονται με το adalimumab ήταν σπάνιες. Μη σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις σχετιζόμενες με το adalimumab ήταν όχι συχνές κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών. Αναφορές σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων συμπεριλαμβανομένης και της αναφυλαξίας έχουν προκύψει μετά τη χορήγηση adalimumab. Εάν προκύψει αναφυλακτική αντίδραση ή άλλη σοβαρή αλλεργική αντίδραση, η χορήγηση του Kromea πρέπει να διακοπεί αμέσως και να ξεκινήσει η κατάλληλη θεραπεία.

Ανοσοκαταστολή

Σε μια μελέτη 64 ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα στους οποίους χορηγήθηκε το adalimumab, δεν παρατηρήθηκε καταστολή της υπερευαισθησίας επιβραδυνόμενου τύπου, μείωση των επιπέδων ανοσοσφαιρίνης ή αλλαγή στον αριθμό των ενεργοποιητικών T-, B- NK κυττάρων, των μονοκυττάρων/μακροφάγων και των ουδετερόφιλων.

Κακοήθειες και λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές

Στις ελεγχόμενες ομάδες κλινικών δοκιμών με TNF-ανταγωνιστές, περισσότερες περιπτώσεις κακοήθειας συμπεριλαμβανομένου και του λεμφώματος έχουν παρατηρηθεί μεταξύ ασθενών που λαμβάνουν TNF-ανταγωνιστές συγκριτικά με τους μάρτυρες. Παρόλα αυτά, η συχνότητα εμφάνισης ήταν σπάνια. Μετά την κυκλοφορία, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις λευχαιμίας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TNF-ανταγωνιστή. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης λεμφώματος και λευχαιμίας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα πασχοντες από χρόνια, υψηλής ενεργότητας, φλεγμονώδη νόσο, το οποίο περιπλέκει την αξιολόγηση του κινδύνου. Με την παρούσα γνώση, δεν μπορεί να αποκλειστεί πιθανός κίνδυνος ανάπτυξης λεμφώματος, λευχαιμίας και άλλων κακοηθειών σε ασθενείς που τους χορηγείται θεραπεία με TNF-ανταγωνιστή.

Μετά την κυκλοφορία, κακοήθειες, μερικές θανατηφόρες, έχουν αναφερθεί σε παιδιά, εφήβους και νεαρούς ενήλικες (ηλικίας έως 22 ετών) που έλαβαν θεραπεία με TNF-ανταγωνιστές (έναρξη θεραπείας σε ηλικία ≤ 18 ετών), συμπεριλαμβανομένου του adalimumab. Το ήμισυ περίπου των περιπτώσεων ήταν λεμφώματα. Οι άλλες περιπτώσεις αντιπροσώπευαν μια ποικιλία διαφορετικών κακοηθειών και συμπεριελάμβαναν σπάνιες κακοήθειες συνήθως συνδεδεμένες με ανοσοκαταστολή. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για ανάπτυξη κακοηθειών σε παιδιά και εφήβους που έλαβαν θεραπεία με TNF-ανταγωνιστές.

Μετά την κυκλοφορία έχουν ταυτοποιηθεί σπάνιες περιπτώσεις ηπατοσπληνικού T-cell λεμφώματος σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε adalimumab. Αυτός ο σπάνιος τύπος T-cell λεμφώματος έχει πολύ επιθετική πορεία και είναι συνήθως θανατηφόρος. Κάποιες από αυτές τις περιπτώσεις ηπατοσπληνικού T-cell λεμφώματος έχουν προκύψει σε νεαρούς ενήλικες ασθενείς στους οποίους χορηγείται adalimumab ταυτόχρονα με αζαθειοπρίνη ή 6-μερκαπτοπουρίνη για φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου. Ο δυνητικός

κίνδυνος με τον συνδυασμό αζαθειοπρίνης ή 6-μερκαπτοπουρίνης και adalimumab θα πρέπει να εξεταστεί προσεκτικά. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος ανάπτυξης ηπατοσπληνικού T-cell λεμφώματος σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε Kromea (βλέπε παράγραφο 4.8).

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες που περιέλαβαν ασθενείς με ιστορικό κακοήθειας ή με ασθενείς στους οποίους η θεραπεία με adalimumab συνεχίζεται παρά την ανάπτυξη κακοήθειας. Για αυτό απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη χορήγηση Kromea σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.8).

Όλοι οι ασθενείς και ιδιαίτερα οι ασθενείς με ιατρικό ιστορικό εκτεταμένης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας ή οι ασθενείς με ψωρίαση και με ιστορικό θεραπείας με PUVA θα πρέπει να εξετάζονται για την ύπαρξη μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Kromea. Μελάνωμα και καρκίνωμα εκ κυττάρων Merkel (Merkel cell carcinoma) έχουν επίσης αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TNF-ανταγωνιστές συμπεριλαμβανομένου του adalimumab (βλέπε παράγραφο 4.8).

Σε μία ερευνητική κλινική δοκιμή, η οποία αξιολογεί τη χρήση ενός άλλου TNF-ανταγωνιστή, του infliximab, σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσο (ΧΑΠ), έχουν αναφερθεί περισσότερες κακοήθειες, κυρίως στον πνεύμονα ή στην κεφαλή και στον τράχηλο, στους ασθενείς που λάμβαναν infliximab συγκριτικά με τους μάρτυρες. Όλοι οι ασθενείς είχαν ιστορικό συχνού καπνίσματος. Επομένως, θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή, όταν χρησιμοποιείται οποιοσδήποτε TNF-ανταγωνιστής σε ΧΑΠ ασθενείς, όπως επίσης και σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για κακοήθεια εξαιτίας του συχνού καπνίσματος.

Με βάση τα τρέχοντα δεδομένα δεν είναι γνωστό εάν η θεραπεία με adalimumab επηρεάζει τον κίνδυνο για ανάπτυξη δυσπλασίας ή καρκίνου του παχέος εντέρου. Όλοι οι ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για δυσπλασία ή καρκίνο του παχέος εντέρου (για παράδειγμα, ασθενείς με μακροχρόνια ελκώδη κολίτιδα ή πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα) ή οι οποίοι είχαν προηγούμενο ιστορικό δυσπλασίας ή καρκίνωμα του παχέος εντέρου θα πρέπει να εξετάζονται για δυσπλασία ανά τακτά χρονικά διαστήματα πριν τη θεραπεία και καθ' όλη την πορεία της νόσου τους. Η αξιολόγηση αυτή θα πρέπει να περιλαμβάνει κολονοσκόπηση και βιοψίες σύμφωνα με τις τοπικές οδηγίες.

Αιματολογικές αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις πανκυταροπενίας συμπεριλαμβανομένης και της απλαστικής αναιμίας κατά τη χορήγηση ανταγωνιστών του TNF. Ανεπιθύμητες ενέργειες του αιμοποιητικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης κλινικά σημαντικής κυταροπενίας (π.χ. θρομβοπενία, λευκοπενία) έχουν αναφερθεί με το adalimumab. Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ώστε να αναζητήσουν άμεση ιατρική υποστήριξη εάν εμφανίσουν σημεία και συμπτώματα ύποπτα για δυσκρασία του αίματος (π.χ. επιμένων πυρετός, μώλωπες, αιμορραγία, ωχρότητα) ενώ τους έχει χορηγηθεί Kromea. Διακοπή της θεραπείας με Kromea θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με επιβεβαιωμένα σημαντικές αιματολογικές ανωμαλίες.

Εμβόλια

Παρόμοιες ανταποκρίσεις αντισωμάτων ως προς το πρότυπο 23-σθενές πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο και του τριδύναμου εμβολιασμού κατά του ιού της γρίπης, παρατηρήθηκαν σε μία μελέτη σε 226 ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα στους οποίους χορηγήθηκε adalimumab ή εικονικό φάρμακο. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για τη δευτερογενή μετάδοση της λοίμωξης από εμβόλια από ζώντες μικροοργανισμούς σε ασθενείς που λαμβάνουν adalimumab.

Συνιστάται, εφ' όσον είναι εφικτό, οι παιδιατρικοί ασθενείς να έχουν πραγματοποιήσει τους απαραίτητους εμβολιασμούς σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες για την ανοσοποίηση πριν από την έναρξη της θεραπείας με adalimumab.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν adalimumab είναι δυνατό να κάνουν ταυτόχρονα εμβολιασμούς, εκτός των εμβολίων από ζώντες μικροοργανισμούς. Η χορήγηση εμβολίων από ζώντες μικροοργανισμούς (π.χ. εμβόλιο BCG) για τα βρέφη που εκτίθενται σε adalimumab στη μήτρα δεν συνιστάται για 5 μήνες μετά την τελευταία ένεση adalimumab στη μητέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

Σε μία κλινική δοκιμή με έναν άλλο ανταγωνιστή του TNF, παρατηρήθηκε επιδείνωση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και αύξηση της θνησιμότητας λόγω συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις επιδείνωσης συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς που έλαβαν adalimumab. Το Kromea θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA class I/II). Το Kromea αντενδείκνυται στη μέτρια έως σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.3). Η θεραπεία με το Kromea θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που αναπτύσσουν νέα συμπτώματα ή εμφανίζουν επιδείνωση συμπτωμάτων συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας.

Αυτοάνοσες διεργασίες

Η θεραπεία με Kromea ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό αυτοάνοσων αντισωμάτων. Η επίδραση της μακροχρόνιας θεραπείας με adalimumab στην ανάπτυξη αυτοάνοσων νοσημάτων είναι άγνωστη. Εάν ένας ασθενής αναπτύσσει συμπτώματα ύποπτα για σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο μετά τη χορήγηση με το Kromea και έχει θετικά αντισώματα κατά διπλής έλικας DNA, δε θα πρέπει να χορηγείται περαιτέρω θεραπεία με Kromea (βλέπε παράγραφο 4.8).

Ταυτόχρονη χορήγηση βιολογικών DMARDs ή TNF-ανταγωνιστών

Σοβαρές λοιμώξεις παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές με ταυτόχρονη χορήγηση anakinra και άλλου TNF-ανταγωνιστή, του etanercept, χωρίς κανένα επιπρόσθετο κλινικό όφελος σε σύγκριση με τη χορήγηση του etanercept ως μονοθεραπεία. Εξαιτίας της φύσης των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν με το συνδυασμό etanercept και anakinra, είναι πιθανό να προκύψουν όμοιες τοξικές επιδράσεις με το συνδυασμό anakinra και άλλου TNF-ανταγωνιστή. Ως εκ τούτου, ο συνδυασμός του adalimumab με anakinra δε συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Ταυτόχρονη χορήγηση του adalimumab με άλλα βιολογικά τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (DMARDs) (π.χ. anakinra και abatacept) ή άλλους TNF-ανταγωνιστές δεν συνιστάται, λόγω πιθανού αυξημένου κινδύνου για λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών λοιμώξεων και για άλλες πιθανές φαρμακολογικές αλληλεπιδράσεις (βλέπε παράγραφο 4.5).

Χειρουργικές επεμβάσεις

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία για την ασφάλεια στις χειρουργικές επεμβάσεις ασθενών που λαμβάνουν adalimumab. Ο μεγάλος χρόνος ημίσειας ζωής του adalimumab θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν προγραμματίζεται μια χειρουργική επέμβαση. Ο ασθενής ο οποίος πρέπει να υποβληθεί σε επέμβαση ενώ είναι υπό θεραπεία με Kromea θα πρέπει να παρακολουθείται στενά για λοιμώξεις και να λαμβάνονται τα ανάλογα μέτρα. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία για την ασφάλεια σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αρθροπλαστική επέμβαση ενώ λαμβάνουν adalimumab.

Απόφραξη του λεπτού εντέρου

Η μη ανταπόκριση στη θεραπεία για τη νόσο του Crohn είναι πιθανό να υποδηλώνει τη παρουσία ινωτικού στενώματος το οποίο είναι πιθανό να απαιτεί χειρουργική αντιμετώπιση. Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι το adalimumab δεν επιδεινώνει ούτε προκαλεί στενώματα.

Ηλικιωμένοι

Η συχνότητα σοβαρών λοιμώξεων μεταξύ ασθενών που λαμβάνουν adalimumab ηλικίας άνω των 65 ετών (3,7%) ήταν υψηλότερη από εκείνη για ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών (1,5%). Μερικοί εκ των οποίων είχαν θανατηφόρο έκβαση. Ιδιαίτερη προσοχή σχετικά με τον κίνδυνο λοιμώξεων εφιστάται κατά τη θεραπεία ηλικιωμένων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Βλέπε Εμβόλια παραπάνω.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 0,8 ml δόσης, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το adalimumab έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα και ψωριασική αρθρίτιδα που λαμβάνουν adalimumab σαν μονοθεραπεία και σε ασθενείς που ταυτόχρονα λαμβάνουν και μεθοτρεξάτη. Ο σχηματισμός αντισωμάτων ήταν χαμηλότερος όταν το adalimumab δόθηκε σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη σε σύγκριση με τη χρήση του ως μονοθεραπεία. Η χορήγηση του adalimumab χωρίς μεθοτρεξάτη οδήγησε σε αυξημένο σχηματισμό αντισωμάτων, αύξηση της κάθαρσης του adalimumab και μειωμένη αποτελεσματικότητα του adalimumab (βλέπε παράγραφο 5.1).

Ο συνδυασμός του Kromea με anakinra δε συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4 «Ταυτόχρονη χορήγηση βιολογικών DMARDs ή TNF-ανταγωνιστών»).

Ο συνδυασμός του Kromea με abatacept δε συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4 «Ταυτόχρονη χορήγηση βιολογικών DMARDs ή TNF-ανταγωνιστών»).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Σε γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να εξετάζεται η χρήση κατάλληλης αντισύλληψης για την αποφυγή εγκυμοσύνης την οποία και να συνεχίζουν για τουλάχιστον πέντε μήνες μετά την τελευταία θεραπεία με Kromea.

Κύηση

Ένας μεγάλος αριθμός (περίπου 2100) προοπτικά συλλεγμένων κυήσεων που εκτέθηκαν σε adalimumab έχοντας ως αποτέλεσμα την γέννηση ζώντων νεογνών με γνωστές εκβάσεις, περιλαμβάνοντας περισσότερες από 1500 κυήσεις με έκθεση στο adalimumab στη διάρκεια του πρώτου τριμήνου, δεν υποδεικνύει μια αύξηση στη συχνότητα δυσπλασίας στο νεογνό.

Σε μία προοπτική καταγραφή εγγράφηκαν 257 γυναίκες με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ) ή νόσο του Crohn (CD) οι οποίες έλαβαν θεραπεία με adalimumab τουλάχιστον κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου και 120 γυναίκες με ΡΑ ή CD οι οποίες δεν έλαβαν θεραπεία με adalimumab. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν ο επιπολασμός της γέννησης με σημαντικές συγγενείς διαμαρτίες. Το ποσοστό των κυήσεων οι οποίες έληξαν με μια τουλάχιστον γέννηση ζωντανού νεογνίσκου βρέφους με μια μερίζονα συγγενή διαμαρτία ήταν 6/69 (8,7%) στις γυναίκες με ΡΑ που έλαβαν θεραπεία με adalimumab και 5/74 (6,8%) στις γυναίκες με ΡΑ που δεν έλαβαν θεραπεία (μη προσαρμοσμένο OR 1,31, 95% CI

0,38-4,52) και 16/152 (10,5%) στις γυναίκες με CD που έλαβαν θεραπεία με adalimumab και 3/32 (9,4%) στις γυναίκες με CD που δεν έλαβαν θεραπεία (μη προσαρμοσμένο OR 1,14, 95% CI 0,31-4,16). Το προσαρμοσμένο OR (λαμβάνεται υπόψη για τις διαφορές από την αρχική τιμή) ήταν 1,10 (95% CI 0,45-2,73) κατά τον συνδυασμό PA και CD. Δεν υπήρχαν διακριτές διαφορές μεταξύ των γυναικών που έλαβαν θεραπεία με adalimumab και γυναικών που δεν έλαβαν θεραπεία ως προς τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αυτόματων αποβολών, ελάσσονων συγγενών διαμαρτιών, πρόωρου τοκετού, μεγέθους νεογνού και σοβαρών ή ευκαιριακών λοιμώξεων και δεν αναφέρθηκαν τοκετοί νεκρού εμβρύου ή κακοήθειες. Η ερμηνεία των δεδομένων ενδέχεται να επηρεάστηκε λόγω των μεθοδολογικών περιορισμών της μελέτης, περιλαμβανομένων του μικρού μεγέθους δείγματος και του μη τυχαιοποιημένου σχεδιασμού.

Σε μια μελέτη τοξικότητας στην ανάπτυξη που διεξήχθη σε πιθήκους, δεν υπήρξαν ενδείξεις μητρικής τοξικότητας, εμβρυοτοξικότητας ή τερατογένεσης. Δεν είναι διαθέσιμα προκλινικά δεδομένα για τη νεογνική τοξικότητα του adalimumab (βλέπε παράγραφο 5.3).

Λόγω της αναστολής του TNFα, το adalimumab χορηγούμενο κατά τη διάρκεια της κύησης ενδέχεται να επηρεάσει τις φυσιολογικές άνοσες ανταποκρίσεις του νεογνίου. Το adalimumab πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εφόσον σαφώς χρειάζεται.

Το adalimumab μπορεί να διαπεράσει τον πλακούντα και να εισέλθει στον ορό των νεογνών που γεννήθηκαν από γυναίκες που έλαβαν adalimumab κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Κατά συνέπεια, αυτά τα βρέφη μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για λοίμωξη. Η χορήγηση εμβολίων από ζώντες μικροοργανισμούς (π.χ. εμβόλιο BCG) για τα βρέφη που εκτίθενται σε adalimumab στη μήτρα δεν συνιστάται για 5 μήνες μετά την τελευταία ένεση adalimumab στη μητέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Περιορισμένες πληροφορίες από την δημοσιευμένη βιβλιογραφία υποδεικνύουν ότι το adalimumab απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις με την παρουσία του adalimumab στο ανθρώπινο γάλα να είναι σε συγκεντρώσεις 0,1% έως 1% σε σχέση με τη συγκέντρωση στον ορό του αίματος της μητέρας. Όταν χορηγούνται από το στόμα, οι πρωτεΐνες των ανοσοσφαιρινών G υφίστανται εντερική πρωτεόλυση και έχουν πτωχή βιοδιαθεσιμότητα. Δεν αναμένονται επιδράσεις στα θηλάζοντα νεογνά/βρέφη. Συνεπώς, το Kromea μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Προκλινικά δεδομένα για τις επιδράσεις του adalimumab στη γονιμότητα δεν είναι διαθέσιμα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Kromea μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ίλιγγος και διαταραχή της όρασης μπορεί να συμβούν μετά τη χορήγηση του Kromea (βλέπε παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι κλινικές μελέτες σε ασθενείς που πάσχουν από διαλυτική ιδρωταδενίτιδα περιλαμβάνονται σε αυτήν την παράγραφο μόνο για λόγους δημόσιας υγείας. Ωστόσο, επισημαίνεται ότι το Kromea ούτε προορίζεται ούτε είναι εγκεκριμένο για θεραπεία της διαλυτικής ιδρωταδενίτιδας.

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το adalimumab μελετήθηκε σε 9.506 ασθενείς κατά τη διάρκεια πιλοτικών ελεγχόμενων και ανοιχτών δοκιμών για περίοδο μέχρι 60 μήνες ή περισσότερο. Αυτές οι δοκιμές περιελάμβαναν τόσο ασθενείς με πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα όσο και με μακροχρόνια νόσο, νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα και αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα), καθώς και ασθενείς με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα (αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας), ψωριασική αρθρίτιδα, νόσο του Crohn, ελκώδη κολίτιδα, ψωρίαση, διαπυνητική ιδρωταδενίτιδα και ραγοειδίτιδα. Στις πιλοτικές ελεγχόμενες δοκιμές συμμετείχαν 6.089 ασθενείς που έλαβαν adalimumab και 3.801 ασθενείς που έλαβαν εικονικό ή δραστικό, συγκριτικό φάρμακο κατά τη διάρκεια της περιόδου ελέγχου.

Το ποσοστό των ασθενών που διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη διάρκεια της διπλής-τυφλής, ελεγχόμενης φάσης των πιλοτικών μελετών ήταν 5,9% για τους ασθενείς που έλαβαν το adalimumab και 5,4% για τους μάρτυρες ασθενείς.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι λοιμώξεις (όπως η ρινοφαρυγγίτιδα, λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού και παραρρινοκολπίτιδα), αντιδράσεις στη θέση της ένεσης (ερύθημα, κνησμός, αιμορραγία, πόνος ή οίδημα), κεφαλαλγία και μυοσκελετικός πόνος.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί για το adalimumab. Οι TNF-ανταγωνιστές, όπως το adalimumab, επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα και η χρήση τους μπορεί να επηρεάσει την άμυνα του οργανισμού κατά των λοιμώξεων και του καρκίνου.

Θανατηφόρες και απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένης της σήψης, ευκαιριακών λοιμώξεων και φυματίωσης), επανενεργοποίηση του ιού ηπατίτιδας Β (HBV) και διάφορες κακοήθειες (συμπεριλαμβανομένης της λευχαιμίας, του λεμφώματος και του ηπατοσπληνικού λεμφώματος εκ T-κυττάρων (HSTCL)) έχουν επίσης αναφερθεί με τη χρήση του adalimumab.

Σοβαρές αιματολογικές, νευρολογικές και αυτοάνοσες αντιδράσεις έχουν επίσης αναφερθεί. Αυτά περιλαμβάνουν σπάνιες αναφορές πανκυτταροπενίας, απλαστικής αναίμιας, απομυελινωτικών συμβάντων κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος και αναφορές για συστηματικό ερυθρελάτη λύκο, καταστάσεων που προσομοιάζουν με λύκο και σύνδρομο Stevens-Johnson.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Γενικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν παρόμοιες στη συχνότητα και στον τύπο με εκείνες που εμφανίστηκαν σε ενήλικες ασθενείς.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο παρακάτω κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται στην εμπειρία από κλινικές δοκιμές και στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία και παρουσιάζεται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητας στον Πίνακα 6 που ακολουθεί: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Έχει συμπεριληφθεί η υψηλότερη συχνότητα που παρατηρήθηκε μεταξύ των διαφόρων ενδείξεων. Ένας αστερίσκος (*) εμφανίζεται στη στήλη Κατηγορία Οργανικού Συστήματος (ΚΟΣ) εάν περαιτέρω πληροφορίες βρίσκονται σε κάποια άλλα σημεία των παραγράφων 4.3, 4.4 και 4.8.

Πίνακας 6
Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις*	Πολύ συχνές	Λοιμώξεις αναπνευστικού συστήματος (συμπεριλαμβάνεται λοίμωξη κατώτερου και ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, πνευμονία, παραρρινοκολπίτιδα, φαρυγγίτιδα, ρινοφαρυγγίτιδα και πνευμονία από ιό του έρπητα)
	Συχνές	Συστηματικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβάνεται σήψη, καντιντίαση και γρίπη), εντερικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβάνεται ιογενής γαστρεντερίτιδα), λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (συμπεριλαμβάνεται παρουνχία, κυτταρίτιδα, μολυσματικό κηρίο, νεκρωτική περιτονίτιδα και έρπητας ζωστήρας), λοιμώξεις των ώτων, στοματικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβάνεται έρπητας απλός, στοματικός έρπητας και οδοντικές λοιμώξεις), λοιμώξεις αναπαραγωγικού συστήματος (συμπεριλαμβάνεται αιδοιοκολπική μυκητιασική λοίμωξη), λοιμώξεις ουροποιητικού συστήματος (συμπεριλαμβάνεται πυελονεφρίτιδα), μυκητιασικές λοιμώξεις, λοιμώξεις των αρθρώσεων
	Όχι συχνές	Νευρολογικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβάνεται ιογενής μηνιγγίτιδα), ευκαιριακές λοιμώξεις και φυματίωση (συμπεριλαμβάνεται κοκκιδιοειδομύκωση, ιστοπλάσμωση και λοίμωξη από mycobacterium avium complex), βακτηριακές λοιμώξεις, λοιμώξεις των οφθαλμών, εκκολπωματίτιδα ¹⁾
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθοριζόμενα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)*	Συχνές	Καρκίνος του δέρματος εκτός μελανώματος (συμπεριλαμβάνεται βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και πλακώδες καρκίνωμα), καλοήθες νεόπλασμα

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
	Όχι συχνές	Λέμφωμα**, νεόπλασμα συμπαγών οργάνων (συμπεριλαμβάνεται καρκίνος μαστού, νεόπλασμα πνεύμονος και νεόπλασμα θυρεοειδούς), μελάνωμα**
	Σπάνιες	Λευχαιμία ¹⁾
	Μη γνωστές	Ηπατοσπληνικό λέμφωμα εκ Τ-κυττάρων ¹⁾ , καρκίνωμα εκ κυττάρων Merkel (νευροενδοκρινικό καρκίνωμα δέρματος) ¹⁾
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος*	Πολύ συχνές	Λευκοπενία (συμπεριλαμβάνεται ουδετεροπενία και ακοκκιοκυτταραιμία), αναιμία
	Συχνές	Λευκοκυττάρωση, θρομβοπενία
	Όχι συχνές	Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα
	Σπάνιες	Πανκυτοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος*	Συχνές	Υπερευαισθησία, αλλεργίες (συμπεριλαμβάνεται εποχική αλλεργία)
	Όχι συχνές	Σαρκοείδωση ¹⁾ , αγγειίτιδα
	Σπάνιες	Αναφυλαξία ¹⁾
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές	Λιπίδια αυξημένα
	Συχνές	Υποκαλιαιμία, ουρικό οξύ αυξημένο, νάτριο αίματος μη φυσιολογικό, υπασβεστιαίμια, υπεργλυκαιμία, υποφωσφοραιμία, αφυδάτωση
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Μεταβολή διάθεσης (συμπεριλαμβάνεται κατάθλιψη), άγχος, αϋπνία

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του νευρικού συστήματος*	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία
	Συχνές	Παραισθησίες (συμπεριλαμβάνεται υπαισθησία), ημικρανία, συμπίεση νευρικής ρίζας
	Όχι συχνές	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ¹⁾ , τρόμος, νευροπάθεια
	Σπάνιες	Σκλήρυνση κατά πλάκας, απομυελινωτικές διαταραχές (π.χ. οπτική νευρίτιδα, σύνδρομο Guillain- Barré) ¹⁾
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές	Οπτική διαταραχή, επιπεφυκίτιδα, βλεφαρίτιδα, οίδημα του οφθαλμού
	Όχι συχνές	Διπλωπία
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Συχνές	Ίλιγγος
	Όχι συχνές	Κώφωση, εμβοές
Καρδιακές διαταραχές*	Συχνές	Ταχυκαρδία
	Όχι συχνές	Έμφραγμα του μυοκαρδίου ¹⁾ , αρρυθμία, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
	Σπάνιες	Καρδιακή ανακοπή
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Υπέρταση, έξαψη, αιμάτωμα
	Όχι συχνές	Ανεύρυσμα αορτής, απόφραξη αρτηρίας, θρομβοφλεβίτιδα

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου*	Συχνές	Άσθμα, δύσπνοια, βήχας
	Όχι συχνές	Πνευμονική εμβολή ¹⁾ , διάμεση πνευμονοπάθεια, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, πνευμονίτιδα, υπεζωκοτική συλλογή ¹⁾
	Σπάνιες	Πνευμονική ίνωση ¹⁾
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Κοιλιακό άλγος, ναυτία και έμετος
	Συχνές	Αιμορραγία γαστρεντερικού, δυσπεψία, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, σύνδρομο ξηρότητας
	Όχι συχνές	Παγκρεατίτιδα, δυσφαγία, οίδημα προσώπου
	Σπάνιες	Διάτρηση του εντέρου ¹⁾
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων*	Πολύ συχνές	Αυξημένα ηπατικά ένζυμα
	Όχι συχνές	Χολοκυστίτιδα και χολολιθίαση, ηπατική στεάτωση, χολερυθρίνη αυξημένη
	Σπάνιες	Ηπατίτιδα, επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β ¹⁾ αυτοάνοση ηπατίτιδα ¹⁾
	Μη γνωστές	Ηπατική ανεπάρκεια ¹⁾
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Εξάνθημα (συμπεριλαμβάνεται αποφολιδωτικό εξάνθημα)
	Συχνές	Επιδείνωση ή πρόσφατη έναρξη της ψωρίασης (συμπεριλαμβάνεται φλυκταινώδης ψωρίαση παλαμών και πελμάτων) ¹⁾ , κνίδωση, μώλωπες (συμπεριλαμβάνεται πορφύρα), δερματίτιδα (συμπεριλαμβάνεται έκζεμα), ρήξη όνυχα,

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
		υπερίδρωση, αλωπεκία ¹⁾ , κνησμός
	Όχι συχνές	Νυκτερινοί ιδρώτες, ουλή
	Σπάνιες	Πολύμορφο ερύθημα ¹⁾ , σύνδρομο Stevens-Johnson ¹⁾ , αγγειοοίδημα ¹⁾ , δερματική αγγειίτιδα ¹⁾ λειχηνοειδής αντίδραση δέρματος ¹⁾
	Μη γνωστές	Επιδείνωση των συμπτωμάτων δερματομυοσίτιδας ¹⁾
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Μυοσκελετικός πόνος
	Συχνές	Μυϊκοί σπασμοί (συμπεριλαμβάνεται κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη)
	Όχι συχνές	Ραβδομύολυση, συστηματικός ερυθματώδης λύκος
	Σπάνιες	Σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο ¹⁾
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Συχνές	Νεφρική δυσλειτουργία, αιματοουρία
	Όχι συχνές	Νυκτουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Όχι συχνές	Στυτική δυσλειτουργία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης*	Πολύ συχνές	Αντίδραση της θέσης ένεσης (συμπεριλαμβάνεται ερύθημα της θέσης ένεσης)
	Συχνές	Θωρακικό άλγος, οίδημα, πυρεξία ¹⁾
	Όχι συχνές	Φλεγμονή
Παρακλινικές εξετάσεις*	Συχνές	Διαταραχές της πήκτικότητας και αιμορραγικές (συμπεριλαμβάνεται χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστικής παρατεταμένος),

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
		θετικός έλεγχος αυτοαντισωμάτων (συμπεριλαμβάνεται αντίσωμα έναντι της διπλής έλικας του DNA), γαλακτική αφυδρογονάση αίματος αυξημένη
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Συχνές	Ανεπαρκής επούλωση

* περαιτέρω πληροφορίες βρίσκονται σε κάποια άλλα σημεία των παραγράφων 4.3, 4.4 και 4.8

** συμπεριλαμβάνονται μελέτες επέκτασης με ανοικτή χορήγηση

¹⁾ συμπεριλαμβανομένων στοιχείων από αυθόρμητες αναφορές

Διαλυτική ιδρωταδενίτιδα

Το προφίλ ασφάλειας για τους ασθενείς με διαλυτική ιδρωταδενίτιδα που έλαβαν εβδομαδιαία θεραπεία με adalimumab ήταν σύμφωνο με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του adalimumab.

Ραγοειδίτιδα

Το προφίλ ασφάλειας για τους ασθενείς με ραγοειδίτιδα που έλαβαν θεραπεία με adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα ήταν σύμφωνο με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του adalimumab.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αντιδράσεις της θέσης ένεσης

Στις πιλοτικές ελεγχόμενες δοκιμές σε ενήλικες και παιδιά, το 12,9% των ασθενών που έλαβαν adalimumab παρουσίασαν αντιδράσεις της θέσης ένεσης (ερύθημα και/ή κνησμός, αιμορραγία, πόνος ή οίδημα), συγκριτικά με το 7,2% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο ή φάρμακο μάρτυρα. Οι αντιδράσεις της θέσης ένεσης γενικά δεν οδήγησαν στη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος.

Λοιμώξεις

Στις πιλοτικές ελεγχόμενες δοκιμές σε ενήλικες και παιδιά, το ποσοστό λοίμωξης ήταν 1,51 ανά έτος ασθενή στους ασθενείς που έλαβαν adalimumab και 1,46 ανά έτος ασθενή σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και φάρμακο μάρτυρα. Οι λοιμώξεις περιελάμβαναν κυρίως ρινοφαρυγγίτιδα, λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού και παραρρινοκολπίτιδα. Οι περισσότεροι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία με adalimumab αφού υποχώρησε η λοίμωξη.

Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων ήταν 0,04 ανά έτος ασθενή σε ασθενείς που έλαβαν adalimumab και 0,03 ανά έτος ασθενή σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και φάρμακο μάρτυρα.

Σε ελεγχόμενες και ανοιχτές μελέτες σε ενήλικες και παιδιά με adalimumab, έχουν αναφερθεί σοβαρές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων και θανατηφόρων λοιμώξεων, οι οποίες εμφανίστηκαν σπάνια), οι οποίες περιλαμβάνουν αναφορές φυματίωσης (περιλαμβάνεται και κεγχροειδής και εξωπνευμονική) και διηθητικές ευκαιριακές λοιμώξεις (π.χ. διάχυτη ή εξωπνευμονική ιστοπλάσμωση, βλαστομυκητίαση, κοκκιδιοειδομυκητίαση, πνευμονοκύστη, καντιντίαση, ασπεργίλλωση και λιστερίωση). Στις περισσότερες περιπτώσεις η φυματίωση εμφανίστηκε μέσα στους πρώτους οκτώ μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας και είναι πιθανό να συνδέεται με υποτροπή λανθάνουσας νόσου.

Κακοήθειες και λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές

Κατά τη διάρκεια μελετών του adalimumab σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα και αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα) δεν παρατηρήθηκε καμία κακοήθεια σε 249 παιδιατρικούς ασθενείς με έκθεση 655,6 έτη ασθενών. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν κακοήθειες σε 192 παιδιατρικούς ασθενείς με έκθεση 498,1 έτη ασθενών κατά τη διάρκεια μελετών με το adalimumab σε παιδιατρικούς ασθενείς με νόσο του Crohn. Κατά τη διάρκεια μιας μελέτης του adalimumab σε παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια ψωρίαση κατά πλάκας δεν παρατηρήθηκε καμία κακοήθεια σε 77 παιδιατρικούς ασθενείς με έκθεση 80,0 έτη ασθενών. Κατά τη διάρκεια μιας μελέτης του adalimumab σε παιδιατρικούς ασθενείς με ραγοειδίτιδα δεν παρατηρήθηκαν κακοήθειες σε 60 παιδιατρικούς ασθενείς με έκθεση 58,4 έτη ασθενών.

Κατά τη διάρκεια των ελεγχόμενων τμημάτων πιλοτικών μελετών του adalimumab σε ενήλικες σε λιγότερο από 12 εβδομάδες διάρκεια σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας, ψωριασική αρθρίτιδα, ψωρίαση, διαπυητική ιδρωταδενίτιδα, νόσο του Crohn, ελκώδη κολίτιδα και ραγοειδίτιδα, παρατηρήθηκαν κακοήθειες, εκτός του λεμφώματος και του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος, με συχνότητα (95% διάστημα εμπιστοσύνης) 6,8 (4,4, 10,5) ανά 1.000 ασθενείς-έτη μεταξύ 5.291 ασθενών που έλαβαν adalimumab έναντι 6,3 (3,4, 11,8) ανά 1.000 ασθενείς-έτη μεταξύ 3.444 ασθενών μαρτύρων (η μέση διάρκεια της θεραπείας ήταν 4,0 μήνες για το adalimumab και 3,8 μήνες για τους ασθενείς μάρτυρες). Η συχνότητα (95% διάστημα εμπιστοσύνης) των μη μελανωματικών καρκίνων του δέρματος ήταν 8,8 (6,0, 13,0) ανά 1.000 ασθενείς-έτη μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν adalimumab και 3,2 (1,3, 7,6) ανά 1.000 ασθενείς-έτη μεταξύ των ασθενών μαρτύρων. Από αυτούς τους καρκίνους του δέρματος, έχει παρατηρηθεί καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο με συχνότητα (95% διάστημα εμπιστοσύνης) 2,7 (1,4, 5,4) ανά 1.000 ασθενείς-έτη μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν adalimumab και 0,6 (0,1, 4,5) ανά 1.000 ασθενείς-έτη μεταξύ των ασθενών μαρτύρων. Η συχνότητα (95% διάστημα εμπιστοσύνης) των λεμφωμάτων ήταν 0,7 (0,2, 2,7) ανά 1.000 ασθενείς-έτη μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν adalimumab και 0,6 (0,1, 4,5) ανά 1.000 ασθενείς-έτη μεταξύ των ασθενών μαρτύρων.

Όταν συνδυαστούν τα ελεγχόμενα μέρη αυτών των μελετών και οι εν εξελίξει και ολοκληρωμένες ανοιχτές μελέτες επέκτασης με μία μέση διάρκεια περίπου 3,3 χρόνια συμπεριλαμβανομένων 6.427 ασθενών και πάνω από 26.439 ασθενείς-έτη θεραπείας, η παρατηρηθείσα συχνότητα κακοηθειών, εκτός του λεμφώματος και του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος είναι περίπου 8,5 ανά 1.000 ασθενείς-έτη. Η παρατηρηθείσα συχνότητα των μη μελανωματικών καρκίνων του δέρματος είναι περίπου 9,6 ανά 1.000 ασθενείς-έτη και η παρατηρηθείσα συχνότητα του λεμφώματος είναι περίπου 1,3 ανά 1.000 ασθενείς-έτη.

Από την μετά την κυκλοφορία από τον Ιανουάριο του 2003 μέχρι το Δεκέμβριο 2010, κυρίως σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, η καταγραφείσα συχνότητα των κακοηθειών είναι περίπου 2,7 ανά 1.000 ασθενείς-έτη θεραπείας. Η καταγραφείσα συχνότητα για τους μη μελανωματικούς καρκίνους του δέρματος και τα λεμφώματα είναι περίπου 0,2 και 0,3 ανά 1000 ασθενείς-έτη θεραπείας, αντιστοίχως (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σπάνιες περιπτώσεις ηπατοσπληνικού T-cell λεμφώματος μετά την κυκλοφορία έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε adalimumab (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αυτοαντισώματα

Δείγματα ορού των ασθενών ελέγχθηκαν για αυτοαντισώματα σε πολλαπλές χρονικές στιγμές στις μελέτες ρευματοειδούς αρθρίτιδας I-V. Σε αυτές τις μελέτες, το 11,9% των ασθενών που έλαβαν adalimumab και το 8,1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο καθώς και φάρμακο μάρτυρα με αρνητικούς τίτλους αντιπυρηνικών αντισωμάτων πριν από την έναρξη της θεραπείας παρουσίασαν θετικούς τίτλους κατά την εβδομάδα 24. Δύο από τους 3441 ασθενείς που έλαβαν adalimumab σε όλες τις

μελέτες ρευματοειδούς και ψωριασικής αρθρίτιδας ανέπτυξαν κλινικά σημεία ενδεικτικά νέου συνδρόμου τύπου συστηματικού ερυθματώδους λύκου. Οι ασθενείς παρουσίασαν βελτίωση μετά τη διακοπή της θεραπείας. Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε νεφρίτιδα του λύκου ή συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα.

Συμβάματα του ήπατος και των χοληφόρων

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές Φάσης 3 με το adalimumab σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και ψωριασική αρθρίτιδα με διάρκεια περιόδου ελέγχου μεταξύ 4 και 104 εβδομάδων, αυξήσεις της ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ παρατηρήθηκαν στο 3,7% των ασθενών που έλαβαν adalimumab και στο 1,6% των ασθενών που έλαβαν φάρμακο μάρτυρα.

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες Φάσης 3 με το adalimumab σε ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, ηλικίας 4 έως 17 ετών και ασθενείς με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα, ηλικίας 6 έως 17 ετών, αυξήσεις της ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ παρατηρήθηκαν στο 6,1% των ασθενών που έλαβαν adalimumab και στο 1,3% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι περισσότερες αυξήσεις της ALT παρατηρήθηκαν με την ταυτόχρονη χρήση μεθοτρεξάτης. Δεν παρατηρήθηκαν αυξήσεις της ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ σε κλινικές μελέτες Φάσης 3 με το adalimumab σε ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, ηλικίας 2 έως <4 ετών.

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές Φάσης 3 με το adalimumab σε ασθενείς με νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα με διάρκεια περιόδου ελέγχου μεταξύ 4 και 52 εβδομάδων, αυξήσεις της ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ παρατηρήθηκαν στο 0,9% των ασθενών που έλαβαν adalimumab και στο 0,9% των ασθενών που έλαβαν φάρμακο μάρτυρα.

Στην κλινική μελέτη Φάσης 3 του adalimumab σε ασθενείς με παιδιατρική νόσο του Crohn, η οποία αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια δύο δοσολογικών σχημάτων συντήρησης προσαρμοσμένων στο σωματικό βάρος που ακολούθησαν θεραπεία επαγωγής έως 52 εβδομάδες προσαρμοσμένη στο σωματικό βάρος, οι αυξήσεις της ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ εμφανίστηκαν στο 2,6% (5/192) των ασθενών, 4 εκ των οποίων λάμβαναν ταυτόχρονη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά κατά την έναρξη.

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες Φάσης 3 με το adalimumab σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας με διάρκεια περιόδου ελέγχου μεταξύ 12 και 24 εβδομάδων, αυξήσεις της ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ παρατηρήθηκαν στο 1,8% των ασθενών που έλαβαν adalimumab και στο 1,8% των ασθενών που έλαβαν φάρμακο μάρτυρα.

Δεν παρατηρήθηκαν αυξήσεις της ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ σε κλινικές μελέτες Φάσης 3 με το adalimumab σε παιδιατρικούς ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας.

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με το adalimumab (αρχικές δόσεις 160 mg την εβδομάδα 0 και 80 mg την εβδομάδα 2, ακολουθούμενες από 40 mg κάθε εβδομάδα ξεκινώντας από την εβδομάδα 4), σε ασθενείς με διαφυητική ιδρωταδενίτιδα με διάρκεια περιόδου ελέγχου μεταξύ 12 και 16 εβδομάδων, αυξήσεις της ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ παρατηρήθηκαν στο 0,3% των ασθενών που έλαβαν adalimumab και στο 0,6% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με το adalimumab (αρχικές δόσεις 80 mg την εβδομάδα 0, ακολουθούμενες από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα ξεκινώντας από την εβδομάδα 1), σε ενήλικες ασθενείς με ραγοειδίτιδα για έως 80 εβδομάδες, με μια διάμεση έκθεση 166,5 ημερών και 105,0 ημερών με adalimumab και φάρμακο μάρτυρα, αντίστοιχα, αυξήσεις της ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ παρατηρήθηκαν στο 2,4% των ασθενών που έλαβαν adalimumab και στο 2,4% των ασθενών που έλαβαν φάρμακο μάρτυρα.

Σε όλες τις ενδείξεις σε κλινικές μελέτες οι ασθενείς με αυξημένη ALT ήταν ασυμπτωματικοί και στις περισσότερες περιπτώσεις οι αυξήσεις ήταν παροδικές και υποχώρησαν κατά τη συνέχιση της θεραπείας. Ωστόσο, υπήρξαν επίσης αναφορές μετά την κυκλοφορία ηπατικής ανεπάρκειας καθώς και λιγότερο

σοβαρών ηπατικών διαταραχών που μπορεί να προηγηθούν της ηπατικής ανεπάρκειας, όπως ηπατίτιδα συμπεριλαμβανομένης της αυτοάνοσης ηπατίτιδας σε ασθενείς που λάμβαναν adalimumab.

Ταυτόχρονη θεραπεία με αζαθειοπρίνη/6-μερκαπτοπουρίνη

Σε μελέτες με ενήλικες με νόσο του Crohn, υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με κακοήθεια ή σοβαρές λοιμώξεις παρατηρήθηκαν με το συνδυασμό adalimumab και αζαθειοπρίνη/6-μερκαπτοπουρίνη συγκριτικά με το adalimumab μόνο.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα που οδήγησε σε περιορισμό της δόσης. Το υψηλότερο επίπεδο δόσης που έχει αξιολογηθεί ήταν οι πολλαπλές ενδοφλέβιες δόσεις των 10 mg/kg, το οποίο είναι περίπου 15 φορές μεγαλύτερο από τη συνιστώμενη δόση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, Αναστολείς του Παράγοντα Νέκρωσης Όγκων α (TNF-α). Κωδικός ATC: L04AB04

Το Kromea είναι ένα βιομοειδές φαρμακευτικό προϊόν. Λεπτομερείς πληροφορίες είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

Μηχανισμός δράσης

Το adalimumab προσδένεται ειδικά στον TNF και εξουδετερώνει τη βιολογική λειτουργία του TNF παρεμποδίζοντας την αλληλεπίδρασή του με τους p55 και p75 υποδοχείς TNF στη επιφάνεια των κυττάρων.

Το adalimumab τροποποιεί επίσης τις βιολογικές ανταποκρίσεις που επάγονται ή ρυθμίζονται από τον TNF, συμπεριλαμβανομένων των αλλαγών στα επίπεδα των μορίων προσκόλλησης που ευθύνονται για τη μετακίνηση των λευκοκυττάρων (ELAM-1, VCAM-1 και ICAM-1 με ένα IC₅₀ των 0,1-0,2 nM).

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Μετά τη θεραπεία με adalimumab, παρατηρήθηκε μια ταχεία μείωση των επιπέδων των δεικτών της οξείας φάσεως της φλεγμονής (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και ταχύτητα καθίζησης των ερυθροκυττάρων (ESR)) και των κυτοκινών του ορού (IL-6), συγκριτικά με τα επίπεδα που παρατηρήθηκαν πριν από την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Τα επίπεδα ορού των μέταλλο-πρωτεϊνών της μεσοκυττάριας ουσίας (MMP-1 και MMP-3) που προκαλούν ανακατασκευή του ιστού που ευθύνεται για την καταστροφή του χόνδρου μειώθηκαν επίσης μετά τη χορήγηση του adalimumab. Οι ασθενείς που έλαβαν το adalimumab παρουσίασαν συνήθως βελτίωση των αιματολογικών σημείων της χρόνιας φλεγμονής.

Επίσης, παρατηρήθηκε μία ταχεία μείωση των επιπέδων της CRP σε ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα μετά τη θεραπεία με adalimumab. Σε ασθενείς με νόσο του Crohn παρατηρήθηκε μείωση του αριθμού των κυττάρων που εκφράζουν δείκτες φλεγμονής στο παχύ έντερο συμπεριλαμβανομένης σημαντικής μείωσης της έκφρασης του TNFα. Ενδοσκοπικές μελέτες του εντερικού βλεννογόνου έδειξαν στοιχεία επούλωσης του βλεννογόνου σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με adalimumab.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Το adalimumab αξιολογήθηκε σε πάνω από 3000 ασθενείς σε όλες τις κλινικές μελέτες ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του adalimumab αξιολογήθηκαν σε πέντε τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές και καλώς ελεγχόμενες μελέτες. Μερικοί ασθενείς έλαβαν το φάρμακο για περίοδο μέχρι 120 μήνες.

Η μελέτη RA I αξιολόγησε 271 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι ήταν ≥ 18 ετών, είχαν αποτύχει στη θεραπεία με ένα τουλάχιστον τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο και είχαν ανεπαρκή αποτελεσματικότητα με χορήγηση μεθοτρεξάτης σε δόσεις των 12,5 έως 25 mg (10 mg σε περίπτωση δυσανεξίας στη μεθοτρεξάτη) ανά εβδομάδα και στους οποίους η δόση της μεθοτρεξάτης παρέμεινε σταθερή σε 10 έως 25 mg ανά εβδομάδα. Δόσεις των 20, 40 ή 80 mg adalimumab ή εικονικού φαρμάκου χορηγήθηκαν ανά δεύτερη εβδομάδα επί 24 εβδομάδες.

Η μελέτη RA II αξιολόγησε 544 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι ήταν ≥ 18 ετών και είχαν αποτύχει στη θεραπεία με ένα τουλάχιστον τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο. Δόσεις των 20 ή 40 mg adalimumab χορηγήθηκαν με υποδόρια έγχυση ανά δεύτερη εβδομάδα με εικονικό φάρμακο στις ενδιάμεσες εβδομάδες ή κάθε εβδομάδα επί 26 εβδομάδες. Το εικονικό φάρμακο χορηγήθηκε κάθε εβδομάδα για την ίδια χρονική διάρκεια. Δε χορηγήθηκε κανένα άλλο τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο.

Η μελέτη RA III αξιολόγησε 619 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι ήταν ≥ 18 ετών, και οι οποίοι είχαν μη αποτελεσματική ανταπόκριση στη μεθοτρεξάτη σε δόσεις των 12,5 έως 25 mg ή οι οποίοι είχαν δυσανεξία σε 10 mg μεθοτρεξάτης κάθε εβδομάδα. Υπήρχαν τρεις ομάδες σε αυτή τη μελέτη. Η πρώτη έλαβε ενέσεις εικονικού φαρμάκου ανά εβδομάδα επί 52 εβδομάδες. Η δεύτερη έλαβε 20 mg adalimumab ανά εβδομάδα επί 52 εβδομάδες. Η τρίτη ομάδα έλαβε 40 mg adalimumab ανά δεύτερη εβδομάδα με ενέσεις εικονικού φαρμάκου στις ενδιάμεσες εβδομάδες. Μετά την ολοκλήρωση των πρώτων 52 εβδομάδων, 457 ασθενείς συμμετείχαν σε ανοιχτή μελέτη επέκτασης στην οποία 40 mg adalimumab/MTX χορηγήθηκαν κάθε δεύτερη εβδομάδα για περίοδο μέχρι και 10 χρόνια.

Η μελέτη RA IV αξιολόγησε κυρίως την ασφάλεια σε 636 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι ήταν ≥ 18 ετών. Οι ασθενείς είτε δεν είχαν λάβει τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο ή παρέμειναν στην προϋπάρχουσα αντιρευματική θεραπεία τους με την προϋπόθεση ότι η θεραπεία αυτή ήταν σταθερή για τουλάχιστον 28 ημέρες. Οι θεραπείες αυτές περιλαμβάνουν μεθοτρεξάτη, λεφλουνομίδη, υδροξυχλωροκίνη, σουλφασαλαζίνη και /ή άλατα χρυσού. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 40 mg adalimumab ή εικονικό φάρμακο ανά δεύτερη εβδομάδα επί 24 εβδομάδες.

Η μελέτη RA V αξιολόγησε 799 ενήλικες ασθενείς στους οποίους δεν είχε χορηγηθεί ποτέ μεθοτρεξάτη με μέτρια έως σοβαρή πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα (μέση διάρκεια θεραπείας λιγότερο από 9 μήνες). Αυτή η μελέτη αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα της θεραπείας συνδυασμού μεθοτρεξάτης με adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, του adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα ως μονοθεραπεία και της μεθοτρεξάτης ως μονοθεραπεία, όσον αφορά στη μείωση σημείων, συμπτωμάτων

και το βαθμό εξέλιξης της αρθρικής βλάβης στη ρευματοειδή αρθρίτιδα για 104 εβδομάδες. Μετά το πέρας των πρώτων 104 εβδομάδων, 497 ασθενείς συμμετείχαν σε μια ανοιχτή φάση επέκτασης στην οποία χορηγούνταν 40 mg adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα για περίοδο μέχρι και 10 χρόνια.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο στις μελέτες RA I, II και III και το δευτερεύον καταληκτικό σημείο στη μελέτη RA IV ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση κατά ACR 20 στην εβδομάδα 24 ή 26. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο στη μελέτη RA V ήταν το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν ανταπόκριση κατά ACR 50 στην εβδομάδα 52. Η Μελέτη III και V είχαν ένα επιπρόσθετο πρωτεύον καταληκτικό σημείο κατά την Εβδομάδα 52, την επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου (βάσει των ακτινολογικών ευρημάτων). Η μελέτη RA III είχε επίσης ως πρωτεύον καταληκτικό σημείο τις αλλαγές στην ποιότητα ζωής.

ACR ανταπόκριση

Το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν adalimumab και εμφάνισαν ανταποκρίσεις ACR 20, 50 και 70 ήταν σταθερό στις μελέτες RA I, II και III. Τα αποτελέσματα της δόσης των 40 mg ανά δεύτερη εβδομάδα συνοψίζονται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7
ACR ανταποκρίσεις σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο
(ποσοστό ασθενών)

Ανταπόκριση	Μελέτη RA I ^{a**}		Μελέτη RA II ^{a**}		Μελέτη RA III ^{a**}	
	Εικονικό φάρμακο/ MTX ^γ n=60	Adalimumab ^β / MTX ^γ n=63	Εικονικό φάρμακο n=110	Adalimumab ^β n=113	Εικονικό φάρμακο/ MTX ^γ n=200	Adalimumab ^β / MTX ^γ n=207
ACR 20						
6 μήνες	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 μήνες	NA	NA	NA	NA	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 μήνες	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 μήνες	NA	NA	NA	NA	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 μήνες	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 μήνες	NA	NA	NA	NA	4,5%	23,2%

^a Μελέτη RA I στις 24 εβδομάδες, μελέτη RA II στις 26 εβδομάδες και μελέτη RA III στις 24 και 52 εβδομάδες

^β 40 mg adalimumab χορηγούμενο ανά δεύτερη εβδομάδα

^γ MTX = μεθοτρεξάτη

^{**}p < 0,01, adalimumab έναντι εικονικού φαρμάκου

Στις μελέτες RA I-IV, όλα τα μεμονωμένα στοιχεία των ανταποκρίσεων σύμφωνα με το ACR (αριθμός επώδυνων και διογκωμένων αρθρώσεων, αξιολόγηση της δραστηριότητας της νόσου και του άλγους από τον γιατρό και τον ασθενή, τιμές δείκτη ανικανότητας (HAQ) και επίπεδα CRP (mg/dl)) βελτιώθηκαν στις 24 ή 26 εβδομάδες έναντι του εικονικού φαρμάκου. Στη μελέτη RA III, οι βελτιώσεις αυτές διατηρήθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια των 52 εβδομάδων.

Στην ανοιχτή μελέτη επέκτασης για τη μελέτη RA III, οι περισσότεροι ασθενείς που είχαν ACR ανταπόκριση διατήρησαν την ανταπόκριση όταν παρακολούθηθηκαν μέχρι και 10 χρόνια. Από 207 ασθενείς οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, 114 ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία με adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα για 5 χρόνια. Μεταξύ αυτών, 86

ασθενείς (75,4%) είχαν ανταποκρίσεις ACR 20, 72 ασθενείς (63,2%) είχαν ανταποκρίσεις ACR 50 και 41 ασθενείς (36%) είχαν ανταποκρίσεις ACR 70. Από 207 ασθενείς, 81 ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία με adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα για 10 χρόνια. Μεταξύ αυτών, 64 ασθενείς (79,0%) είχαν ανταποκρίσεις ACR 20, 56 ασθενείς (69,1%) είχαν ανταποκρίσεις ACR 50 και 43 ασθενείς (53,1%) είχαν ανταποκρίσεις ACR 70.

Στη μελέτη RA IV, η ACR 20 ανταπόκριση των ασθενών που έλαβαν adalimumab μαζί με τη συνήθη θεραπεία, ήταν στατιστικά σημαντικά καλύτερη συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο μαζί με τη συνήθη θεραπεία ($p < 0,001$).

Στις μελέτες RA I-IV, οι ασθενείς που έλαβαν adalimumab πέτυχαν στατιστικά σημαντικές ACR 20 και 50 ανταποκρίσεις συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο για μια περίοδο μιας έως δύο εβδομάδων μετά την έναρξη της θεραπείας.

Στη μελέτη RA V σε ασθενείς με πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα στους οποίους δεν είχε χορηγηθεί ποτέ μεθοτρεξάτη, η θεραπεία συνδυασμού με adalimumab και μεθοτρεξάτη οδήγησε σε γρηγορότερες και σημαντικά μεγαλύτερες ACR ανταποκρίσεις από τη μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη και τη μονοθεραπεία με adalimumab στην εβδομάδα 52 και οι ανταποκρίσεις διατηρήθηκαν στην εβδομάδα 104 (βλέπε Πίνακα 8).

Πίνακας 8
ACR ανταποκρίσεις στη μελέτη RA V
(ποσοστό ασθενών)

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

- το p-value προκύπτει από τη σύγκριση ανά ζεύγος της μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη και της θεραπείας συνδυασμού με adalimumab/μεθοτρεξάτη χρησιμοποιώντας το Mann-Whitney U test
- το p-value προκύπτει από τη σύγκριση ανά ζεύγος της μονοθεραπείας με adalimumab και της θεραπείας συνδυασμού με adalimumab/μεθοτρεξάτη χρησιμοποιώντας το Mann-Whitney U test
- το p-value προκύπτει από τη σύγκριση ανά ζεύγος της μονοθεραπείας με adalimumab και της μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη χρησιμοποιώντας το Mann-Whitney U test.

Στην ανοιχτή μελέτη επέκτασης για τη μελέτη RA V, τα ποσοστά ανταπόκρισης κατά ACR διατηρήθηκαν όταν παρακολούθηθηκαν για διάστημα έως 10 χρόνια. Από τους 542 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε 40 mg adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα, οι 170 ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία με adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα για 10 χρόνια. Μεταξύ αυτών, 154 ασθενείς (90,6%) είχαν ανταποκρίσεις κατά ACR 20, 127 ασθενείς (74,7%) είχαν ανταποκρίσεις κατά ACR 50, και 102 ασθενείς (60,0%) είχαν ανταποκρίσεις κατά ACR 70.

Στην εβδομάδα 52, το 42,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού adalimumab/μεθοτρεξάτης πέτυχαν κλινική ύφεση (DAS28 (CRP) < 2,6) συγκριτικά με το 20,6% των ασθενών που έλαβαν μεθοτρεξάτη σε μονοθεραπεία και το 23,4% των ασθενών που έλαβαν adalimumab σε μονοθεραπεία. Η

θεραπεία συνδυασμού adalimumab/μεθοτρεξάτης ήταν τόσο κλινικά όσο και στατιστικά ανώτερη από τη μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη ($p < 0,001$) και τη μονοθεραπεία με adalimumab ($p < 0,001$) για την επίτευξη χαμηλής ενεργότητας νόσου σε ασθενείς με προσφάτως διαγνωσθείσα μέτρια έως σοβαρή ρευματοειδή αρθρίτιδα. Η ανταπόκριση για τις δύο μονοθεραπείες ήταν παρόμοια ($p=0,447$).

Από τους 342 ασθενείς που αρχικά τυχαιοποιήθηκαν σε μονοθεραπεία με adalimumab ή θεραπεία συνδυασμού adalimumab/μεθοτρεξάτης που συμμετείχαν στην ανοιχτή μελέτη επέκτασης, 171 ασθενείς συμπλήρωσαν 10 χρόνια θεραπείας με adalimumab. Μεταξύ αυτών, 109 άτομα (63,7%) έχουν αναφερθεί να βρίσκονται σε ύφεση στα 10 χρόνια.

Ακτινολογική ανταπόκριση

Στη μελέτη RA III, όπου οι ασθενείς που λάμβαναν adalimumab είχαν ρευματοειδή αρθρίτιδα μέσης διάρκειας περίπου 11 ετών, η αρθρική δομική βλάβη αξιολογήθηκε ακτινολογικά και ορίστηκε ως η μεταβολή του τροποποιημένου Total Sharp Score (TSS) και των επιμέρους δεικτών του, της βαθμολογίας των διαβρώσεων και της βαθμολογίας της στένωσης του μεσαρθρίου διαστήματος (JSN). Οι ασθενείς που λάμβαναν adalimumab/MTX έδειξαν σημαντικά μικρότερη ακτινολογική επιδείνωση από τους ασθενείς που λάμβαναν MTX ως μονοθεραπεία στους 6 και 12 μήνες (βλέπε Πίνακα 9).

Στην ανοιχτή μελέτη επέκτασης για τη μελέτη RA III, η αναστολή της εξέλιξης της δομικής βλάβης διατηρήθηκε για 8 και 10 χρόνια σε μία υποομάδα ασθενών. Στα 8 χρόνια, 81 από 207 ασθενείς οι οποίοι αρχικά έλαβαν adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα αξιολογήθηκαν ακτινολογικά. Από αυτούς, 48 ασθενείς δεν έδειξαν καμία εξέλιξη της δομικής βλάβης όπως ορίζεται από τη μεταβολή από την αρχική βαθμολογία αναφοράς του τροποποιημένου Total Sharp Score (mTSS) της τάξεως του 0,5 ή λιγότερο. Στα 10 χρόνια, 79 από 207 ασθενείς οι οποίοι αρχικά έλαβαν adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα αξιολογήθηκαν ακτινολογικά. Μεταξύ αυτών, 40 ασθενείς δεν έδειξαν καμία εξέλιξη της δομικής βλάβης όπως ορίζεται από τη μεταβολή από την αρχική βαθμολογία αναφοράς του τροποποιημένου Total Sharp Score (mTSS) της τάξεως του 0,5 ή λιγότερο.

Πίνακας 9
Μέσες ακτινολογικές αλλαγές μετά τους 12 μήνες στη μελέτη RA III

	Εικονικό φάρμακο/MTX ^a	Adalimumab/MTX 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα	Εικονικό φάρμακο/MTX- Adalimumab/MTX (95% διάστημα εμπιστοσύνης ^β)	p-value
Total sharp score	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^γ
Βαθμολογία διαβρώσεων	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
Βαθμολογία JSN ^δ	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^aμεθοτρεξάτη

^β95% διάστημα εμπιστοσύνης για τις διαφορές στις βαθμολογίες μεταξύ μεθοτρεξάτης και adalimumab.

^γΒασίζεται σε ανάλυση κατά σειρά μεγέθους

^δΣτένωση του Μεσαρθρίου Διαστήματος

Στη μελέτη RA V, η αρθρική δομική βλάβη αξιολογήθηκε ακτινολογικά και ορίστηκε ως η μεταβολή του τροποποιημένου Total Sharp Score (βλέπε Πίνακα 10).

Πίνακας 10
Μέσες ακτινολογικές αλλαγές στην εβδομάδα 52 στη μελέτη RA V

	MTX n=257 (95% διάστημα εμπιστοσύνης)	Adalimumab n=274 (95% διάστημα εμπιστοσύνης)	Adalimumab /MTX n=268 (95% διάστημα εμπιστοσύνης)	p- value ^a	p- value ^b	p- value ^γ
Total 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
Βαθμολογία διαβρώσεων	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Βαθμολογία JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a το p-value προκύπτει από τη σύγκριση ανά ζεύγος της μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη και της θεραπείας συνδυασμού με adalimumab/μεθοτρεξάτη χρησιμοποιώντας το Mann-Whitney U test.

^b το p-value προκύπτει από τη σύγκριση ανά ζεύγος της μονοθεραπείας με adalimumab και της θεραπείας συνδυασμού με adalimumab/μεθοτρεξάτη χρησιμοποιώντας το Mann-Whitney U test

^γ το p-value προκύπτει από τη σύγκριση ανά ζεύγος της μονοθεραπείας με adalimumab και της μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη χρησιμοποιώντας το Mann-Whitney U test.

Μετά από 52 και 104 εβδομάδες θεραπείας, το ποσοστό ασθενών χωρίς ακτινολογική εξέλιξη (διαφορά από την αρχή της θεραπείας του τροποποιημένου Total Sharp Score $\leq 0,5$) ήταν σημαντικά υψηλότερη στη θεραπεία συνδυασμού adalimumab/μεθοτρεξάτης (63,8% και 61,2% αντιστοίχως) συγκριτικά με τη μεθοτρεξάτη ως μονοθεραπεία (37,4% και 33,5% αντιστοίχως, $p < 0,001$) και με το adalimumab ως μονοθεραπεία (50,7%, $p < 0,002$ και 44,5%, $p < 0,001$ αντιστοίχως).

Στην ανοιχτή μελέτη επέκτασης για τη μελέτη RA V, η μέση μεταβολή του τροποποιημένου Total Sharp Score από την αρχική τιμή έως το 10^ο Έτος ήταν 10,8, 9,2 και 3,9 σε ασθενείς που αρχικά τυχαιοποιήθηκαν σε μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη, μονοθεραπεία με adalimumab και θεραπεία συνδυασμού adalimumab/μεθοτρεξάτης, αντίστοιχα. Τα αντίστοιχα ποσοστά των ασθενών χωρίς ακτινολογική εξέλιξη ήταν 31,3%, 23,7% και 36,7%, αντίστοιχα.

Ποιότητα ζωής και λειτουργικότητα

Η ποιότητα ζωής σχετικά με την κατάσταση της υγείας και τη λειτουργικότητα του ασθενή αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας το βαθμό ανικανότητας του Ερωτηματολογίου Αξιολόγησης της Υγείας (HAQ) στις τέσσερις πιλοτικές επαρκώς και καλώς ελεγχόμενες μελέτες, και ήταν ένα προκαθορισμένο πρωτεύον καταληκτικό σημείο στην εβδομάδα 52 της μελέτης RA III. Όλες οι δόσεις /σχήματα του adalimumab στις τέσσερις μελέτες έδειξαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση στο δείκτη ανικανότητας του HAQ από την αρχή της θεραπείας μέχρι το Μήνα 6 συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο και το ίδιο αποτέλεσμα παρατηρήθηκε στη μελέτη RA III κατά την εβδομάδα 52. Τα αποτελέσματα από το Short Form Health Survey (SF 36) για όλες τις δόσεις /σχήματα του adalimumab στις τέσσερις μελέτες υποστηρίζουν τα ευρήματα αυτά, με στατιστικά σημαντικές περιληπτικές βαθμολογίες σωματικών παραμέτρων (PCS), όπως και με στατιστικά σημαντικές βαθμολογίες των παραμέτρων του πόνου και της ζωτικότητας για τη δόση των 40 mg ανά δεύτερη εβδομάδα. Μια στατιστικά σημαντική ελάττωση της κόπωσης, όπως μετράται από τη λειτουργική εκτίμηση της βαθμολογίας της θεραπείας χρόνιας νόσου (FACIT) παρατηρήθηκε και στις τρεις μελέτες όπου αξιολογήθηκε η παράμετρος αυτή (μελέτες RA I, III, IV).

Στη μελέτη RA III, οι περισσότεροι ασθενείς που πέτυχαν βελτίωση της λειτουργικότητας και συνέχισαν τη θεραπεία διατήρησαν τη βελτίωση έως και την εβδομάδα 520 (120 μήνες) ανοικτής θεραπείας. Η βελτίωση της ποιότητας ζωής μετρήθηκε την εβδομάδα 156 (36 μήνες) και η βελτίωση διατηρήθηκε στη

διάρκεια αυτής της περιόδου.

Στη μελέτη RA V, αποδείχθηκε μεγαλύτερη βελτίωση στο δείκτη ανικανότητας του HAQ και τα αποτελέσματα της σωματικής παραμέτρου του SF 36 έδειξαν μεγαλύτερη βελτίωση ($p < 0,001$) για τη θεραπεία συνδυασμού adalimumab/μεθοτρεξάτης σε σχέση με τη μεθοτρεξάτη σε μονοθεραπεία και με το adalimumab σε μονοθεραπεία στην εβδομάδα 52, η οποία διατηρήθηκε μέχρι την εβδομάδα 104. Μεταξύ των 250 ασθενών που ολοκλήρωσαν την ανοιχτή μελέτη επέκτασης, οι βελτιώσεις στη λειτουργικότητα διατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των 10 χρόνων θεραπείας.

Νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (JIA)

Πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (pJIA)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab αξιολογήθηκαν σε δύο μελέτες (pJIA I και II) σε παιδιά με ενεργό πολυαρθρική ή πολυαρθρικής μορφής νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, τα οποία είχαν μια ποικιλία τύπων εμφάνισης νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας (JIA) (πιο συχνά πολυαρθρίτιδα με αρνητικό ή θετικό ρευματοειδή παράγοντα και εκτεταμένη ολιγοαρθρίτιδα).

pJIA I

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab αξιολογήθηκαν σε μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, παραλλήλων ομάδων μελέτη σε 171 παιδιά (4-17 ετών) με πολυαρθρική NIA. Στην αρχική φάση ανοικτής επέκτασης (OL LI) οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σε δύο ομάδες, θεραπεία με MTX (μεθοτρεξάτη) ή θεραπεία χωρίς MTX. Οι ασθενείς που ήταν στο σκέλος χωρίς MTX είτε δεν είχαν λάβει στο παρελθόν MTX είτε είχαν αποσυρθεί από τη MTX τουλάχιστον δύο εβδομάδες πριν από τη χορήγηση του φαρμάκου μελέτης. Οι ασθενείς παρέμειναν σε σταθερές δόσεις ΜΣΑΦ και / ή πρεδνιζόνης ($\leq 0,2$ mg/kg /ημέρα ή 10 mg/ημέρα κατ' ανώτατο όριο). Στη φάση OL LI όλοι οι ασθενείς έλαβαν 24 mg / m² μέχρι μέγιστης δόσης 40 mg adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα για 16 εβδομάδες. Η κατανομή των ασθενών ανά ηλικία και ελάχιστη, μέση και μέγιστη δόση που έλαβαν κατά τη φάση OL LI παρουσιάζεται στον Πίνακα 11.

Πίνακας 11
Κατανομή ασθενών ανά ηλικία και δόση adalimumab που έλαβαν στη φάση OL LI

Ηλικιακή ομάδα	Αριθμός ασθενών στην έναρξη n (%)	Ελάχιστη, μέση και μέγιστη δόση
4 έως 7 έτη	31 (18,1)	10, 20 και 25 mg
8 έως 12 έτη	71 (41,5)	20, 25 και 40 mg
13 έως 17 έτη	69 (40,4)	25, 40 και 40 mg

Οι ασθενείς που κατέδειξαν μια ανταπόκριση κατά Pediatric ACR 30 την εβδομάδα 16 ήταν επιλέξιμοι προς τυχαιοποίηση στη διπλά τυφλή (DB) φάση και έλαβαν είτε adalimumab 24 mg/ m² μέχρι μέγιστης δόσης 40 mg ή εικονικό φάρμακο κάθε δεύτερη εβδομάδα για επιπλέον 32 εβδομάδες ή μέχρι την έξαρση της νόσου. Τα κριτήρια έξαρσης της νόσου ορίστηκαν ως επιδείνωση $\geq 30\%$ από την έναρξη σε ≥ 3 από 6 Pediatric ACR βασικά κριτήρια, ≥ 2 ενεργές αρθρώσεις και βελτίωση $> 30\%$ σε όχι περισσότερα του 1 από τα 6 κριτήρια. Μετά από 32 εβδομάδες ή στην έξαρση της νόσου, οι ασθενείς ήταν επιλέξιμοι να εισαχθούν στην ανοιχτή φάση επέκτασης.

Πίνακας 12
Ανταποκρίσεις κατά Ped ACR 30 στη μελέτη Πολυαρθρικής ΝΙΑ

Σκέλος	MTX		Χωρίς MTX	
Φάση				
OL-LI 16 εβδομάδες				
Ανταποκρίσεις κατά Ped ACR 30 (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Αποτελεσματικότητα				
Διπλά τυφλή 32 εβδομάδες	Adalimumab/ MTX (N = 38)	Εικονικό φάρμακο/ MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Εικονικό Φάρμακο (N = 28)
Εξάρσεις της νόσου στο τέλος των 32 εβδομάδων ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^β	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^γ
Μέσος χρόνος ως την έξαρση της νόσου	>32 εβδομάδες	20 εβδομάδες	>32 εβδομάδες	14 εβδομάδες

^α Ανταποκρίσεις κατά Ped ACR 30/50/70 την εβδομάδα 48 σημαντικά μεγαλύτερες από εκείνες των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο

^β p = 0,015

^γ p = 0,031

Μεταξύ εκείνων που ανταποκρίθηκαν στην εβδομάδα 16 (n = 144), οι ανταποκρίσεις κατά Pediatric ACR 30/50/70/90 διατηρήθηκαν μέχρι και έξι χρόνια στη φάση OLE σε ασθενείς που έλαβαν adalimumab καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Συνολικά 19 άτομα έλαβαν θεραπεία 6 ετών ή περισσότερο, 11 εκ των οποίων από την ηλικιακή ομάδα αναφοράς 4 έως 12 ετών και 8 της ηλικιακής ομάδας αναφοράς 13 έως 17 ετών.

Οι ανταποκρίσεις στο σύνολό τους ήταν γενικά καλύτερες και λιγότεροι ασθενείς ανέπτυξαν αντισώματα όταν έλαβαν θεραπεία συνδυασμού adalimumab και μεθοτρεξάτης συγκριτικά με το adalimumab σε μονοθεραπεία. Λαμβάνοντας υπόψη τα αποτελέσματα αυτά, το Kromea συνιστάται για χρήση σε συνδυασμό με MTX και για χρήση ως μονοθεραπεία σε ασθενείς στους οποίους η χρήση της MTX κρίνεται ακατάλληλη (βλέπε παράγραφο 4.2).

pJIA II

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab αξιολογήθηκαν σε μια ανοικτής επισημάνσης, πολυκεντρική μελέτη σε 32 παιδιά (2 - <4 ετών ή ηλικίας 4 ετών και άνω με βάρος <15 kg) με μέτρια έως σοβαρή ενεργό πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα. Οι ασθενείς έλαβαν adalimumab 24 mg/m² επιφάνειας σώματος (BSA, body surface area) με μέγιστη δόση τα 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, ως μία δόση χορηγούμενη με υποδόρια έγχυση για τουλάχιστον 24 εβδομάδες. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, τα περισσότερα άτομα έλαβαν ταυτόχρονα μεθοτρεξάτη (MTX), ενώ λιγότερα ανέφεραν χρήση κορτικοστεροειδών ή ΜΣΑΦ.

Στην εβδομάδα 12 και εβδομάδα 24, η ανταπόκριση PedACR30 ήταν 93,5% και 90,0%, αντίστοιχα, με τη χρήση της προσέγγισης των παρατηρούμενων δεδομένων. Τα ποσοστά των ασθενών με PedACR50/70/90 την εβδομάδα 12 και την εβδομάδα 24 ήταν 90,3% / 61,3% / 38,7% και 83,3% / 73,3% / 36,7%, αντίστοιχα. Μεταξύ εκείνων που ανταποκρίθηκαν (PedACR30) την Εβδομάδα 24 (n = 27 από 30

ασθενείς), οι ανταποκρίσεις στο PedACR30 διατηρήθηκαν για διάστημα έως 60 εβδομάδες στη φάση OLE σε ασθενείς που έλαβαν adalimumab καθ' όλη τη χρονική αυτή περίοδο. Συνολικά, 20 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία για 60 εβδομάδες ή περισσότερο.

Αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab αξιολογήθηκαν σε μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή μελέτη σε 46 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 6 έως 17 ετών) με μέτρια αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν είτε adalimumab 24 mg/m² επιφάνειας σώματος (BSA), με μέγιστη δόση τα 40 mg, ή εικονικό φάρμακο κάθε δεύτερη εβδομάδα για 12 εβδομάδες. Η διπλά-τυφλή περίοδος ακολουθήθηκε από μια περίοδο ανοιχτής θεραπείας (OL, open-label), κατά την οποία οι ασθενείς έλαβαν adalimumab 24 mg/m² επιφάνειας σώματος, με μέγιστη δόση τα 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, χορηγούμενο μέσω υποδόριας έγχυσης, για 192 επιπλέον εβδομάδες. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η ποσοστιαία μεταβολή από την αρχική τιμή έως την εβδομάδα 12 στον αριθμό των ενεργών αρθρώσεων με αρθρίτιδα (οίδημα που δεν οφείλεται σε δυσμορφία ή αρθρώσεις με απώλεια κίνησης και πόνο και/ή ευαισθησία), η οποία επιτεύχθηκε με μέση ποσοστιαία μείωση -62,6% (διάμεση ποσοστιαία μεταβολή -88,9%) στους ασθενείς της ομάδας που έλαβε adalimumab σε σύγκριση με -11,6% (διάμεση ποσοστιαία μεταβολή -50,0%) στους ασθενείς της ομάδας που έλαβε εικονικό φάρμακο. Η βελτίωση του αριθμού των ενεργών αρθρώσεων με αρθρίτιδα διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της περιόδου ανοιχτής θεραπείας έως την εβδομάδα 156 για τους 26 από τους 31 (84%) ασθενείς της ομάδας του adalimumab που παρέμειναν στη μελέτη. Αν και δεν είναι στατιστικά σημαντικό, η πλειοψηφία των ασθενών παρουσίασε βελτίωση της κλινικής τους εικόνας σε δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, όπως ο αριθμός των θέσεων με ενθεσίτιδα, ο αριθμός των επώδυνων αρθρώσεων (TJC), ο αριθμός των διογκωμένων αρθρώσεων (SJC), η ανταπόκριση κατά Pediatric ACR 50 και η ανταπόκριση κατά Pediatric ACR 70.

Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (ΑΣ)

Το adalimumab 40 mg χορηγούμενο κάθε δεύτερη εβδομάδα μελετήθηκε σε 393 ασθενείς σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές μελέτες 24 εβδομάδων, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με ενεργό αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (μέση αρχική βαθμολογία ενεργότητας της νόσου [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] 6,3 σε όλες τις ομάδες) που είχαν μη ικανοποιητική ανταπόκριση στη συμβατική θεραπεία. Σε εβδομήντα εννέα (20,1%) ασθενείς χορηγήθηκαν ταυτόχρονα άλλα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα και σε 37 (9,4%) ασθενείς γλυκοκορτικοειδή. Η τυφλή περίοδος ακολουθήθηκε από μία ανοιχτή μελέτη κατά τη διάρκεια της οποίας ασθενείς έλαβαν adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα μέσω υποδόριας έγχυσης για επιπλέον 28 εβδομάδες. Οι ασθενείς (n=215, 54,7%) οι οποίοι δεν πέτυχαν ASAS 20 στις εβδομάδες 12 ή 16 ή 20 έλαβαν adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα μέσω υποδόριας έγχυσης, πρώιμα ως ανοιχτής χορήγησης θεραπεία διάσωσης και, ως εκ τούτου, αντιμετωπίστηκαν σαν μη αποκρινόμενοι στη θεραπεία στη διπλά τυφλή στατιστική ανάλυση.

Σε μία μεγαλύτερη μελέτη ΑΣ I με 315 ασθενείς, τα αποτελέσματα έδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση των σημείων και συμπτωμάτων της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε adalimumab σε σύγκριση με τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο. Σημαντική ανταπόκριση αρχικά παρατηρήθηκε στην εβδομάδα 2 και διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια των 24 εβδομάδων (Πίνακας 13).

Πίνακας 13
Ανταποκρίσεις της αποτελεσματικότητας στη
Μελέτη της Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο
– Μελέτη I μείωση των σημείων και συμπτωμάτων

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

***, ** Στατιστικά σημαντικό με $p < 0.001$, < 0.01 για όλες τις συγκρίσεις μεταξύ adalimumab και εικονικού φαρμάκου στις εβδομάδες 2, 12 και 24

^a Assessments in Ankylosing Spondylitis

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε adalimumab είχαν σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση στην εβδομάδα 12, η οποία διατηρήθηκε έως την εβδομάδα 24 και στο SF36 και στο Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL).

Παρόμοιες τάσεις (όχι όλες στατιστικά σημαντικές) εμφανίστηκαν στη μικρότερη τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη ΑΣ II με 82 ενήλικες ασθενείς με ενεργό αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα.

Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας (ΑΣ)

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του adalimumab αξιολογήθηκαν σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ασθενείς με μη-ακτινολογικά επιβεβαιωμένη αξονική σπονδυλαρθρίτιδα (nr-axSpA). Στη μελέτη nr-axSpA I αξιολογήθηκαν ασθενείς με ενεργό μη-ακτινολογικά επιβεβαιωμένη αξονική σπονδυλαρθρίτιδα. Η μελέτη nr-axSpA II ήταν μια μελέτη για την απόσυρση της αγωγής σε ασθενείς με ενεργό μη-ακτινολογικά επιβεβαιωμένη αξονική σπονδυλαρθρίτιδα οι οποίοι πέτυχαν ύφεση κατά την θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με adalimumab.

Μελέτη nr-axSpA I

Στην Μελέτη nr-axSpA I, το adalimumab 40 mg χορηγούμενο κάθε δεύτερη εβδομάδα μελετήθηκε σε 185 ασθενείς σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη 12 εβδομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με ενεργό μη-ακτινολογικά επιβεβαιωμένη αξονική σπονδυλαρθρίτιδα (η μέση αρχική βαθμολογία ενεργότητας της νόσου [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] ήταν 6,4 στην ομάδα ασθενών που έλαβαν adalimumab και 6,5 στην ομάδα ασθενών που

έλαβαν εικονικό φάρμακο) που είχαν μη ικανοποιητική ανταπόκριση ή δυσανεξία σε ≥ 1 NSAIDs, ή αντένδειξη σε NSAIDs.

Σε 33 (18%) ασθενείς χορηγούνταν ταυτόχρονα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα και σε 146 (79%) ασθενείς μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (NSAIDs) κατά την έναρξη της μελέτης. Η διπλά τυφλή περίοδος ακολουθήθηκε από μία περίοδο ανοιχτής χορήγησης κατά τη διάρκεια της οποίας ασθενείς έλαβαν adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα μέσω υποδόριας έγχυσης για επιπλέον 144 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα της Εβδομάδας 12 έδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση των σημείων και συμπτωμάτων της ενεργού μη-ακτινολογικά επιβεβαιωμένης αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας στους ασθενείς που έλαβαν adalimumab συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 14).

Πίνακας 14
Ανταποκρίσεις της αποτελεσματικότητας στην
ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη nr-axSpA I

Διπλά - τυφλή ανταπόκριση στην εβδομάδα 12	Εικονικό φάρμακο N=94	Adalimumab N=91
ASAS ^a 40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**
ASAS 5/6	6%	31%***
ASAS μερική ύφεση	5%	16%*
BASDAI ^b 50	15%	35%**
ASDAS ^{γ,δ,ε}	-0,3	-1,0***
ASDAS ανενεργή νόσος	4%	24%***
hs-CRP ^{δ,στ,ζ}	-0,3	-4,7***
SPARCC MRI ιερολαγόνιων αρθρώσεων ^{δ,θ}	-0,6	-3,2**
SPARCC MRI σπονδυλικής στήλης ^{δ,ι}	-0,2	-1,8**

^a Διεθνής Εταιρεία Αξιολόγησης Σπονδυλαρθρίτιδας

^b Δείκτης Ενεργότητας Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας του Bath

^γ Κλίμακα ενεργότητας της νόσου της Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας

^δ μέση μεταβολή από την αρχική τιμή

^ε n=91 εικονικό φάρμακο και n=87 adalimumab

^{στ} Υψηλής Ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (mg/L)

^ζ n=73 εικονικό φάρμακο και n=70 adalimumab

^η Καναδική Κοινοπραξία Έρευνας της Σπονδυλαρθρίτιδας

^θ n=84 εικονικό φάρμακο και adalimumab

^ι n=82 εικονικό φάρμακο και n=85 adalimumab

***, **, * Στατιστικά σημαντικό με $p < 0,001$, $< 0,01$, και $< 0,05$, αντίστοιχα, για όλες τις συγκρίσεις μεταξύ adalimumab και εικονικού φαρμάκου.

Στην ανοιχτή μελέτη επέκτασης, με τη θεραπεία με το adalimumab η βελτίωση των σημείων και συμπτωμάτων διατηρήθηκε έως την εβδομάδα 156.

Αναστολή της φλεγμονής

Σημαντική βελτίωση των σημείων της φλεγμονής, όπως μετράται με την hs-CRP και τη μαγνητική τομογραφία των Ιερολαγόνιων αρθρώσεων και της Σπονδυλικής στήλης, διατηρήθηκε στους ασθενείς που έλαβαν adalimumab έως την εβδομάδα 156 και την εβδομάδα 104, αντίστοιχα.

Ποιότητα ζωής και λειτουργικότητα

Η ποιότητα ζωής σχετιζόμενη με την υγεία και τη λειτουργικότητα αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας τα ερωτηματολόγια HAQ-S και SF-36. Το adalimumab παρουσίασε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη

βελτίωση στο συνολικό αποτέλεσμα του HAQ-S και στο αποτέλεσμα σωματικής παραμέτρου του SF-36 (PCS) από την έναρξη έως την εβδομάδα 12 συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Η βελτίωση της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής και λειτουργικότητας διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της ανοιχτής επέκτασης έως την εβδομάδα 156.

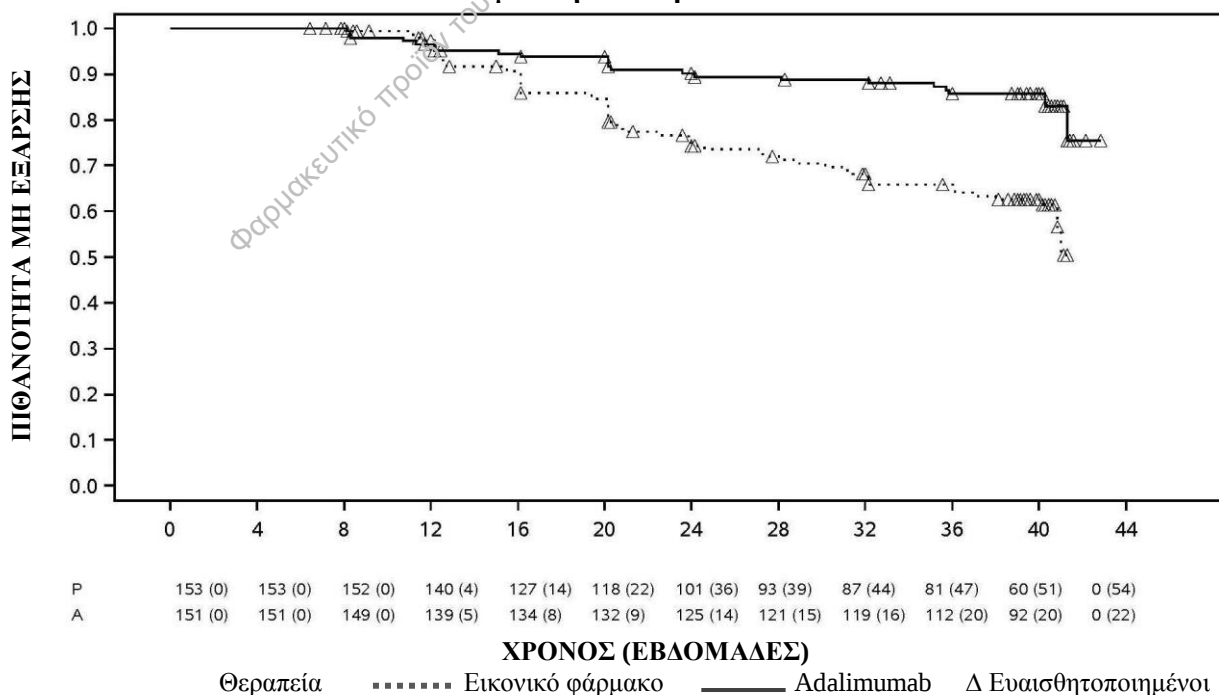
Μελέτη nr-axSpA II

673 ασθενείς με ενεργό μη-ακτινολογικά επιβεβαιωμένη αξονική σπονδυλαρθρίτιδα (η μέση αρχική τιμή ενεργότητας της νόσου [BASDAI] ήταν 7,0) οι οποίοι είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση σε ≥ 2 μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAIDs), ή δυσανεξία σε ή αντένδειξη για NSAIDs συμμετείχαν στην περίοδο ανοικτής επισημάνσης της Μελέτης nr-axSpA II κατά τη διάρκεια της οποίας έλαβαν adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα για 28 εβδομάδες.

Επίσης, αυτοί οι ασθενείς είχαν αντικειμενικά ευρήματα φλεγμονής στις ιερολαγόνιες αρθρώσεις ή στη σπονδυλική στήλη στη μαγνητική τομογραφία (MRI) ή αυξημένη hs-CRP. Κατόπιν, οι ασθενείς οι οποίοι πέτυχαν παρατεταμένη ύφεση για τουλάχιστον 12 εβδομάδες (N=305) (ASDAS $< 1,3$ στις εβδομάδες 16, 20, 24 και 28) κατά τη διάρκεια της περιόδου ανοικτής επισημάνσης τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε συνεχή αγωγή με adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα (N=152) ή εικονικό φάρμακο (N=153) για περαιτέρω 40 εβδομάδες σε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο (η συνολική διάρκεια της μελέτης ήταν 68 εβδομάδες). Στους συμμετέχοντες οι οποίοι ήταν σε έξαρση κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής περιόδου επιτρεπόταν η χορήγηση θεραπείας διάσωσης με adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα για τουλάχιστον 12 εβδομάδες.

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό των ασθενών χωρίς έξαρση έως την εβδομάδα 68 της μελέτης. Η έξαρση οριζόταν ως ASDAS $\geq 2,1$ σε δύο διαδοχικές επισκέψεις σε διάστημα τεσσάρων εβδομάδων. Ένα μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών σε adalimumab δεν είχε έξαρση της νόσου κατά την διπλά τυφλή περίοδο σε σύγκριση με εκείνους σε εικονικό φάρμακο (70,4% έναντι 47,1%, $p < 0,001$) (Σχήμα 1).

Σχήμα 1: Καμπύλες Kaplan-Meier που συνοψίζουν τον χρόνο έως την έξαρση στη μελέτη nr-axSpA II



Σημείωση: P = Εικονικό φάρμακο (αριθμός σε κίνδυνο (σε έξαρση)), A = Adalimumab (αριθμός σε κίνδυνο (σε έξαρση)).

Μεταξύ των 68 ασθενών οι οποίοι βρέθηκαν σε έξαρση στην ομάδα που κατανεμήθηκε στην απόσυρση της θεραπείας, 65 συμπλήρωσαν 12 εβδομάδες θεραπείας διάσωσης με adalimumab, εκ των οποίων 37 (56,9%) είχαν ανακτήσει ύφεση (ASDAS < 1,3) ύστερα από 12 εβδομάδες επανέναρξης της αγωγής ανοικτής επισήμανσης.

Έως την εβδομάδα 68, οι ασθενείς που έλαβαν συνεχή θεραπεία με Kromea έδειξαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση των σημείων και συμπτωμάτων της ενεργού μη-ακτινολογικά επιβεβαιωμένης αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας σε σύγκριση με τους ασθενείς οι οποίοι κατανεμήθηκαν στην απόσυρση της θεραπείας κατά την διάρκεια της διπλά τυφλής περιόδου της μελέτης (Πίνακας 15).

Πίνακας 15
Απόκριση αποτελεσματικότητας στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο για την μελέτη nr-axSpA II

Διπλά τυφλή απόκριση στην εβδομάδα 68	Εικονικό φάρμακο N=153	Adalimumab N=152
ASAS ^{α,β} 20	47,1%	70,4%***
ASAS ^{α,β} 40	45,8%	65,8%***
ASAS ^α μερική ύφεση	26,8%	42,1%**
ASDAS ^γ ανενεργός νόσος	33,3%	57,2%***
Μερική έξαρση ^δ	64,1%	40,8%***

^α Διεθνής Εταιρεία Αξιολόγησης Σπονδυλαρθρίτιδας

^β Η αρχική τιμή ορίζεται ως η αρχική τιμή της ανοικτής επισήμανσης όταν οι ασθενείς έχουν ενεργό νόσο.

^γ Κλίμακα ενεργότητας της νόσου της Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας

^δ Η Μερική έξαρση ορίζεται ως ASDAS $\geq$ 1,3 αλλά < 2,1 σε 2 διαδοχικές επισκέψεις.

***, ** Στατιστικά σημαντική στο $p < 0,001$ και $< 0,01$, αντίστοιχα, για όλες τις συγκρίσεις μεταξύ του adalimumab και του εικονικού φαρμάκου.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Η χορήγηση adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, μελετήθηκε σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ψωριασική αρθρίτιδα σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, τις μελέτες ΨΑ I και II. Στη μελέτη ΨΑ I με διάρκεια 24 εβδομάδων, συμμετείχαν 313 ενήλικες ασθενείς οι οποίοι είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση σε θεραπεία με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και από αυτούς περίπου το 50% λάμβαναν μεθοτρεξάτη. Στη μελέτη ΨΑ II με διάρκεια 12 εβδομάδων συμμετείχαν 100 ασθενείς οι οποίοι είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση σε θεραπεία με DMARD. Μετά την ολοκλήρωση και των δύο μελετών, 383 ασθενείς συμμετείχαν σε μία ανοιχτή μελέτη επέκτασης, στην οποία χορηγήθηκαν 40 mg adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Δεν υπάρχει επαρκής εμπειρία για την αποτελεσματικότητα του Kromea σε ασθενείς με αγκυλοποιητικής σπονδυλαρθρίτιδας ψωριασική αρθροπάθεια (ψωριασική σπονδυλίτιδα), εξαιτίας του μικρού αριθμού ασθενών οι οποίοι μελετήθηκαν.

Πίνακας 16
ACR ανταποκρίσεις σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες ψωριασικής αρθρίτιδας
(ποσοστό ασθενών)

Ανταπόκριση	Μελέτη ΨΑ I		Μελέτη ΨΑ II	
	Εικονικό φάρμακο N=162	Adalimumab N=151	Εικονικό φάρμακο N=49	Adalimumab N=51
ACR 20				
Εβδομάδα 12	14%	58%***	16%	39%*
Εβδομάδα 24	15%	57%***	N/A	N/A
ACR 50				
Εβδομάδα 12	4%	36%***	2%	25%***
Εβδομάδα 24	6%	39%***	N/A	N/A
ACR 70				
Εβδομάδα 12	1%	20%***	0%	14%*
Εβδομάδα 24	1%	23%***	N/A	N/A

*** p < 0,001 για όλες τις συγκρίσεις μεταξύ adalimumab και εικονικού φαρμάκου

* p < 0,05 για όλες τις συγκρίσεις μεταξύ adalimumab και εικονικού φαρμάκου

N/A δεν εφαρμόζεται

Οι ανταποκρίσεις κατά ACR στη μελέτη ΨΑ I ήταν παρόμοιες είτε με είτε χωρίς συγχωρηγούμενη θεραπεία με μεθοτρεξάτη.

Οι ανταποκρίσεις κατά ACR διατηρήθηκαν στην ανοιχτή μελέτη επέκτασης για περίοδο μέχρι 136 εβδομάδες.

Ακτινολογικές αλλοιώσεις αξιολογήθηκαν στις μελέτες ψωριασικής αρθρίτιδας. Ακτινογραφίες χειρών, καρπών και ποδών ελήφθησαν στην έναρξη και στην εβδομάδα 24 κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής περιόδου όταν οι ασθενείς λάμβαναν adalimumab ή εικονικό φάρμακο και στην εβδομάδα 48 όταν όλοι οι ασθενείς λάμβαναν adalimumab σε ανοιχτή μελέτη. Χρησιμοποιήθηκε η τροποποιημένη βαθμολογία Total Sharp Score (mTSS), η οποία περιελάμβανε τις άνω φαλλαγοφαλλαγγικές αρθρώσεις (π.χ., διαφορετική από το TSS ο οποίος χρησιμοποιήθηκε για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα).

Η θεραπεία με adalimumab μείωσε το ρυθμό της εξέλιξης της δομικής βλάβης των περιφερικών αρθρώσεων συγκρινόμενη με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο όπως μετρήθηκε από τη μεταβολή από τα αρχικά επίπεδα του mTSS (μέσο $\pm$ SD) 0,8 $\pm$ 2,5 στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο (την εβδομάδα 24) συγκρινόμενο με το 0,0 $\pm$ 1,9 (p < 0,001) στην ομάδα που έλαβε adalimumab (την εβδομάδα 48).

Σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν adalimumab χωρίς ακτινολογική εξέλιξη από τα αρχικά επίπεδα έως την εβδομάδα 48 (n=102), το 84% συνέχισε να μη δείχνει καμία ακτινολογική εξέλιξη κατά τη διάρκεια των 144 εβδομάδων θεραπείας. Οι ασθενείς οι οποίοι έλαβαν adalimumab κατέδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση της λειτουργικότητας όπως αξιολογήθηκε από τον HAQ και τον SF 36 (Short Form Health Survey) συγκρινόμενη με το εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 24. Η βελτιωμένη λειτουργικότητα συνεχίστηκε κατά τη διάρκεια της ανοικτής μελέτης επέκτασης μέχρι την εβδομάδα 136.

Ψωρίαση

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab μελετήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με χρόνια ψωρίαση κατά πλάκας ($\geq 10\%$ BSA και Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ≥ 12 ή ≥ 10) οι οποίοι ήταν υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία ή φωτοθεραπεία σε τυχαιοποιημένες διπλά-τυφλές μελέτες. Το 73% των ασθενών που συμμετείχε σε Μελέτες Ψωρίασης I και II είχε λάβει προηγουμένως συστηματική θεραπεία ή φωτοθεραπεία. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab

μελετήθηκαν επίσης σε ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή χρόνια ψωρίαση κατά πλάκας με ταυτόχρονη ψωρίαση παλαμών/πελμάτων οι οποίοι ήταν υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή μελέτη (Μελέτη Ψωρίασης ΙΙΙ).

Η μελέτη Ψωρίασης Ι (REVEAL) αξιολόγησε 1.212 ασθενείς σε τρεις περιόδους θεραπείας. Στην περίοδο Α, οι ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο ή adalimumab σε μια αρχική δόση 80 mg, ακολουθούμενη από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, αρχίζοντας μία εβδομάδα μετά την αρχική δόση. Μετά από 16 εβδομάδες θεραπείας, οι ασθενείς οι οποίοι είχαν τουλάχιστον ανταπόκριση PASI 75 (βελτίωση PASI score τουλάχιστον κατά 75% σε σχέση με τα αρχικά επίπεδα) συμπεριλήφθηκαν στην περίοδο Β και έλαβαν ανοικτή θεραπεία με adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα. Οι ασθενείς που διατήρησαν ανταπόκριση $\geq$ PASI 75 την εβδομάδα 33 και είχαν αρχικά τυχαιοποιηθεί σε ενεργό θεραπεία την περίοδο Α, επανατυχαιοποιήθηκαν στην περίοδο Γ, ώστε να λάβουν είτε 40 mg adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα ή εικονικό φάρμακο για 19 επιπλέον εβδομάδες. Συνολικά σε όλες τις ομάδες θεραπείας, ο μέσος δείκτης PASI στα αρχικά επίπεδα ήταν 18,9 και τα αρχικά επίπεδα του δείκτη Physician's Global Assessment (PGA) κυμάνθηκαν από "μέτρια" (53% των ασθενών που συμμετείχαν) έως "σοβαρή" (41%) έως "πολύ σοβαρή" (6%).

Η μελέτη ΙΙ της ψωρίασης (CHAMPION) συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του adalimumab έναντι της μεθοτρεξάτης και του εικονικού φαρμάκου σε 271 ασθενείς. Οι ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο, μεθοτρεξάτη σε αρχική δόση 7,5 mg και ακολούθως η δόση αυξήθηκε μέχρι την εβδομάδα 12 στη μέγιστη δόση των 25 mg ή adalimumab σε αρχική δόση 80 mg ακολουθούμενη από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα (ξεκινώντας μία εβδομάδα μετά την αρχική δόση) για 16 εβδομάδες. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία τα οποία συγκρίνουν το adalimumab και τη μεθοτρεξάτη για πάνω από 16 εβδομάδες θεραπείας. Στους ασθενείς που λάμβαναν μεθοτρεξάτη και πέτυχαν ανταπόκριση $\geq$ PASI 50 την εβδομάδα 8 και /ή την 12 δεν έγιναν επιπρόσθετες αυξήσεις δόσης. Σε όλες τις θεραπευτικές ομάδες, τα μέσα αρχικά επίπεδα ανταπόκρισης PASI ήταν 19,7 και τα αρχικά επίπεδα PGA κυμαίνονται από "ήπια" (< 1%) έως "μέτρια" (48%) έως "σοβαρή" (46%) έως "πολύ σοβαρή" (6%).

Οι ασθενείς που συμμετείχαν σε όλες τις μελέτες ψωρίασης Φάσης 2 και Φάσης 3 κρίθηκαν κατάλληλοι για εισαγωγή σε μία ανοιχτή μελέτη επέκτασης, όπου το adalimumab χορηγήθηκε για τουλάχιστον 108 επιπλέον εβδομάδες.

Στις Μελέτες Ψωρίασης Ι και ΙΙ, ένα πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών οι οποίοι πέτυχαν ανταπόκριση PASI 75 από τα αρχικά επίπεδα μέχρι την εβδομάδα 16 (βλέπε Πίνακες 17 και 18).

Πίνακας 17
Μελέτη Ψωρίασης Ι (REVEAL) - αποτελεσματικότητα στις 16 εβδομάδες

	Εικονικό φάρμακο N=398 n (%)	Adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα N=814 n (%)
$\geq$PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^β
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^β
PGA: Καθαρό /ελάχιστο	17 (4,3)	506 (62,2) ^β

^a Το ποσοστό ασθενών οι οποίοι πέτυχαν ανταπόκριση PASI 75 υπολογίστηκε ως ποσοστό προσαρμοσμένο ανάλογα με το κέντρο

^β $p < 0,001$, adalimumab έναντι εικονικού φαρμάκου.

Πίνακας 18
Μελέτη Ψωρίασης II (CHAMPION) αποτελεσματικότητα στις 16
εβδομάδες

	Εικονικό φάρμακο N=53 n (%)	MTX N=110 n (%)	Adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα N=108 n (%)
≥PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{α, β}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{γ, δ}
PGA: Καθαρό/ελάχιστο	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{α, β}

^α p< 0,001 adalimumab έναντι εικονικού φαρμάκου

^β p< 0,001 adalimumab έναντι μεθοτρεξάτης

^γ p< 0,01 adalimumab έναντι εικονικού φαρμάκου

^δ p< 0,05 adalimumab έναντι μεθοτρεξάτης

Στη μελέτη Ψωρίασης I, το 28% των ασθενών που είχαν ανταπόκριση PASI 75 και επανατυχαιοποιήθηκαν στο εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 33 σε σχέση με το 5% των ασθενών οι οποίοι συνέχισαν με adalimumab, p< 0,001, εμφάνισαν “απώλεια επαρκούς ανταπόκρισης” (δείκτης PASI μετά την εβδομάδα 33 και κατά τη διάρκεια ή πριν την εβδομάδα 52 που οδήγησε σε ανταπόκριση < PASI 50 σε σχέση με τα αρχικά επίπεδα με ελάχιστη αύξηση 6 βαθμών στο δείκτη PASI σε σχέση με την εβδομάδα 33). Από τους ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν απώλεια επαρκούς ανταπόκρισης μετά την επανατυχαιοποίηση σε εικονικό φάρμακο και οι οποίοι τότε εντάχθηκαν στην ανοιχτή φάση της μελέτης επέκτασης, το 38% (25/66) και το 55% (36/66) επανέκτησαν ανταπόκριση PASI 75 μετά από 12 και 24 εβδομάδες επαναχορήγησης, αντίστοιχα.

Συνολικά 233 ασθενείς που είχαν ανταπόκριση PASI 75 την εβδομάδα 16 και την εβδομάδα 33 έλαβαν συνεχή θεραπεία με adalimumab επί 52 εβδομάδες στη μελέτη Ψωρίασης I, και συνέχισαν το adalimumab στην ανοιχτή μελέτη επέκτασης. Τα ποσοστά ανταπόκρισης κατά PASI 75 και PGA καθαρό ή ελάχιστο σε αυτούς τους ασθενείς ήταν 74,7% και 59,0% αντίστοιχα μετά από επιπλέον 108 εβδομάδες ανοικτής θεραπείας (συνολικά 160 εβδομάδες). Σε μια ανάλυση όπου όλοι οι ασθενείς που αποσύρθηκαν από τη μελέτη λόγω ανεπιθυμητών ενεργειών ή έλλειψης αποτελεσματικότητας ή όπου αυξήθηκε η δόση, θεωρήθηκαν ως μη ανταποκρινόμενοι, τα ποσοστά ανταπόκρισης κατά PASI 75 και PGA καθαρό ή ελάχιστο σε αυτούς τους ασθενείς ήταν 69,6% και 55,7%, αντίστοιχα, μετά από επιπλέον 108 εβδομάδες ανοικτής θεραπείας (συνολικά 160 εβδομάδες).

Συνολικά 347 ασθενείς με σταθερή ανταπόκριση συμμετείχαν σε μια ανοιχτή μελέτη επέκτασης με σκοπό την αξιολόγηση της απόσυρσης και της επαναθεραπείας. Κατά τη διάρκεια της περιόδου απόσυρσης, τα συμπτώματα της ψωρίασης επέστρεψαν με την πάροδο του χρόνου με μέσο χρόνο υποτροπής περίπου 5 μήνες (μείωση του PGA σε “μέτρια” ή σοβαρή νόσο). Κανένας από αυτούς τους ασθενείς δεν παρουσίασε υποτροπή (rebound) κατά τη διάρκεια της περιόδου απόσυρσης. Ένα σύνολο 76,5% (218/285) των ασθενών οι οποίοι εισήλθαν στην περίοδο επαναθεραπείας είχε μια ανταπόκριση του PGA “καθαρή” ή “ελάχιστη” μετά από 16 εβδομάδες επαναθεραπείας, ανεξάρτητα από το εάν υποτροπίασαν κατά την απόσυρση (69,1% [123/178] και 88,8% [95/107] ήταν ασθενείς που υποτροπίασαν και που δεν υποτροπίασαν κατά τη διάρκεια της περιόδου απόσυρσης, αντίστοιχα). Ένα παρόμοιο προφίλ ασφαλείας παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια επαναθεραπείας όπως πριν την απόσυρση.

Σημαντικές βελτιώσεις στην εβδομάδα 16 από τα αρχικά επίπεδα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (Μελέτες I και II) και τη μεθοτρεξάτη (μελέτη II) επιτεύχθηκαν στο DLQI (Dermatology Life Quality Index). Στη μελέτη I, οι βελτιώσεις στις σωματικές και ψυχολογικές παραμέτρους του SF-36 ήταν επίσης σημαντικές σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.

Σε μία ανοιχτή μελέτη επέκτασης, για τους ασθενείς στους οποίους η δόση διαμορφώθηκε από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα σε 40 mg κάθε εβδομάδα εξαιτίας της ανταπόκρισης PASI κάτω από 50%, 26,4% (93/349) και 37,8% (132/349) των ασθενών πέτυχαν ανταπόκριση PASI 75 την εβδομάδα 12 και 24, αντίστοιχα.

Η μελέτη Ψωρίασης III (REACH) συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του adalimumab έναντι εικονικού φαρμάκου σε 72 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή χρόνια ψωρίαση κατά πλάκας και ψωρίαση παλαμών και/ή πελμάτων. Οι ασθενείς έλαβαν μία αρχική δόση 80 mg adalimumab ακολουθούμενη από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα (ξεκινώντας μία εβδομάδα μετά την αρχική δόση) ή εικονικό φάρμακο για 16 εβδομάδες. Την εβδομάδα 16, ένα στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν adalimumab πέτυχε «εξάλειψη των βλαβών» ή «σχεδόν εξάλειψη των βλαβών» κατά PGA στις παλάμες και/ή στα πέλματα σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (30,6% έναντι 4,3%, αντίστοιχα [$p = 0,014$]).

Η μελέτη Ψωρίασης IV συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του adalimumab έναντι εικονικού φαρμάκου σε 217 ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωριασική ονυχία. Οι ασθενείς έλαβαν μία αρχική δόση 80 mg adalimumab ακολουθούμενη από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα (ξεκινώντας μία εβδομάδα μετά την αρχική δόση) ή εικονικό φάρμακο για 26 εβδομάδες, ακολουθούμενο από μια ανοιχτή θεραπεία με adalimumab για επιπλέον 26 εβδομάδες. Οι αξιολογήσεις της ψωριασικής ονυχίας περιλάμβαναν τον τροποποιημένο Δείκτη Σοβαρότητας της Ψωριασικής Ονυχίας (mNAPSI), τη Συνολική Εκτίμηση του Γιατρού για την Ψωριασική Ονυχία (PGA-F) και τον Δείκτη Σοβαρότητας της Ψωριασικής Ονυχίας (NAPSI) (βλέπε Πίνακα 19). Το adalimumab κατέδειξε όφελος της θεραπείας σε ασθενείς με ψωριασική ονυχία με διαφορετικές εκτάσεις δερματικών βλαβών ($BSA \geq 10\%$ (60% των ασθενών) και $BSA < 10\%$ και $\geq 5\%$ (40% των ασθενών)).

Πίνακας 19
Μελέτη Ψωρίασης IV αποτελεσματικότητα στις 16, 26 και 52 εβδομάδες

Καταληκτικό σημείο	Εβδομάδα 16 ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο		Εβδομάδα 26 ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο		Εβδομάδα 52 ανοιχτή
	Εικονικό φάρμακο N=108	Adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα N=109	Εικονικό φάρμακο N=108	Adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα N=109	Adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα N=80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F καθαρό/ελάχιστο και βελτίωση ≥ 2 βαθμούς (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Ποσοστιαία μεταβολή του δείκτη NAPSI για όλο το νύχι (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a $p < 0,001$, adalimumab έναντι εικονικού φαρμάκου

Οι ασθενείς που έλαβαν adalimumab έδειξαν στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στην Εβδομάδα 26 συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο στην DLQI.

Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας

Η αποτελεσματικότητα του adalimumab αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη σε 114 παιδιατρικούς ασθενείς, ηλικίας άνω των 4 ετών, με σοβαρή χρόνια ψωρίαση κατά πλάκας (όπως ορίζεται από $PGA \geq 4$ ή $> 20\%$ BSA ή $> 10\%$ BSA με πολύ παχιές βλάβες ή $PASI \geq 20$ ή ≥ 10 με

προσβολή κλινικά του προσώπου, της γεννητικής χώρας ή των παλαμών/πελμάτων), οι οποίοι δεν ελέγχονταν επαρκώς με τοπική θεραπεία και ηλιοθεραπεία ή φωτοθεραπεία.

Οι ασθενείς λάμβαναν adalimumab 0,8 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα (έως 40 mg), 0,4 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα (έως 20 mg) ή μεθοτρεξάτη 0,1-0,4 mg/kg την εβδομάδα (έως 25 mg). Την εβδομάδα 16, περισσότεροι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε adalimumab 0,8 mg/kg εμφάνισαν ανταπόκριση (π.χ., PASI 75) σε σχέση με εκείνους που τυχαιοποιήθηκαν σε 0,4 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα ή σε MTX.

Πίνακας 20: Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας αποτελεσματικότητα στις 16 εβδομάδες

	MTX ^a N=37	Adalimumab 0,8 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα N=38
PASI 75 ^β	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: Καθαρό /ελάχιστο ^γ	15 (40,5%)	23 (60,5%)

^a MTX = μεθοτρεξάτη

^β P=0,027, adalimumab 0,8 mg/kg έναντι MTX

^γ P=0,083, adalimumab 0,8 mg/kg έναντι MTX

Οι ασθενείς που πέτυχαν PASI 75 και PGA καθαρό ή ελάχιστο αποσύρθηκαν από τη θεραπεία για έως και 36 εβδομάδες και παρακολουθήθηκαν για απώλεια του ελέγχου της νόσου (δηλαδή επιδείνωση του PGA κατά 2 βαθμούς τουλάχιστον). Οι ασθενείς στη συνέχεια έλαβαν και πάλι αγωγή με adalimumab 0,8 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα για 16 επιπλέον εβδομάδες και τα ποσοστά ανταπόκρισης που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της επαναθεραπείας ήταν παρόμοια με αυτά της προηγούμενης διπλά-τυφλής περιόδου: ανταπόκριση PASI 75 78,9% (15 από τους 19 ασθενείς) και PGA καθαρό ή ελάχιστο 52,6% (10 από τους 19 ασθενείς).

Κατά τη διάρκεια της περιόδου ανοιχτής επισήμανσης της μελέτης, διατηρήθηκε η ανταπόκριση PASI 75 και το PGA καθαρό ή ελάχιστο για έως και 52 επιπλέον εβδομάδες χωρίς νέα δεδομένα ασφαλείας.

Νόσος του Crohn

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab αξιολογήθηκαν σε πάνω από 1.500 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό νόσο του Crohn (Crohn's Disease Activity (CDAI) ≥ 220 και ≤ 450) σε τυχαιοποιημένες διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες. Συγχρηγήση σταθερών δόσεων αμινοσαλικυλικών, κορτικοστεροειδών και/ή ανοσοτροποποιητικών παραγόντων επιτράπηκαν και το 80% των ασθενών συνέχισαν να λαμβάνουν τουλάχιστον μία από τις παραπάνω αγωγές.

Η επαγωγή της κλινικής ύφεσης (οριζόμενη με CDAI < 150) αξιολογήθηκε σε δύο μελέτες, τη μελέτη CD I (CLASSIC I) και τη μελέτη CD II (GAIN). Στην μελέτη CD I, 299 ασθενείς στους οποίους δεν είχε χορηγηθεί ξανά TNF-ανταγωνιστής τυχαιοποιήθηκαν σε μία από τέσσερις θεραπευτικές ομάδες: εικονικό φάρμακο τις εβδομάδες 0 και 2, 160 mg adalimumab την εβδομάδα 0 και 80 mg την εβδομάδα 2, 80 mg την εβδομάδα 0 και 40 mg την εβδομάδα 2 και 40 mg την εβδομάδα 0 και 20 mg την εβδομάδα 2. Στην μελέτη CD II, 325 ασθενείς οι οποίοι δεν ανταποκρίνονταν ή εμφάνισαν δυσανεξία στο infliximab τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λαμβάνουν είτε 160 mg adalimumab την εβδομάδα 0 και 80 mg την εβδομάδα 2 είτε εικονικό φάρμακο τις εβδομάδες 0 και 2. Οι ασθενείς που δεν είχαν πρωτογενή κλινική ανταπόκριση αποκλείστηκαν από τη μελέτη και επομένως αυτοί οι ασθενείς δεν αξιολογήθηκαν περαιτέρω.

Η διατήρηση της κλινικής ύφεσης αξιολογήθηκε στη μελέτη CD III (CHARM). Στη μελέτη CD III, 854 ασθενείς έλαβαν σε ανοιχτή χορήγηση 80 mg την εβδομάδα 0 και 40 mg την εβδομάδα 2. Την εβδομάδα 4 οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, είτε σε 40 mg κάθε εβδομάδα, είτε σε εικονικό φάρμακο με συνολική διάρκεια μελέτης 56 εβδομάδων. Οι ασθενείς με κλινική ανταπόκριση

(μείωση CDAI ≥ 70) την εβδομάδα 4 κατηγοριοποιήθηκαν και αναλύθηκαν ξεχωριστά από αυτούς οι οποίοι δεν είχαν κλινική ανταπόκριση την εβδομάδα 4. Η σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών επιτράπηκε μετά την εβδομάδα 8.

Η επαγωγή της ύφεσης στη μελέτη CD I και την μελέτη CD II καθώς και τα ποσοστά ανταπόκρισης παρουσιάζονται στον Πίνακα 21.

Πίνακας 21
Έναρξη κλινικής ύφεσης και κλινικής ανταπόκρισης
(ποσοστό ασθενών)

	Μελέτη CD I: Ασθενείς στους οποίους δεν έχει χορηγηθεί Infliximab			Μελέτη CD II: Ασθενείς στους οποίους έχει χορηγηθεί Infliximab	
	Εικονικό Φάρμακο N=74	Adalimumab 80/40 mg N=75	Adalimumab 160/80 mg N=76	Εικονικό Φάρμακο N=166	Adalimumab 160/80 mg N=159
Εβδομάδα 4					
Κλινική ύφεση	12%	24%	36%*	7%	21%*
Κλινική ανταπόκριση (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Όλες οι p-τιμές είναι συγκρίσεις κατά ζεύγη των ποσοστών για το adalimumab έναντι εικονικού φαρμάκου

* $p < 0,001$

** $p < 0,01$

Παρόμοια ποσοστά κλινικής ύφεσης παρατηρήθηκαν για τα 160/80 mg και 80/40 mg αρχικά σχήματα την εβδομάδα 8 και παρατηρήθηκαν πιο συχνά ανεπιθύμητες ενέργειες στην ομάδα που έλαβε 160/80 mg.

Στην μελέτη CD III, την εβδομάδα 4 το 58% (499/854) των ασθενών είχαν κλινική ανταπόκριση και αξιολογήθηκαν στην πρωτεύουσα ανάλυση. Από τους ασθενείς που εμφάνισαν κλινική ανταπόκριση την εβδομάδα 4, το 48% είχαν λάβει στο παρελθόν άλλον TNF-ανταγωνιστή. Η διατήρηση της ύφεσης και τα ποσοστά ανταπόκρισης παρουσιάζονται στον Πίνακα 22.

Τα ποσοστά της κλινικής ύφεσης παρέμειναν σχετικά σταθερά ανεξαρτήτως προηγούμενης έκθεσης σε TNF-ανταγωνιστές.

Νοσηλείες και χειρουργικές επεμβάσεις σχετιζόμενες με τη νόσο ήταν στατιστικά σημαντικά μειωμένες με το adalimumab συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο στην εβδομάδα 56.

Πίνακας 22
Διατήρηση κλινικής ύφεσης και κλινικής ανταπόκρισης
(ποσοστό ασθενών)

	Εικονικό φάρμακο	40 mg Adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα	40 mg Adalimumab κάθε εβδομάδα
Εβδομάδα 26	N=170	N=172	N=157
Κλινική ύφεση	17%	40%*	47%*
Κλινική ανταπόκριση (CR-100)	27%	52%*	52%*
Ασθενείς σε ελεύθερη στεροειδών ύφεση για ≥ 90 ημέρες ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Εβδομάδα 56	N=170	N=172	N=157
Κλινική ύφεση	12%	36%*	41%*
Κλινική ανταπόκριση (CR-100)	17%	41%*	48%*
Ασθενείς σε ελεύθερη στεροειδών ύφεση για ≥ 90 ημέρες ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* $p < 0,001$ για συγκρίσεις κατά ζεύγη των ποσοστών για το adalimumab έναντι εικονικού φαρμάκου

** $p < 0,02$ για συγκρίσεις κατά ζεύγη των ποσοστών για το adalimumab έναντι εικονικού φαρμάκου

^a Από αυτούς οι οποίοι λάμβαναν κορτικοστεροειδή στην έναρξη της μελέτης

Μεταξύ των ασθενών οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν στην εβδομάδα 4, το 43% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν δόση συντήρησης adalimumab ανταποκρίθηκαν μέχρι την εβδομάδα 12 συγκριτικά με το 30% που έλαβαν δόση συντήρησης με εικονικό φάρμακο. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι μερικοί ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν ανταποκριθεί μέχρι την εβδομάδα 4, ωφελούνται από τη συνέχιση της θεραπείας συντήρησης μέχρι την εβδομάδα 12. Η θεραπεία που συνεχίστηκε μετά τις 12 εβδομάδες δεν οδήγησε σε σημαντικά περισσότερες ανταποκρίσεις (βλέπε παράγραφο 4.2).

117/276 ασθενείς από τη μελέτη CD I και 272/777 ασθενείς από μελέτες CD II και III παρακολούθησαν για τουλάχιστον 3 χρόνια της θεραπείας ανοικτής επέκτασης (open-label) με adalimumab. 88 και 189 ασθενείς αντίστοιχα, συνέχισαν να είναι σε κλινική ύφεση. Κλινική ανταπόκριση (CR-100) διατηρήθηκε σε 102 και 233 ασθενείς, αντίστοιχα.

Ποιότητα ζωής

Στις μελέτες CD I και CD II για τη νόσο του Crohn, επιτεύχθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στη συνολική βαθμολογία του ειδικού ερωτηματολογίου για τα φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (IBDQ) την εβδομάδα 4 σε ασθενείς τυχαιοποιημένους σε adalimumab 80/40 mg και 160/80 mg συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο και επίσης παρατηρήθηκε στις εβδομάδες 26 και 56 στη μελέτη CD III μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων που έλαβαν adalimumab συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Παιδιατρική νόσος του Crohn

Το adalimumab αξιολογήθηκε σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά - τυφλή κλινική μελέτη που σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της θεραπείας επαγωγής και συντήρησης με δόσεις ανάλογα με το σωματικό βάρος (< 40 kg ή ≥ 40 kg) σε 192 παιδιατρικούς ασθενείς μεταξύ 6 και 17 (συμπεριλαμβανομένου) ετών, με μέτρια έως σοβαρή νόσο του Crohn (CD), που ορίζεται ως PCDAI > 30 . Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν αποτύχει στη συμβατική θεραπεία (συμπεριλαμβανομένου ενός κορτικοστεροειδούς και/ή ενός ανοσοτροποποιητικού) για CD. Οι ασθενείς μπορεί επίσης να είχαν προηγουμένως χάσει την ανταπόκριση ή να είχαν δυσανεξία στο infliximab.

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν αρχική θεραπεία ανοιχτής χορήγησης σε δόση με βάση το σωματικό βάρος τους στην έναρξη: 160 mg την εβδομάδα 0 και 80 mg την εβδομάδα 2 για ασθενείς ≥ 40 kg, και 80 mg και 40 mg, αντίστοιχα, για ασθενείς <40 kg.

Την εβδομάδα 4, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1 με βάση το σωματικό τους βάρος εκείνη τη στιγμή είτε στη Χαμηλή Δόση ή στην Τυπική Δόση θεραπείας συντήρησης όπως φαίνεται στον Πίνακα 23.

Πίνακας 23
Δόση συντήρησης

Βάρος ασθενούς	Χαμηλή δόση	Τυπική Δόση
< 40 kg	10 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα	20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα
≥ 40 kg	20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα	40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα

Αποτελεσματικότητα

Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η κλινική ύφεση την εβδομάδα 26, όπως ορίζεται ως $\text{PCDAI} \leq 10$.

Τα ποσοστά κλινικής ύφεσης και κλινικής ανταπόκρισης (που ορίζονται ως μείωση του PCDAI κατά τουλάχιστον 15 βαθμούς από την τιμή Έναρξης) παρουσιάζονται στον Πίνακα 24. Τα ποσοστά διακοπής των κορτικοστεροειδών ή των ανοσοτροποποιητικών παρουσιάζονται στον Πίνακα 25.

Πίνακας 24
Παιδιατρική μελέτη CD
PCDAI κλινική ύφεση και κλινική ανταπόκριση

	Τυπική δόση 40/20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα N = 93	Χαμηλή δόση 20/10 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα N = 95	Τιμή p*
Εβδομάδα 26			
Κλινική ύφεση	38,7%	28,4%	0,075
Κλινική ανταπόκριση	59,1%	48,4%	0,073
Εβδομάδα 52			
Κλινική ύφεση	33,3%	23,2%	0,100
Κλινική ανταπόκριση	41,9%	28,4%	0,038

* τιμή p για την σύγκριση της Τυπικής Δόσης έναντι της Χαμηλής Δόσης

Πίνακας 25
Παιδιατρική μελέτη CD
Διακοπή κορτικοστεροειδών ή ανοσοτροποποιητικών και σύγκλιση συριγγίων

	Τυπική δόση 40/20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα	Χαμηλή δόση 20/10 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα	τιμή p ¹
Διακοπή κορτικοστεροειδών	N= 33	N=38	
Εβδομάδα 26	84,8%	65,8%	0,066
Εβδομάδα 52	69,7%	60,5%	0,420
Διακοπή ανοσοτροποποιητικών²	N=60	N=57	
Εβδομάδα 52	30,0%	29,8%	0,983
Σύγκλιση συριγγίων³	N=15	N=21	
Εβδομάδα 26	46,7%	38,1%	0,608
Εβδομάδα 52	40,0%	23,8%	0,303

¹ τιμή p για την σύγκριση της Τυπικής Δόσης έναντι της Χαμηλής Δόσης

² η ανοσοκατασταλτική θεραπεία μπορεί να διακοπεί μόνο κατά ή μετά την εβδομάδα 26, κατά την κρίση του ερευνητή, αν ο ασθενής πέτυχε το κριτήριο κλινικής ανταπόκρισης

³ ορίζεται ως το κλείσιμο όλων των συριγγίων που παροχέτευαν στην Έναρξη, για τουλάχιστον 2 συνεχείς επισκέψεις μετά την Έναρξη

Στατιστικά σημαντικές αυξήσεις (βελτίωση) από την Έναρξη του Δείκτη Μάζας Σώματος και της ταχύτητας ύψους παρατηρήθηκαν και για τις δύο ομάδες θεραπείας την εβδομάδα 26 και 52.

Στατιστικά και κλινικά σημαντικές βελτιώσεις από την Έναρξη παρατηρήθηκαν επίσης και στις δύο ομάδες θεραπείας για παραμέτρους ποιότητας ζωής (συμπεριλαμβανομένης της IMPACT III).

Εκατό ασθενείς (n = 100) από την Παιδιατρική μελέτη CD συνέχισαν σε μια ανοικτή μακροχρόνια μελέτη επέκτασης. Έπειτα από 5 χρόνια θεραπείας με adalimumab, 74,0% (37/50) των 50 ασθενών που παρέμειναν στη μελέτη συνέχισαν να είναι σε κλινική ύφεση και 92,0% (46/50) των ασθενών συνέχισαν να έχουν κλινική ανταπόκριση κατά PCDAI.

Ελκώδης κολίτιδα

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα πολλαπλών δόσεων του adalimumab αξιολογήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ελκώδη κολίτιδα (βαθμολογία Mayo 6 έως 12 με υποβαθμολογία ενδοσκόπησης από 2 έως 3) σε τυχαιοποιημένες, διπλές-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες.

Στη μελέτη UC-I, 390 ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία με TNF-ανταγωνιστή τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε εικονικό φάρμακο τις εβδομάδες 0 και 2, 160 mg adalimumab την εβδομάδα 0 ακολουθούμενο από 80 mg την εβδομάδα 2, ή 80 mg adalimumab την εβδομάδα 0 ακολουθούμενο από 40 mg την εβδομάδα 2. Μετά από την εβδομάδα 2, οι ασθενείς και στα δύο σκέλη adalimumab έλαβαν 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα. Η κλινική ύφεση (οριζόμενη ως βαθμολογία Mayo ≤ 2 χωρίς υποβαθμολογία > 1) εκτιμήθηκε την εβδομάδα 8.

Στη μελέτη UC-II, 248 ασθενείς έλαβαν 160 mg adalimumab την εβδομάδα 0, 80 mg την εβδομάδα 2 και, εν συνεχεία, 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα και 246 ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο. Τα κλινικά αποτελέσματα για επαγωγή της ύφεσης αξιολογήθηκαν την εβδομάδα 8 και για τη διατήρηση της ύφεσης την εβδομάδα 52.

Ασθενείς που άρχισαν τη θεραπεία με 160/80 mg adalimumab πέτυχαν κλινική ύφεση έναντι του

εικονικού φαρμάκου την εβδομάδα 8 σε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά στη μελέτη UC-I (18% έναντι 9% αντίστοιχα, $p = 0,031$) και τη μελέτη UC-II (17% έναντι 9 % αντίστοιχα, $p = 0,019$). Στη μελέτη UC-II, μεταξύ εκείνων που έλαβαν adalimumab και ήταν σε ύφεση την εβδομάδα 8, 21/41 (51%) ήταν σε ύφεση την εβδομάδα 52.

Τα αποτελέσματα από το συνολικό πληθυσμό της μελέτης UC-II παρουσιάζονται στον Πίνακα 26.

Πίνακας 26

Ανταπόκριση, ύφεση και επούλωση βλεννογόνου στη μελέτη UC-II

(ποσοστό ασθενών)

	Εικονικό φάρμακο	Adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα
Εβδομάδα 52	N=246	N=248
Κλινική ανταπόκριση	18%	30%*
Κλινική ύφεση	9%	17%*
Επούλωση βλεννογόνου	15%	25%*
Ύφεση χωρίς στεροειδή για ≥ 90 ημέρες ^a	6% (N=140)	13%* (N=150)
Εβδομάδα 8 και 52		
Παρατεταμένη ανταπόκριση	12%	24%**
Παρατεταμένη ύφεση	4%	8%*
Παρατεταμένη επούλωση βλεννογόνου	11%	19%*

Κλινική ύφεση είναι η βαθμολογία Mayo ≤ 2 χωρίς υποβαθμολογία > 1 ,
Κλινική ανταπόκριση είναι η μείωση, από την αρχική τιμή, της βαθμολογίας Mayo κατά ≥ 3 πόντους και $\geq 30\%$, συνοδευόμενη από μία μείωση της υποβαθμολογίας ορθικής αιμορραγίας [RBS] κατά ≥ 1 ή από μία απόλυτη RBS 0 ή 1,

* $p < 0,05$ για το adalimumab έναντι του εικονικού φαρμάκου σχετικά με τη σύγκριση αναλογιών σε ζεύγη

** $p < 0,001$ για το adalimumab έναντι του εικονικού φαρμάκου σχετικά με τη σύγκριση αναλογιών σε ζεύγη

^a Από εκείνους που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή στην έναρξη της θεραπείας

Από εκείνους τους ασθενείς που εμφάνισαν ανταπόκριση την εβδομάδα 8, το 47% βρισκόταν σε κατάσταση ανταπόκρισης, το 29% ήταν σε ύφεση, το 41% είχε επούλωση του βλεννογόνου, και το 20% ήταν σε ελεύθερη στεροειδών ύφεση για ≥ 90 ημέρες την εβδομάδα 52.

Περίπου το 40% των ασθενών στη μελέτη UC-II είχαν αποτύχει σε προηγούμενη αντι-TNF θεραπεία με infliximab. Η αποτελεσματικότητα του adalimumab σε αυτούς τους ασθενείς ήταν μειωμένη συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως αντι-TNF θεραπεία. Μεταξύ των ασθενών που είχαν αποτύχει σε προηγούμενη αντι-TNF θεραπεία, η ύφεση την εβδομάδα 52 επιτεύχθηκε στο 3% για το εικονικό φάρμακο και στο 10% για το adalimumab.

Ασθενείς από τις μελέτες UC-I και UC-II είχαν τη δυνατότητα να μεταβούν σε μια ανοικτή μακροχρόνια μελέτη επέκτασης (UC-III). Μετά από 3 χρόνια θεραπείας με adalimumab, το 75% (301/402) συνέχισε να βρίσκεται σε κλινική ύφεση κατά την επιμέρους βαθμολογία Mayo.

Ποσοστά νοσηλειών

Κατά τη διάρκεια των 52 εβδομάδων των μελετών UC-I και UC-II, παρατηρήθηκαν χαμηλότερα ποσοστά νοσηλειών από όλα τα αίτια και από αίτια σχετιζόμενα με UC για το σκέλος θεραπείας με adalimumab σε σύγκριση με το σκέλος θεραπείας με εικονικό φάρμακο. Ο αριθμός των νοσηλειών από όλα τα αίτια στην ομάδα θεραπείας με adalimumab ήταν 0,18 ανά έτος ασθενή έναντι 0,26 ανά έτος ασθενή στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και οι αντίστοιχοι αριθμοί για τις UC-σχετιζόμενες νοσηλείες ήταν 0,12 ανά έτος ασθενή έναντι 0,22 ανά έτος ασθενή.

Ποιότητα ζωής

Στη μελέτη UC-II, η θεραπεία με adalimumab οδήγησε σε βελτίωση της βαθμολογίας στο Ερωτηματολόγιο για τη Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου (IBDQ).

Ραγοειδίτιδα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab αξιολογήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς με μη-λοιμώδη ενδιάμεση, οπίσθια, και πανραγοειδίτιδα, με εξαίρεση τους ασθενείς με μεμονωμένη πρόσθια ραγοειδίτιδα, σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (UV I και II). Οι ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο ή adalimumab σε αρχική δόση 80 mg, ακολουθούμενη από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, αρχίζοντας μία εβδομάδα μετά την αρχική δόση. Επιτρέπονταν ταυτόχρονες σταθερές δόσεις ενός μη-βιολογικού ανοσοκατασταλτικού.

Η Μελέτη UV I αξιολόγησε 217 ασθενείς με ενεργό ραγοειδίτιδα παρά τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή (από στόματος πρεδνιζόνη σε δόση 10 έως 60 mg/ημέρα). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν για 2 εβδομάδες τυποποιημένη δόση πρεδνιζόνης 60 mg/ημέρα κατά την έναρξη της μελέτης ακολουθούμενη από ένα υποχρεωτικό πρόγραμμα σταδιακής μείωσης, με πλήρη διακοπή των κορτικοστεροειδών μέχρι την εβδομάδα 15.

Η Μελέτη UV II αξιολόγησε 226 ασθενείς με ανενεργό ραγοειδίτιδα που απαιτούν χρόνια θεραπεία με κορτικοστεροειδή (10-35 mg/ημέρα από στόματος πρεδνιζόνη) κατά την έναρξη για τον έλεγχο της νόσου τους. Οι ασθενείς στη συνέχεια υποβλήθηκαν σε ένα υποχρεωτικό πρόγραμμα σταδιακής μείωσης, με πλήρη διακοπή των κορτικοστεροειδών μέχρι την εβδομάδα 19.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας και στις δύο μελέτες ήταν ο “χρόνος έως την αποτυχία της θεραπείας”. Η αποτυχία της θεραπείας ορίστηκε από το αποτέλεσμα πολλών συνιστωσών που βασίζεται στις φλεγμονώδεις χοριοαμφιβληστροειδικές και/ή φλεγμονώδεις αγγειακές βλάβες του αμφιβληστροειδούς, στη βαθμολογία κυττάρων στον πρόσθιο θάλαμο (AC), στη θόλωση του υαλοειδούς σώματος (VH) και την καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα (BCVA).

Κλινική Ανταπόκριση

Τα αποτελέσματα και από τις δύο μελέτες έδειξαν στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου αποτυχίας της θεραπείας σε ασθενείς που έλαβαν adalimumab έναντι των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (βλέπε Πίνακα 27). Και οι δύο μελέτες έδειξαν μια πρώιμη και παρατεταμένη επίδραση του adalimumab επί του ποσοστού αποτυχίας της θεραπείας έναντι του εικονικού φαρμάκου (βλέπε Σχήμα 2).

Πίνακας 27
Χρόνος έως την αποτυχία της θεραπείας στις μελέτες UV I και UV II

Ανάλυση θεραπεία	N	Αποτυχία N (%)	Διάμεσος χρόνος αποτυχίας (μήνες)	HR ^α	CI 95% για HR ^α	Τιμή p ^β
Χρόνος έως την αποτυχία της θεραπείας στην ή μετά την εβδομάδα 6 στη μελέτη UV I						
Κύρια ανάλυση (ITT)						
Εικονικό φάρμακο	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
Χρόνος έως την αποτυχία της θεραπείας στην ή μετά την εβδομάδα 2 στη μελέτη UV II						
Κύρια ανάλυση (ITT)						
Εικονικό φάρμακο	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^γ	0,57	0,39, 0,84	0,004

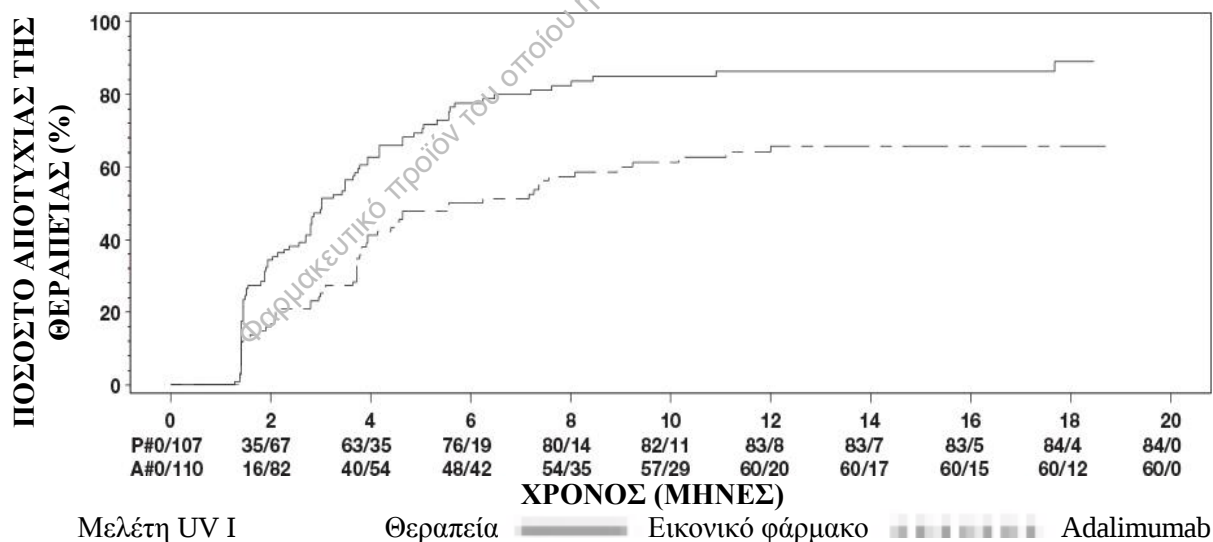
Σημείωση: Η αποτυχία της θεραπείας στην ή μετά την εβδομάδα 6 (μελέτη UV I), ή στην ή μετά την εβδομάδα 2 (μελέτη UV II), μετρήθηκε ως γεγονός. Οι ασθενείς που δεν ολοκλήρωσαν τη θεραπεία για λόγους άλλους εκτός από την αποτυχία της θεραπείας, δεν υπολογίστηκαν κατά το χρόνο που εγκατέλειψαν τη μελέτη.

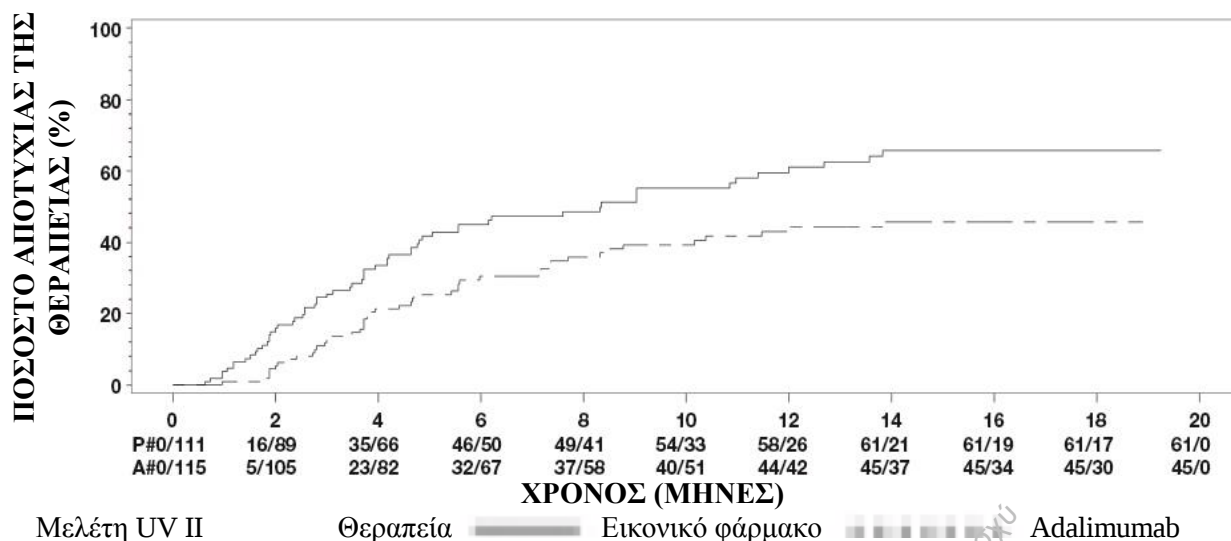
^α HR του adalimumab έναντι του εικονικού φαρμάκου από αναλογική παλινδρόμηση κινδύνου με τη θεραπεία ως παράγοντα.

^β 2-όψεων τιμή p από τη δοκιμασία log rank.

^γ NE = δεν μπορεί να εκτιμηθεί. Λιγότεροι από τους μισούς ασθενείς που διέτρεχαν κίνδυνο είχαν ένα συμβάν.

Σχήμα 2: Καμπύλες Kaplan-Meier που συνοψίζουν το χρόνο έως την αποτυχία της θεραπείας στην ή μετά την εβδομάδα 6 (μελέτη UV I) ή εβδομάδα 2 (μελέτη UV II)





Σημείωση: P# = Εικονικό φάρμακο (Αριθμός Συμβάντων/Αριθμός ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο),
A# = Adalimumab (Αριθμός Συμβάντων/Αριθμός ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο).

Στη μελέτη UV I παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές υπέρ του adalimumab έναντι του εικονικού φαρμάκου για κάθε συνιστώσα ορισμού της αποτυχίας της θεραπείας. Στη μελέτη UV II, παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μόνο για την οπτική οξύτητα, αλλά οι άλλες συνιστώσες ήταν αριθμητικά υπέρ του adalimumab.

Από τους 417 ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στις μη ελεγχόμενες μακροχρόνιες μελέτες επέκτασης UV I και UV II, 46 ασθενείς αξιολογήθηκαν ως ακατάλληλοι (π.χ. παρουσίασαν δευτερογενείς επιπλοκές διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, εξαιτίας χειρουργικής επέμβασης καταρράκτη ή εκτομής υαλώδους σώματος) και αποκλείστηκαν από την πρωτογενή ανάλυση της αποτελεσματικότητας. Από τους 371 εναπομείναντες ασθενείς, 276 αξιολογήσιμους ασθενείς έφτασαν στις 78 εβδομάδες θεραπείας ανοιχτής φάσης με adalimumab. Βάσει της προσέγγισης των παρατηρούμενων δεδομένων, 222 (80,4%) ήταν σε ύφεση (μη ενεργές φλεγμονώδεις βλάβες, βαθμολόγηση κυττάρων AC $\leq 0,5+$, βαθμολόγηση VH $\leq 0,5+$) με ταυτόχρονη χορήγηση δόσης στεροειδούς ≤ 7.5 mg ημερησίως, και 184 (66,7%) ήταν σε ύφεση χωρίς στεροειδή. Η BCVA είτε βελτιώθηκε είτε διατηρήθηκε ($<$ αλλοίωση 5 γραμμμάτων) στο 88,4% των οφθαλμών την εβδομάδα 78. Μεταξύ των ασθενών που διέκοψαν την μελέτη πριν την εβδομάδα 78, το 11% διέκοψε λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, και το 5% εξαιτίας ανεπαρκούς ανταπόκρισης στη θεραπεία με adalimumab.

Ποιότητα ζωής

Οι παράμετροι αυτοαξιολόγησης των ασθενών σχετικά με τη λειτουργία της όρασης μετρήθηκαν και στις δύο κλινικές μελέτες χρησιμοποιώντας το NEI VFQ-25. Το adalimumab υπερίσχυσε αριθμητικά στην πλειονότητα των επιμέρους βαθμολογιών με στατιστικά σημαντικές μέσες διαφορές για τη γενική όραση, το οφθαλμικό άλγος, την κοντινή όραση, την ψυχική υγεία και τη συνολική βαθμολογία στη μελέτη UV I, και για τη γενική όραση και την ψυχική υγεία στη Μελέτη UV II. Το adalimumab δεν υπερίσχυσε αριθμητικά στις επιδράσεις που σχετίζονταν με την όραση για την αντίληψη των χρωμάτων στη μελέτη UV I και για την αντίληψη των χρωμάτων, την περιφερική όραση και την κοντινή όραση στη μελέτη UV II.

Παιδιατρική Ραγοειδίτιδα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά συγκαλυμμένη, ελεγχόμενη μελέτη 90 παιδιατρικών ασθενών ηλικίας 2 έως < 18 ετών με ενεργή μη-

λοιμώδη πρόσθια ραγοειδίτιδα που σχετίζονταν με JIA, οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν σε θεραπεία με μεθοτρεξάτη τουλάχιστον 12 εβδομάδων. Οι ασθενείς έλαβαν είτε εικονικό φάρμακο ή 20 mg adalimumab (εάν < 30 kg) ή 40 mg adalimumab (εάν $\geq$ 30 kg) κάθε δεύτερη εβδομάδα σε συνδυασμό με την αρχική δόση μεθοτρεξάτης.

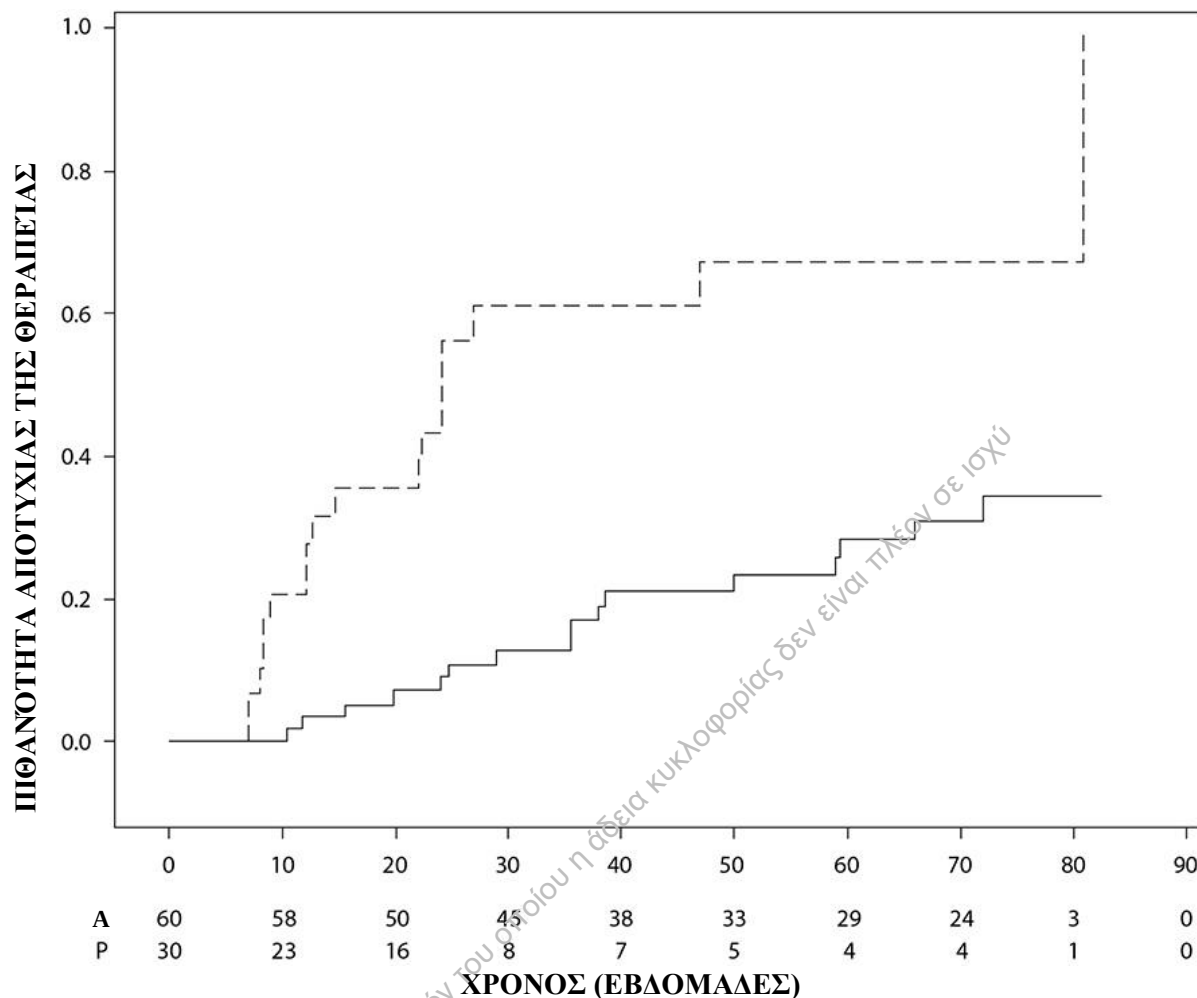
Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν ο «χρόνος έως την αποτυχία της θεραπείας». Τα κριτήρια που καθορίζουν την αποτυχία της θεραπείας ήταν η επιδείνωση ή η παρατεταμένη μη βελτίωση της οφθαλμικής φλεγμονής, η μερική βελτίωση με ανάπτυξη συνεχών οφθαλμικών συννοσηρότητων ή η επιδείνωση οφθαλμικών συννοσηρότητων, η μη επιτρεπόμενη χρήση συγχωρηγούμενων φαρμάκων και η αναστολή της θεραπείας για παρατεταμένη χρονική περίοδο.

Κλινική Ανταπόκριση

Το adalimumab μείωσε σημαντικά τον χρόνο έως την αποτυχία της θεραπείας συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (βλέπε Σχήμα 3, $P < 0.0001$ από τη δοκιμασία log rank). Ο διάμεσος χρόνος έως την αποτυχία της θεραπείας ήταν 24,1 εβδομάδες για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο, ενώ ο διάμεσος χρόνος έως την αποτυχία της θεραπείας για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με adalimumab δεν μπορεί να εκτιμηθεί, επειδή λιγότερο από τους μισούς ασθενείς εμφάνισαν αποτυχία στη θεραπεία. Το adalimumab μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο αποτυχίας της θεραπείας κατά 75% συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, όπως φαίνεται από τον λόγο κινδύνου ($HR = 0,25$ [95% CI: 0,12, 0,49]).

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Σχήμα 3: Καμπύλες Kaplan-Meier που συνοψίζουν το χρόνο έως την αποτυχία της θεραπείας στην παιδιατρική μελέτη για τη ραγοειδίτιδα



Ανοσογονικότητα

Ενδέχεται να αναπτυχθούν αντισώματα έναντι του adalimumab κατά τη διάρκεια της θεραπείας με adalimumab. Ο σχηματισμός αντισωμάτων έναντι του adalimumab συνδέεται με αυξημένη κάθαρση και μειωμένη αποτελεσματικότητα του adalimumab. Δεν υπάρχει εμφανής συσχετισμός μεταξύ της παρουσίας των αντισωμάτων έναντι του adalimumab και της εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ενδέχεται να αναπτυχθούν αντισώματα έναντι του adalimumab κατά τη διάρκεια της θεραπείας με adalimumab. Ο σχηματισμός αντισωμάτων έναντι του adalimumab συνδέεται με αυξημένη κάθαρση και μειωμένη αποτελεσματικότητα του adalimumab. Δεν υπάρχει εμφανής συσχετισμός μεταξύ της παρουσίας των αντισωμάτων έναντι του adalimumab και της εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων μελετών με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που περιέχει adalimumab σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού με ελκωτική κολίτιδα, βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση και κατανομή

Μετά από υποδόρια χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης των 40 mg, η απορρόφηση και η κατανομή του adalimumab ήταν αργή και με επίτευξη των μέγιστων συγκεντρώσεων στον ορό στις 5 ημέρες μετά από τη χορήγηση. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του adalimumab που υπολογίστηκε σε τρεις μελέτες μετά από μια υποδόρια εφάπαξ δόση των 40 mg ήταν 64%. Μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση δόσεων που κυμαίνονται από 0,25 έως 10 mg/kg, οι συγκεντρώσεις ήταν ανάλογες της δόσης. Μετά από δόσεις 0,5 mg/kg (~40 mg), οι καθάρσεις κυμάνθηκαν από 11 έως 15 ml/ώρα, ο όγκος κατανομής (V_{ss}) κυμαινόταν από 5 έως 6 λίτρα και η μέση τελική φάση ημιζωής ήταν περίπου δυο εβδομάδες. Οι συγκεντρώσεις του adalimumab στο αρθρικό υγρό ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα κυμαινόταν από 31-96% εκείνων του ορού.

Μετά από υποδόρια χορήγηση 40 mg adalimumab ανά δεύτερη εβδομάδα σε ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα οι μέσες κατώτερες συγκεντρώσεις σε σταθερή κατάσταση ήταν περίπου 5 µg/ml (άνευ συγχωρηγούμενης μεθοτρεξάτης) και 8 έως 9 µg/ml (με παράλληλη χορήγηση μεθοτρεξάτης), αντίστοιχα. Τα ελάχιστο επίπεδα του adalimumab στον ορό σε σταθερή κατάσταση αυξήθηκαν περίπου αναλογικά με τη δόση μετά από υποδόρια δόση των 20, 40 και 80 mg ανά δεύτερη εβδομάδα και ανά εβδομάδα.

Μετά από χορήγηση 24 mg/m² (έως ένα μέγιστο των 40 mg) μέσω υποδόριας έγχυσης κάθε δεύτερη εβδομάδα σε ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (NIA) ηλικίας 4 έως 17 ετών οι μέσες κατώτερες συγκεντρώσεις σε σταθερή κατάσταση (τιμές μέτρησης από την εβδομάδα 20 έως την 48) της συγκέντρωσης του adalimumab στον ορό ήταν 5,6 ± 5,6 µg/ml (102% CV) για το adalimumab χωρίς συγχωρήγηση μεθοτρεξάτης και 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7% CV) με συγχωρήγηση μεθοτρεξάτης.

Σε ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (JIA) ηλικίας 2 έως <4 ετών ή ηλικίας 4 ετών και άνω με σωματικό βάρος <15 kg και έλαβαν δόση adalimumab 24 mg/m², οι μέσες κατώτερες συγκεντρώσεις adalimumab στον ορό σε σταθερή κατάσταση ήταν 6,0 ± 6,1 µg/ml (101% CV) για το adalimumab χωρίς συγχωρήγηση μεθοτρεξάτης και 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2% CV) με συγχωρήγηση μεθοτρεξάτης.

Μετά τη χορήγηση 24 mg/m² (μέχρι 40 mg μέγιστη δόση) μέσω υποδόριας έγχυσης κάθε δεύτερη εβδομάδα σε ασθενείς με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα, ηλικίας 6 έως 17 ετών, οι μέσες κατώτερες συγκεντρώσεις adalimumab στον ορό σε σταθερή κατάσταση (τιμές που μετρώνται κατά την εβδομάδα 24) ήταν 8,8 ± 6,6 µg/ml για το adalimumab χωρίς συγχωρήγηση μεθοτρεξάτης και 11,8 ± 4,3 µg/ml με συγχωρήγηση μεθοτρεξάτης.

Μετά τη χορήγηση 40 mg adalimumab μέσω υποδόριας έγχυσης κάθε δεύτερη εβδομάδα σε ενήλικες ασθενείς με μη-ακτινολογικά επιβεβαιωμένη αξονική σπονδυλαρθρίτιδα, η μέση (± SD) συγκέντρωση σε σταθερή κατάσταση την Εβδομάδα 68 ήταν 8,0 ± 4,6 µg/ml.

Σε ενήλικες ασθενείς με ψωρίαση, η μέση συγκέντρωση στη σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 5 µg/ml κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μονοθεραπεία adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Μετά τη χορήγηση 0,8 mg/kg (έως το μέγιστο των 40 mg) μέσω υποδόριας έγχυσης κάθε δεύτερη εβδομάδα σε παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια ψωρίαση κατά πλάκας, η μέση (± SD) συγκέντρωση σε σταθερή κατάσταση adalimumab ήταν περίπου 7,4 ± 5,8 µg/ml (79% CV).

Σε ασθενείς με νόσο του Crohn, η δόση εφόδου 80 mg adalimumab την εβδομάδα 0 και ακολούθως 40 mg adalimumab την εβδομάδα 2 επιτυγχάνει συγκεντρώσεις adalimumab στον ορό περίπου 5,5 µg/ml κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου. Μία δόση εφόδου 160 mg adalimumab την εβδομάδα 0 και ακολούθως 80 mg adalimumab την εβδομάδα 2 επιτυγχάνει συγκεντρώσεις adalimumab στον ορό περίπου 12 µg/ml κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου. Μέσες ελάχιστες συγκεντρώσεις στη σταθεροποιημένη κατάσταση της τάξης των 7 µg/ml παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με νόσο του Crohn οι

οποίοι έλαβαν δόση συντήρησης 40 mg adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νόσο του Crohn, η αρχική δόση ανοιχτής χορήγησης (open-label) adalimumab ήταν 160/80 mg ή 80/40 mg τις εβδομάδες 0 και 2, αντίστοιχα, εξαρτώμενη από ένα ανώτερο όριο σωματικού βάρους των 40 kg. Την εβδομάδα 4, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 είτε στην Τυπική Δόση (40/20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα) ή στην Χαμηλή Δόση (20/10 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα) σε ομάδες θεραπείας συντήρησης με βάση το σωματικό τους βάρος. Οι μέσες ($\pm$ SD) ελάχιστες συγκεντρώσεις adalimumab στον ορό που επιτεύχθηκαν την εβδομάδα 4 ήταν $15,7 \pm 6,6$ $\mu\text{g/ml}$ για ασθενείς ≥ 40 kg (160/80 mg) και $10,6 \pm 6,1$ $\mu\text{g/ml}$ για ασθενείς < 40 kg (80/40 mg).

Για ασθενείς που έμειναν στην τυχαιοποιημένη θεραπεία τους, οι μέσες ($\pm$ SD) ελάχιστες συγκεντρώσεις adalimumab την εβδομάδα 52 ήταν $9,5 \pm 5,6$ $\mu\text{g/ml}$ για την ομάδα Τυπικής Δόσης και $3,5 \pm 2,2$ $\mu\text{g/ml}$ για την ομάδα Χαμηλής Δόσης. Οι μέσες ελάχιστες συγκεντρώσεις διατηρήθηκαν σε ασθενείς που συνέχισαν να λαμβάνουν adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα για 52 εβδομάδες. Σε ασθενείς για τους οποίους η δόση διαμορφώθηκε από κάθε δεύτερη εβδομάδα σε εβδομαδιαίο σχήμα, η μέση ($\pm$ SD) συγκέντρωση adalimumab στον ορό κατά την εβδομάδα 52 ήταν $15,3 \pm 11,4$ $\mu\text{g/ml}$ (40/20 mg, εβδομαδιαία) και $6,7 \pm 3,5$ $\mu\text{g/ml}$ (20/10 mg, εβδομαδιαία).

Σε ενήλικες ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, μία δόση εφόδου των 160 mg adalimumab την εβδομάδα 0 ακολουθούμενη από 80 mg adalimumab την εβδομάδα 2 επιτυγχάνει ελάχιστες συγκεντρώσεις adalimumab στον ορό περίπου 12 $\mu\text{g/ml}$ κατά τη διάρκεια της περιόδου επαγωγής. Τα μέσα κατώτερα επίπεδα που παρατηρήθηκαν σε σταθερή κατάσταση είναι περίπου 8 $\mu\text{g/ml}$ σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα που έλαβαν δόση συντήρησης 40 mg adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Σε ενήλικες ασθενείς με ραγοειδίτιδα, μια δόση εφόδου 80 mg adalimumab την εβδομάδα 0, ακολουθούμενη από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα ξεκινώντας την εβδομάδα 1, οδήγησε σε μέσες συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης περίπου 8 με 10 $\mu\text{g/ml}$.

Η έκθεση σε adalimumab σε ασθενείς με παιδιατρική ραγοειδίτιδα προβλέφθηκε χρησιμοποιώντας φαρμακοκινητικά μοντέλα πληθυσμού και προσομοίωση με βάση τη φαρμακοκινητική στις διάφορες ενδείξεις σε άλλους παιδιατρικούς ασθενείς (παιδιατρική ψωρίαση, νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα, παιδιατρική νόσος του Crohn, και αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση δόσης εφόδου σε παιδιά ηλικίας < 6 ετών. Οι προβλεπόμενες εκθέσεις συνιστούν ότι ελλείψει μεθοτρεξάτης, μια δόση εφόδου μπορεί να οδηγήσει σε μια αρχική αύξηση συστημικής έκθεσης.

Η φαρμακοκινητική και φαρμακοκινητική / φαρμακοδυναμική μοντελοποίηση και προσομοίωση του πληθυσμού προέβλεψαν συγκρίσιμη έκθεση στο adalimumab και αποτελεσματικότητα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα όταν συγκρίνονταν με τη θεραπεία των 40 mg κάθε εβδομάδα (περιλαμβανομένων των ενηλίκων ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα, διαπητική ιδρωταδενίτιδα, ελκώδη κολίτιδα, νόσο του Crohn, ασθενείς με εφηβική διαπητική ιδρωταδενίτιδα και παιδιατρικούς ασθενείς σωματικού βάρους ≥ 40 kg με νόσο του Crohn).

Σχέση έκθεσης-ανταπόκρισης στον παιδιατρικό πληθυσμό

Βάσει των δεδομένων από κλινικές μελέτες σε ασθενείς με JIA (pJIA και ERA), η σχέση έκθεσης-ανταπόκρισης μεταξύ συγκέντρωσης πλάσματος και ανταπόκρισης PedACR 50 τεκμηριώθηκε. Η φαινομενική συγκέντρωση πλάσματος adalimumab που οδηγεί στο ήμισυ της μέγιστης πιθανότητας PedACR 50 ανταπόκρισης ήταν 3 $\mu\text{g/ml}$ (95% CI: 1-6 $\mu\text{g/ml}$).

Η σχέση έκθεσης-ανταπόκρισης μεταξύ συγκέντρωσης adalimumab και αποτελεσματικότητας σε παιδιατρικούς ασθενείς με σοβαρή χρόνια ψωρίαση κατά πλάκας τεκμηριώθηκαν για την PASI 75 και το PGA καθαρό ή ελάχιστο, αντιστοίχως. Η PASI 75 και το PGA καθαρό ή ελάχιστο αυξήθηκαν με

αυξανόμενες συγκεντρώσεις adalimumab, με παρόμοιο φαινομενικό EC50 4,5 µg/ml περίπου (95% CI 0,4-47,6 και 1,9-10,5, αντιστοίχως).

Αποβολή

Οι φαρμακοκινητικές αναλύσεις του πληθυσμού βάσει δεδομένων από 1300 και άνω ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα έδειξαν μια τάση για αυξημένη φαινομενική κάθαρση του adalimumab όσο αυξάνεται το σωματικό βάρος. Μετά από προσαρμογή στη διαφοροποίηση του σωματικού βάρους, του γένους και της ηλικίας φαίνεται οι παράγοντες αυτοί να έχουν μικρή επίδραση στην κάθαρση του adalimumab. Παρατηρήθηκε ότι τα επίπεδα του ελεύθερου adalimumab στον ορό (μη δεσμευμένα στα αντισώματα έναντι του adalimumab, AAA) ήταν χαμηλότερα στους ασθενείς με μετρήσιμα AAA.

Ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια

Το adalimumab δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις μελέτες τοξικότητας εφάπαξ δόσης, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας.

Μια μελέτη εμβρυοτοξικότητας/περιγεννητικής ανάπτυξης έγινε σε κύνομόλογους πιθήκους σε 0,30 και 100 mg/kg (9-17 πιθήκους/ομάδα) και δεν απέκαλυψε καμία ένδειξη κινδύνου στα έμβρυα λόγω του adalimumab. Καμία μελέτη καρκινογένεσης, όπως ούτε και η πρότυπη εκτίμηση της γονιμότητας και μεταγεννητικής τοξικότητας δεν έγινε με το adalimumab λόγω της απουσίας των κατάλληλων μοντέλων για ένα αντίσωμα με περιορισμένη διασταυρούμενη αντιδραστικότητα στο TNF τρωκτικών και την ανάπτυξη εξουδετερωτικών αντισωμάτων σε τρωκτικά.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Διυδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο
Φωσφορικό διυδρικό δινάτριο
Μαννιτόλη
Νάτριο χλωριούχο
Κιτρικό οξύ μονοϋδρικό
Νάτριο κιτρικό
Πολυσορβικό 80
Νατρίου υδροξείδιο (για τη ρύθμιση του pH)
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα ή την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας στο εξωτερικό κουτί της για να προστατεύεται από το φως.

Η κάθε προγεμισμένη σύριγγα ή η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασίες μέχρι 25°C για χρονικό διάστημα έως και 14 ημέρες. Η προγεμισμένη σύριγγα ή η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας πρέπει να προστατεύεται από το φως, και να απορρίπτεται εάν δεν χρησιμοποιηθεί μέσα στην περίοδο των 14 ημερών.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Kromea 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

0,8 ml διαλύματος σε προγεμισμένη σύριγγα (γυαλί τύπου I) με μία βελόνα Λεπτού-Τοιχώματος 29G, ½ ίντσας με πώμα βελόνας ελεύθερο λάτεξ, ένα έμβολο με πώμα (από συνθετικό ελαστικό), επεκτεινόμενο κάλυμμα για να μην γλυστρούν τα δάκτυλα και ένα παθητικό προστατευτικό κάλυμμα βελόνας.

Συσκευασίες των:

-2 προγεμισμένων συριγγών με 2 επιθέματα αλκοόλης

-6 προγεμισμένων συριγγών με 6 επιθέματα αλκοόλης

Kromea 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

0,8 ml διαλύματος σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας **Physioject™** που περιέχει μία προγεμισμένη σύριγγα (γυαλί τύπου I) με μία βελόνα Λεπτού-Τοιχώματος 29G, ½ ίντσας με πώμα βελόνας ελεύθερο λάτεξ και ένα έμβολο με πώμα (από συνθετικό ελαστικό). Η συσκευή τύπου πένας είναι συσκευή μίας χρήσης, άμεσα διαθέσιμη, χειρός και μηχανικής ένεσης.

Συσκευασίες των:

- 2 προγεμισμένων συσκευών τύπου πένας με 2 επιθέματα αλκοόλης

- 6 προγεμισμένων συσκευών τύπου πένας με 6 επιθέματα αλκοόλης

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι μορφές.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Else-Kröner-Straße 1

61352 Bad Homburg v.d.Höhe

Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Kromea 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

EU/1/19/1357/002

EU/1/19/1357/004

Kromea 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

EU/1/19/1357/003

EU/1/19/1357/005

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

2 Απριλίου 2019

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kromea 40 mg/0,8 ml ενέσιμο διάλυμα για παιδιατρική χρήση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο μίας δόσης 0,8 ml περιέχει 40 mg adalimumab.

Το adalimumab είναι ένα ανθρώπινο ανασυνδυασμένο μονοκλωνικό αντίσωμα που παράγεται σε κύτταρα Ωοθηκών Κινέζικων Hamster.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα. (ενέσιμο)

Διαυγές, άχρωμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα

Πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα

Το Kromea σε συνδυασμό με τη μεθοτρεξάτη ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργού πολυαρθρικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας σε ασθενείς από την ηλικία των 2 ετών των οποίων η ανταπόκριση σε ένα ή περισσότερα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (DMARDs) είναι ανεπαρκής. Το Kromea μπορεί να χορηγείται ως μονοθεραπεία στην περίπτωση δυσανεξίας σε μεθοτρεξάτη ή όταν η συνέχιση της θεραπείας με μεθοτρεξάτη κρίνεται ακατάλληλη (για την αποτελεσματικότητα στη μονοθεραπεία, βλέπε παράγραφο 5.1). Το adalimumab δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 2 ετών.

Αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα

Το Kromea ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργού αρθρίτιδας που σχετίζεται με ενθεσίτιδα σε ασθενείς, ηλικίας 6 ετών και άνω, οι οποίοι εμφανίζουν ανεπαρκή ανταπόκριση ή δεν ανέχονται τη συμβατική θεραπεία (βλέπε παράγραφο 5.1).

Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας

Το Kromea ενδείκνυται για τη θεραπεία της σοβαρής χρόνιας ψωρίασης κατά πλάκας σε παιδιά και

εφήβους από την ηλικία των 4 ετών οι οποίοι εμφάνισαν ανεπαρκή ανταπόκριση ή είναι ακατάλληλοι υποψήφιοι για τοπική θεραπεία και φωτοθεραπείες.

Παιδιατρική νόσος του Crohn

Το Kromea ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ενεργού νόσου του Crohn σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας από 6 ετών) που είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση στη συμβατική θεραπεία που περιλαμβάνει πρωτογενή διατροφική θεραπεία και ένα κορτικοστεροειδές και/ή ένα ανοσοτροποποιητικό, ή που έχουν δυσανεξία ή αντένδειξη για τέτοιες θεραπείες.

Παιδιατρική Ραγοειδίτιδα

Το Kromea ενδείκνυται για τη θεραπεία της παιδιατρικής χρόνιας μη-λοιμώδους πρόσθιας ραγοειδίτιδας σε ασθενείς από την ηλικία των 2 ετών που είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση ή δεν ανέχονται τη συμβατική θεραπεία ή στους οποίους η συμβατική θεραπεία δεν είναι κατάλληλη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το Kromea θα πρέπει να αρχίσει και να παρακολουθείται από ειδικευμένους ιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία παθήσεων για τις οποίες ενδείκνυται το Kromea. Οι οφθαλμίατροι συνιστάται να συμβουλευονται έναν ειδικό ιατρό πριν την έναρξη της θεραπείας με Kromea (βλέπε παράγραφο 4.4). Στους ασθενείς που λαμβάνουν Kromea θα πρέπει να δίνεται η κάρτα υπενθύμισης ασθενούς.

Μετά από κατάλληλη εκπαίδευση στην τεχνική ένεσης, οι ασθενείς μπορούν να κάνουν μόνοι τους την ένεση Kromea εάν ο γιατρός τους το κρίνει εφικτό και κάτω από ιατρική παρακολούθηση, εάν κρίνεται αναγκαίο.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Kromea, άλλες συγχρηγούμενες θεραπείες (π.χ. κορτικοστεροειδή και/ή ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες) θα πρέπει να βελτιστοποιούνται.

Δοσολογία

Παιδιατρικός πληθυσμός

Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα

Πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα από την ηλικία των 2 ετών

Η συνιστώμενη δόση του Kromea για ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, από την ηλικία των 2 ετών, επιλέγεται βάσει του βάρους σώματος του ασθενούς (Πίνακας 1). Το Kromea χορηγείται μέσω υποδόριας έγχυσης κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Πίνακας 1. Δόση Kromea σε ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα

Βάρος σώματος ασθενούς	Δοσολογικό σχήμα
10 kg μέχρι < 30 kg	20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα
≥ 30 kg	40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα

Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η κλινική ανταπόκριση επιτυγχάνεται συνήθως μέσα σε 12 εβδομάδες θεραπείας. Η συνέχιση της θεραπείας πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά σε όποιον ασθενή δεν ανταποκρίνεται μέσα σε αυτήν τη χρονική περίοδο.

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του adalimumab σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 2 ετών για αυτήν την ένδειξη.

Το Kromea μπορεί να διατεθεί σε άλλες μορφές ανάλογα με τις εξατομικευμένες θεραπευτικές ανάγκες.

Αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα

Η συνιστώμενη δόση του Kromea για ασθενείς με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα από την ηλικία των 6 ετών, επιλέγεται βάσει του βάρους σώματος του ασθενούς (Πίνακας 2). Το Kromea χορηγείται μέσω υποδόριας έγχυσης κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Πίνακας 2. Δόση Kromea για ασθενείς με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα

Βάρος σώματος ασθενούς	Δοσολογικό σχήμα
15 kg μέχρι < 30 kg	20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα
≥ 30 kg	40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα

Το adalimumab δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 6 ετών με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα.

Το Kromea μπορεί να διατεθεί σε άλλες μορφές ανάλογα με τις εξατομικευμένες θεραπευτικές ανάγκες.

Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας

Η συνιστώμενη δόση Kromea για ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας, ηλικίας 4 έως 17 ετών, επιλέγεται βάσει του βάρους σώματος του ασθενούς (Πίνακας 3). Το Kromea χορηγείται μέσω υποδόριας έγχυσης.

Πίνακας 3. Δόση Kromea για παιδιατρικούς ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας

Βάρος σώματος ασθενούς	Δοσολογικό σχήμα
15 kg μέχρι < 30 kg	Αρχική δόση 20 mg, ακολουθούμενη από 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα ξεκινώντας μία βδομάδα μετά την αρχική δόση
≥ 30 kg	Αρχική δόση 40 mg, ακολουθούμενη από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα ξεκινώντας μία βδομάδα μετά την αρχική δόση

Η συνέχιση της θεραπείας μετά την 16^η εβδομάδα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά σε όποιον ασθενή δεν ανταποκρίνεται μέσα σε αυτήν τη χρονική περίοδο.

Σε περίπτωση που ενδείκνυται επανάληψη της θεραπείας με Kromea, πρέπει να ακολουθούνται οι ανωτέρω συστάσεις σχετικά με τη δοσολογία και τη διάρκεια της θεραπείας.

Η ασφάλεια του adalimumab σε παιδιατρικούς ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας έχει αξιολογηθεί για ένα μέσο διάστημα 13 μηνών.

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του adalimumab σε παιδιά ηλικίας κάτω των 4 ετών, για αυτήν την ένδειξη.

Το Kromea μπορεί να διατεθεί σε άλλες μορφές ανάλογα με τις εξατομικευμένες θεραπευτικές ανάγκες.

Παιδιατρική νόσος του Crohn

Η συνιστώμενη δόση Kromea για ασθενείς νόσο του Crohn, ηλικίας 6 έως 17 ετών, επιλέγεται βάσει του βάρους σώματος του ασθενούς (Πίνακας 4). Το Kromea χορηγείται μέσω υποδόριας έγχυσης.

Πίνακας 4. Δόση Kromea για παιδιατρικούς ασθενείς με νόσο του Crohn

Βάρος σώματος ασθενούς	Αρχική δόση	Δόση συντήρησης ξεκινώντας την εβδομάδα 4
< 40 kg	• 40 mg την εβδομάδα 0 και 20 mg την εβδομάδα 2 Στην περίπτωση που υπάρχει η ανάγκη για μια ταχύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία, γνωρίζοντας ότι ο κίνδυνος εκδήλωσης ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να είναι μεγαλύτερος με τη χρήση μεγαλύτερης αρχικής δόσης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η παρακάτω δόση: • 80 mg την εβδομάδα 0 και 40 mg την εβδομάδα 2	20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα
≥ 40 kg	• 80 mg την εβδομάδα 0 και 40 mg την εβδομάδα 2 Στην περίπτωση που υπάρχει η ανάγκη για μια ταχύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία, γνωρίζοντας ότι ο κίνδυνος εκδήλωσης ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να είναι μεγαλύτερος με τη χρήση μεγαλύτερης αρχικής δόσης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η παρακάτω δόση: • 160 mg την εβδομάδα 0 και 80 mg την εβδομάδα 2	40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα

Μερικοί ασθενείς που εμφανίζουν μειωμένη κλινική ανταπόκριση ενδέχεται να ωφεληθούν από μια αύξηση της δοσολογίας σε:

- < 40 kg: 20 mg κάθε εβδομάδα
- ≥ 40 kg: 40 mg κάθε εβδομάδα ή 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Η συνέχιση της θεραπείας σε έναν ασθενή που δεν έχει ανταποκριθεί μέχρι την εβδομάδα 12 πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά.

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του adalimumab σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών για αυτήν την ένδειξη.

Το Kromea μπορεί να διατεθεί σε άλλες μορφές ανάλογα με τις εξατομικευμένες θεραπευτικές ανάγκες.

Παιδιατρική ραγοειδίτιδα

Η συνιστώμενη δόση Kromea για παιδιατρικούς ασθενείς με ραγοειδίτιδα, από την ηλικία των 2 ετών, επιλέγεται βάσει του βάρους σώματος του ασθενούς (Πίνακας 5). Το Kromea χορηγείται μέσω υποδόριας έγχυσης.

Στην παιδιατρική ραγοειδίτιδα, δεν υπάρχει προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία με adalimumab χωρίς θεραπεία σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη.

Πίνακας 5. Δόση Kromea για παιδιατρικούς ασθενείς με ραγοειδίτιδα

Βάρος σώματος ασθενούς	Δοσολογικό σχήμα
< 30 kg	20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη
≥ 30 kg	40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη

Κατά την έναρξη της θεραπείας με Kromea, μπορεί να χορηγηθεί μια δόση εφόδου 40 mg σε ασθενείς < 30 kg ή 80 mg σε ασθενείς ≥ 30 kg μία εβδομάδα πριν από την έναρξη της θεραπείας συντήρησης. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της δόσης εφόδου του adalimumab σε παιδιά ηλικίας < 6 ετών (βλέπε παράγραφο 5.2).

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Kromea σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών για αυτή την ένδειξη.

Συνιστάται ότι το όφελος και ο κίνδυνος της συνεχιζόμενης μακροχρόνιας θεραπείας θα πρέπει να εξετάζονται σε ετήσια βάση (βλέπε παράγραφο 5.1).

Το Kromea μπορεί να διατεθεί σε άλλες μορφές ανάλογα με τις εξατομικευμένες θεραπευτικές ανάγκες.

Νεφρική και/ή ηπατική δυσλειτουργία

Το adalimumab δεν έχει μελετηθεί σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Δεν μπορούν να γίνουν υποδείξεις για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Το Kromea χορηγείται με υποδόρια έγχυση. Πλήρεις οδηγίες χρήσης παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

Το Kromea διατίθεται και σε άλλες μορφές.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ενεργός φυματίωση ή άλλες σοβαρές λοιμώξεις, όπως σήψη και ευκαιριακές λοιμώξεις (βλέπε παράγραφο 4.4).

Μέτρια έως σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA class III/IV) (βλέπε παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια η ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του φαρμακευτικού προϊόντος που χορηγείται.

Λοιμώξεις

Ασθενείς που λαμβάνουν TNF-ανταγωνιστές είναι περισσότερο ευαίσθητοι σε σοβαρές λοιμώξεις. Η διαταραχή της πνευμονικής λειτουργίας ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων. Οι

ασθενείς θα πρέπει ως εκ τούτου, να παρακολουθούνται προσεκτικά για λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης, πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία με Kromea. Επειδή η αποβολή του adalimumab μπορεί να διαρκέσει μέχρι και τέσσερις μήνες, η παρακολούθηση θα πρέπει να συνεχιστεί στη διάρκεια αυτής της περιόδου.

Η θεραπεία με το Kromea δε θα πρέπει να ξεκινήσει σε ασθενείς με ενεργείς λοιμώξεις συμπεριλαμβανομένων των χρόνιων ή τοπικών λοιμώξεων, μέχρις ότου οι λοιμώξεις τεθούν υπό έλεγχο. Σε ασθενείς που έχουν εκτεθεί σε φυματίωση και ασθενείς που ταξίδεψαν σε περιοχές υψηλού κινδύνου για φυματίωση ή ενδημικές μυκητιάσεις, όπως ιστοπλάσμωση, κοκκιδιοειδομυκητίαση ή βλαστομυκητίαση θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος και τα οφέλη της θεραπείας με Kromea πριν από την έναρξη της αγωγής (βλέπε Άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις).

Οι ασθενείς που αναπτύσσουν μια νέα λοίμωξη ενώ υποβάλλονται σε θεραπεία με Kromea θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και να υποβάλλονται σε πλήρη διαγνωστική αξιολόγηση. Η χορήγηση του Kromea θα πρέπει να διακοπεί εάν ο ασθενής εμφανίσει μια νέα σοβαρή λοίμωξη ή σήψη και θα πρέπει να γίνεται έναρξη της κατάλληλης αντιμικροβιακής ή αντιμυκητιασικής αγωγής μέχρις ότου η λοίμωξη τεθεί υπό έλεγχο. Οι γιατροί θα πρέπει να είναι προσεκτικοί όταν εξετάζουν τη χρήση του Kromea σε ασθενείς με ένα ιστορικό υποτροπιάζουσας λοίμωξης ή με προϋπάρχουσες καταστάσεις που ενδέχεται να προδιαθέτουν τους ασθενείς για λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης συγχωρηγούμενων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων.

Σοβαρές λοιμώξεις

Σοβαρές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της σήψης λόγω βακτηριακών, μυκοβακτηριακών, διηθητικών μυκητιασικών, παρασιτικών, ιογενών ή άλλων ευκαιριακών λοιμώξεων, όπως η λιστερίωση, η λεγιονέλλωση και η πνευμονοκύστη έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν adalimumab.

Άλλες σοβαρές λοιμώξεις που παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές περιλαμβάνουν πνευμονία, πυελονεφρίτιδα, σηπτική αρθρίτιδα και σηψαιμία. Έχουν αναφερθεί σχετιζόμενες με λοιμώξεις περιπτώσεις νοσηλείας ή περιστατικά με θανατηφόρα έκβαση.

Φυματίωση

Φυματίωση, περιλαμβανομένης επανενεργοποίησης και πρωτοεμφανιζόμενης φυματίωσης, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν adalimumab. Οι αναφορές περιλαμβάνουν περιστατικά πνευμονικής και εξωπνευμονικής (π.χ. κεχροειδούς) φυματίωσης.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Kromea, όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογηθούν τόσο για ενεργό όσο και ανενεργό («λανθάνουσα») φυματίωση. Η αξιολόγηση αυτή θα πρέπει να περιλαμβάνει λεπτομερή ιατρική εκτίμηση του ιστορικού φυματίωσης των ασθενών ή πιθανή προηγούμενη έκθεση σε άτομα με ενεργό φυματίωση και προηγούμενη και/ή τρέχουσα ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Οι κατάλληλοι έλεγχοι (π.χ. δερματική δοκιμασία φυματίνης και ακτινογραφία θώρακος) θα πρέπει να διενεργηθούν σε όλους τους ασθενείς (οι τοπικές οδηγίες μπορεί να εφαρμοστούν). Συνιστάται να καταγράφεται η διεξαγωγή και τα αποτελέσματα αυτών των εξετάσεων στην κάρτα υπενθύμισης ασθενούς. Όσοι συνταγογραφούν θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τους τον κίνδυνο ψευδώς αρνητικού αποτελέσματος της δερματικής δοκιμασίας φυματίνης, ειδικά στους σοβαρά νοσούντες ή στους ανοσοκατασταλμένους ασθενείς.

Σε περίπτωση διάγνωσης ενεργού φυματίωσης δε θα πρέπει να αρχίσει η θεραπεία με Kromea (βλέπε παράγραφο 4.3).

Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις οι οποίες περιγράφονται παρακάτω, θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά ο λόγος οφέλους/ασφάλειας της θεραπείας.

Εάν υπάρχει υποψία για λανθάνουσα φυματίωση, θα πρέπει να ζητηθεί συμβουλή από γιατρό με εμπειρία στη φυματίωση.

Εάν διαγνωσθεί λανθάνουσα φυματίωση, πρέπει να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία με αντιφυματική προφυλακτική αγωγή πριν από την έναρξη του Kromea και σύμφωνα με τις τοπικές οδηγίες.

Η χρήση της αντιφυματικής προφυλακτικής θεραπείας θα πρέπει, επίσης, να εξεταστεί πριν την έναρξη του Kromea σε ασθενείς με πολλαπλούς ή σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για φυματίωση, ακόμη και εάν έχουν αρνητική δοκιμασία για φυματίωση και σε ασθενείς με παλιό ιστορικό λανθάνουσας ή ενεργού φυματίωσης, στους οποίους δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί η επαρκής θεραπεία.

Παρά την προφυλακτική θεραπεία για φυματίωση, περιπτώσεις επανενεργοποίησης φυματίωσης έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με adalimumab. Μερικοί ασθενείς οι οποίοι έχουν θεραπευτεί με επιτυχία για ενεργό φυματίωση έχουν αναπτύξει ξανά φυματίωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους με adalimumab.

Οι ασθενείς θα πρέπει να λάβουν οδηγίες να καταφύγουν σε ιατρική συμβουλή εάν προκύψουν σημεία/συμπτώματα που μπορεί να υποδηλώνουν λοίμωξη από φυματίωση (π.χ. επίμονος βήχας, φυσική αδυναμία/απώλεια βάρους, χαμηλός πυρετός, νωθρότητα) κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με Kromea.

Άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις

Ευκαιριακές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων διηθητικών μυκητιασικών λοιμώξεων έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν adalimumab. Αυτές οι λοιμώξεις δεν αναγνωρίζονται συστηματικά σε ασθενείς που λαμβάνουν TNF-ανταγωνιστές και αυτό έχει συντελέσει σε καθυστερήσεις στη κατάλληλη θεραπεία, με αποτέλεσμα κάποιες φορές να έχουν θανατηφόρα έκβαση.

Για ασθενείς που αναπτύσσουν σημεία και συμπτώματα όπως πυρετό, κακουχία, απώλεια βάρους, εφιδρώσεις, βήχα, δύσπνοια και/ή πνευμονικά διηθήματα ή άλλες σοβαρές συστηματικές ασθένειες με ή χωρίς ταυτόχρονη καταπληξία, θα πρέπει να υπάρχει υποψία για διηθητική μυκητιασική λοίμωξη και η χορήγηση του Kromea θα πρέπει να διακόπτεται άμεσα. Η διάγνωση και η χορήγηση εμπειρικής αντιμυκητιασικής θεραπείας στους ασθενείς αυτούς θα πρέπει να γίνεται σε συνεννόηση με ιατρό ειδικό στην περίθαλψη ασθενών με διηθητικές μυκητιασικές λοιμώξεις.

Επανενεργοποίηση Ηπατίτιδας Β

Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β έχει προκύψει σε ασθενείς που λαμβάνουν TNF-ανταγωνιστή συμπεριλαμβανομένου του adalimumab, οι οποίοι είναι χρόνιοι φορείς του ιού (π.χ., αντιγόνο επιφανείας θετικό). Μερικές περιπτώσεις είχαν θανατηφόρα έκβαση. Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για λοίμωξη από ιό ηπατίτιδας Β πριν την έναρξη της θεραπείας με Kromea. Για τους ασθενείς που είναι θετικοί στον έλεγχο για λοίμωξη από ηπατίτιδα Β, συνιστάται να συμβουλευούνται ένα γιατρό με εμπειρία στη θεραπεία της ηπατίτιδας Β.

Οι φορείς του ιού της ηπατίτιδας Β οι οποίοι απαιτούν θεραπεία με Kromea θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα ενεργού λοίμωξης από ιό ηπατίτιδας Β κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για αρκετούς μήνες μετά τη λήξη της θεραπείας. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα επαρκή δεδομένα από τη θεραπεία ασθενών οι οποίοι είναι φορείς του ιού της ηπατίτιδας Β και λαμβάνουν αντιική θεραπεία σε συνδυασμό με TNF-ανταγωνιστή, ώστε να εμποδίσουν την επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β. Σε ασθενείς που εμφανίζουν επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β, θα πρέπει να διακοπεί το Kromea και να γίνει έναρξη με αποτελεσματική αντιική θεραπεία με κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία.

Νευρολογικά περιστατικά

Οι TNF-ανταγωνιστές, συμπεριλαμβανομένου του adalimumab, έχουν συσχετισθεί σε σπάνιες περιπτώσεις με την εμφάνιση ή την επιδείνωση κλινικών συμπτωμάτων και/ή ακτινολογικών ευρημάτων απομυελινωτικής νόσου του κεντρικού νευρικού συστήματος συμπεριλαμβανομένης της σκλήρυνσης κατά πλάκας και της οπτικής νευρίτιδας, και περιφερικής απομυελινωτικής νόσου συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Guillain-Barré. Απαιτείται προσοχή από όσους συνταγογραφούν όταν πρόκειται να χορηγήσουν το Kromea σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ή με πρόσφατη εκδήλωση απομυελινωτικών διαταραχών του κεντρικού ή περιφερικού νευρικού συστήματος. Σε περίπτωση που αναπτυχθεί οποιαδήποτε από αυτές τις διαταραχές πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής του Kromea. Υπάρχει μια γνωστή συσχέτιση μεταξύ της ενδιάμεσης ραγοειδίτιδας και των απομυελινωτικών διαταραχών του κεντρικού νευρικού συστήματος. Σε ασθενείς με μη-λοιμώδη ενδιάμεση ραγοειδίτιδα πρέπει να γίνεται νευρολογική εκτίμηση πριν από την έναρξη της θεραπείας με Kromea και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας για την αξιολόγηση προ-υπαρχουσών ή υπό ανάπτυξη απομυελινωτικών διαταραχών του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Αλλεργικές αντιδράσεις

Κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών οι σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις που σχετίζονται με το adalimumab ήταν σπάνιες. Μη σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις σχετιζόμενες με το adalimumab ήταν όχι συχνές κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών. Αναφορές σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων συμπεριλαμβανομένης και της αναφυλαξίας έχουν προκύψει μετά τη χορήγηση adalimumab. Εάν προκύψει αναφυλακτική αντίδραση ή άλλη σοβαρή αλλεργική αντίδραση, η χορήγηση του Kromea πρέπει να διακοπεί αμέσως και να ξεκινήσει η κατάλληλη θεραπεία.

Ανοσοκαταστολή

Σε μια μελέτη 64 ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα στους οποίους χορηγήθηκε το adalimumab, δεν παρατηρήθηκε καταστολή της υπερευαισθησίας επιβραδυνόμενου τύπου, μείωση των επιπέδων ανοσοσφαιρίνης ή αλλαγή στον αριθμό των ενεργοποιητικών T-, B- NK κυττάρων, των μονοκυττάρων/μακροφάγων και των ουδετερόφιλων.

Κακοήθειες και λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές

Στις ελεγχόμενες ομάδες κλινικών δοκιμών με TNF-ανταγωνιστές, περισσότερες περιπτώσεις κακοήθειας συμπεριλαμβανομένου και του λεμφώματος έχουν παρατηρηθεί μεταξύ ασθενών που λαμβάνουν TNF-ανταγωνιστές συγκριτικά με τους μάρτυρες. Παρόλα αυτά, η συχνότητα εμφάνισης ήταν σπάνια. Μετά την κυκλοφορία, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις λευχαιμίας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TNF-ανταγωνιστή. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης λεμφώματος και λευχαιμίας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα πάσχοντες από χρόνια, υψηλής ενεργότητας, φλεγμονώδη νόσο, το οποίο περιπλέκει την αξιολόγηση του κινδύνου. Με την παρούσα γνώση, δεν μπορεί να αποκλειστεί πιθανός κίνδυνος ανάπτυξης λεμφώματος, λευχαιμίας και άλλων κακοηθειών σε ασθενείς που τους χορηγείται θεραπεία με TNF-ανταγωνιστή.

Μετά την κυκλοφορία, κακοήθειες, μερικές θανατηφόρες, έχουν αναφερθεί σε παιδιά, εφήβους και νεαρούς ενήλικες (ηλικίας έως 22 ετών) που έλαβαν θεραπεία με TNF-ανταγωνιστές (έναρξη θεραπείας σε ηλικία ≤ 18 ετών), συμπεριλαμβανομένου του adalimumab. Το ήμισυ περίπου των περιπτώσεων ήταν λεμφώματα. Οι άλλες περιπτώσεις αντιπροσώπευαν μια ποικιλία διαφορετικών κακοηθειών και συμπεριελάμβαναν σπάνιες κακοήθειες συνήθως συνδεδεμένες με ανοσοκαταστολή. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για ανάπτυξη κακοηθειών σε παιδιά και εφήβους που έλαβαν θεραπεία με TNF-ανταγωνιστές.

Μετά την κυκλοφορία έχουν ταυτοποιηθεί σπάνιες περιπτώσεις ηπατοσπληνικού T-cell λεμφώματος σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε adalimumab. Αυτός ο σπάνιος τύπος T-cell λεμφώματος έχει πολύ επιθετική πορεία και είναι συνήθως θανατηφόρος. Κάποιες από αυτές τις περιπτώσεις ηπατοσπληνικού

T-cell λεμφώματος έχουν προκύψει σε νεαρούς ενήλικες ασθενείς στους οποίους χορηγείται adalimumab ταυτόχρονα με αζαθειοπρίνη ή 6-μερκαπτοπουρίνη για φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου. Ο δυνητικός κίνδυνος με τον συνδυασμό αζαθειοπρίνης ή 6-μερκαπτοπουρίνης και adalimumab θα πρέπει να εξεταστεί προσεκτικά. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος ανάπτυξης ηπατοσπληνικού T-cell λεμφώματος σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε Kromea (βλέπε παράγραφο 4.8).

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες που περιέλαβαν ασθενείς με ιστορικό κακοήθειας ή με ασθενείς στους οποίους η θεραπεία με adalimumab συνεχίζεται παρά την ανάπτυξη κακοήθειας. Για αυτό απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη χορήγηση Kromea σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.8).

Όλοι οι ασθενείς και ιδιαίτερα οι ασθενείς με ιατρικό ιστορικό εκτεταμένης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας ή οι ασθενείς με ψωρίαση και με ιστορικό θεραπείας με PUVA θα πρέπει να εξετάζονται για την ύπαρξη μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Kromea. Μελάνωμα και καρκίνωμα εκ κυττάρων Merkel (Merkel cell carcinoma) έχουν επίσης αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TNF-ανταγωνιστές συμπεριλαμβανομένου του adalimumab (βλέπε παράγραφο 4.8).

Σε μία ερευνητική κλινική δοκιμή, η οποία αξιολογεί τη χρήση ενός άλλου TNF-ανταγωνιστή, του infliximab, σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσο (ΧΑΠ), έχουν αναφερθεί περισσότερες κακοήθειες, κυρίως στον πνεύμονα ή στην κεφαλή και στον τράχηλο, στους ασθενείς που λάμβαναν infliximab συγκριτικά με τους μάρτυρες. Όλοι οι ασθενείς είχαν ιστορικό συχνού καπνίσματος. Επομένως, θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή, όταν χρησιμοποιείται οποιοσδήποτε TNF-ανταγωνιστής σε ΧΑΠ ασθενείς, όπως επίσης και σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για κακοήθεια εξαιτίας του συχνού καπνίσματος.

Με βάση τα τρέχοντα δεδομένα δεν είναι γνωστό εάν η θεραπεία με adalimumab επηρεάζει τον κίνδυνο για ανάπτυξη δυσπλασίας ή καρκίνου του παχέος εντέρου. Όλοι οι ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για δυσπλασία ή καρκίνο του παχέος εντέρου (για παράδειγμα, ασθενείς με μακροχρόνια ελκώδη κολίτιδα ή πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα) ή οι οποίοι είχαν προηγούμενο ιστορικό δυσπλασίας ή καρκίνωμα του παχέος εντέρου θα πρέπει να εξετάζονται για δυσπλασία ανά τακτά χρονικά διαστήματα πριν τη θεραπεία και καθ' όλη την πορεία της νόσου τους. Η αξιολόγηση αυτή θα πρέπει να περιλαμβάνει κολονοσκόπηση και βιοψίες σύμφωνα με τις τοπικές οδηγίες.

Αιματολογικές αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις πανκυταροπενίας συμπεριλαμβανομένης και της απλαστικής αναιμίας κατά τη χορήγηση ανταγωνιστών του TNF. Ανεπιθύμητες ενέργειες του αιμοποιητικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης κλινικά σημαντικής κυτταροπενίας (π.χ. θρομβοπενία, λευκοπενία) έχουν αναφερθεί με το adalimumab. Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ώστε να αναζητήσουν άμεση ιατρική υποστήριξη εάν εμφανίσουν σημεία και συμπτώματα ύποπτα για δυσκρασία του αίματος (π.χ. επιμένον πυρετός, μώλωπες, αιμορραγία, ωχρότητα) ενώ τους έχει χορηγηθεί Kromea. Διακοπή της θεραπείας με Kromea θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με επιβεβαιωμένα σημαντικές αιματολογικές ανωμαλίες.

Εμβόλια

Παρόμοιες ανταποκρίσεις αντισωμάτων ως προς το πρότυπο 23-σθενές πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο και του τριδύναμου εμβολιασμού κατά του ιού της γρίπης, παρατηρήθηκαν σε μία μελέτη σε 226 ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα στους οποίους χορηγήθηκε adalimumab ή εικονικό φάρμακο. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για τη δευτερογενή μετάδοση της λοίμωξης από εμβόλια από ζώντες μικροοργανισμούς σε ασθενείς που λαμβάνουν adalimumab.

Συνιστάται, εφ' όσον είναι εφικτό, οι παιδιατρικοί ασθενείς να έχουν πραγματοποιήσει τους

απαραίτητους εμβολιασμούς σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες για την ανοσοποίηση πριν από την έναρξη της θεραπείας με adalimumab.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν adalimumab είναι δυνατό να κάνουν ταυτόχρονα εμβολιασμούς, εκτός των εμβολίων από ζώντες μικροοργανισμούς. Η χορήγηση εμβολίων από ζώντες μικροοργανισμούς (π.χ. εμβόλιο BCG) για τα βρέφη που εκτίθενται σε adalimumab στη μήτρα δεν συνιστάται για 5 μήνες μετά την τελευταία ένεση adalimumab στη μητέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

Σε μία κλινική δοκιμή με έναν άλλο ανταγωνιστή του TNF, παρατηρήθηκε επιδείνωση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και αύξηση της θνησιμότητας λόγω συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις επιδείνωσης συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς που έλαβαν adalimumab. Το Kromea θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA class I/II). Το Kromea αντενδείκνυται στη μέτρια έως σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.3). Η θεραπεία με το Kromea θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που αναπτύσσουν νέα συμπτώματα ή εμφανίζουν επιδείνωση συμπτωμάτων συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας.

Αυτοάνοσες διεργασίες

Η θεραπεία με Kromea ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό αυτοάνοσων αντισωμάτων. Η επίδραση της μακροχρόνιας θεραπείας με adalimumab στην ανάπτυξη αυτοάνοσων νοσημάτων είναι άγνωστη. Εάν ένας ασθενής αναπτύσσει συμπτώματα ύποπτα για σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο μετά τη χορήγηση με το Kromea και έχει θετικά αντισώματα κατά διπλής έλικος DNA, δε θα πρέπει να χορηγείται περαιτέρω θεραπεία με Kromea (βλέπε παράγραφο 4.8).

Ταυτόχρονη χορήγηση βιολογικών DMARDs ή TNF-ανταγωνιστών

Σοβαρές λοιμώξεις παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές με ταυτόχρονη χορήγηση anakinra και άλλου TNF-ανταγωνιστή, του etanercept, χωρίς κανένα επιπρόσθετο κλινικό όφελος σε σύγκριση με τη χορήγηση του etanercept ως μονοθεραπεία. Εξαιτίας της φύσης των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν με το συνδυασμό etanercept και anakinra, είναι πιθανό να προκύψουν όμοιες τοξικές επιδράσεις με το συνδυασμό anakinra και άλλου TNF-ανταγωνιστή. Ως εκ τούτου, ο συνδυασμός του adalimumab με anakinra δε συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Ταυτόχρονη χορήγηση του adalimumab με άλλα βιολογικά τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (DMARDs) (π.χ. anakinra και abatacept) ή άλλους TNF-ανταγωνιστών δεν συνιστάται, λόγω πιθανού αυξημένου κινδύνου για λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών λοιμώξεων και για άλλες πιθανές φαρμακολογικές αλληλεπιδράσεις (βλέπε παράγραφο 4.5).

Χειρουργικές επεμβάσεις

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία για την ασφάλεια στις χειρουργικές επεμβάσεις ασθενών που λαμβάνουν adalimumab. Ο μεγάλος χρόνος ημίσειας ζωής του adalimumab θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν προγραμματίζεται μια χειρουργική επέμβαση. Ο ασθενής ο οποίος πρέπει να υποβληθεί σε επέμβαση ενώ είναι υπό θεραπεία με Kromea θα πρέπει να παρακολουθείται στενά για λοιμώξεις και να λαμβάνονται τα ανάλογα μέτρα. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία για την ασφάλεια σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αρθροπλαστική επέμβαση ενώ λαμβάνουν adalimumab.

Απόφραξη του λεπτού εντέρου

Η μη ανταπόκριση στη θεραπεία για τη νόσο του Crohn είναι πιθανό να υποδηλώνει τη παρουσία ινωτικού στενώματος το οποίο είναι πιθανό να απαιτεί χειρουργική αντιμετώπιση. Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι το adalimumab δεν επιδεινώνει ούτε προκαλεί στενώματα.

Ηλικιωμένοι

Η συχνότητα σοβαρών λοιμώξεων μεταξύ ασθενών που λαμβάνουν adalimumab ηλικίας άνω των 65 ετών (3,7%) ήταν υψηλότερη από εκείνη για ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών (1,5%). Μερικοί εκ των οποίων είχαν θανατηφόρο έκβαση. Ιδιαίτερη προσοχή σχετικά με τον κίνδυνο λοιμώξεων εφιστάται κατά τη θεραπεία ηλικιωμένων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Βλέπε Εμβόλια παραπάνω.

Έκδοχα με γνωστές δράσεις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 0,8 ml δόσης, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το adalimumab έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα και ψωριασική αρθρίτιδα που λαμβάνουν adalimumab σαν μονοθεραπεία και σε ασθενείς που ταυτόχρονα λαμβάνουν και μεθοτρεξάτη. Ο σχηματισμός αντισωμάτων ήταν χαμηλότερος όταν το adalimumab δόθηκε σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη σε σύγκριση με τη χρήση του ως μονοθεραπεία. Η χορήγηση του adalimumab χωρίς μεθοτρεξάτη οδήγησε σε αυξημένο σχηματισμό αντισωμάτων, αύξηση της κάθαρσης του adalimumab και μειωμένη αποτελεσματικότητα του adalimumab (βλέπε παράγραφο 5.1).

Ο συνδυασμός του Kromea με anakinra δε συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4 «Ταυτόχρονη χορήγηση βιολογικών DMARDs ή TNF-ανταγωνιστών»).

Ο συνδυασμός του Kromea με abatacept δε συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4 «Ταυτόχρονη χορήγηση βιολογικών DMARDs ή TNF-ανταγωνιστών»).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Σε γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να εξετάζεται η χρήση κατάλληλης αντισύλληψης για την αποφυγή εγκυμοσύνης την οποία και να συνεχίζουν για τουλάχιστον πέντε μήνες μετά την τελευταία θεραπεία με Kromea.

Κύηση

Ένας μεγάλος αριθμός (περίπου 2100) προοπτικά συλλεγμένων κυήσεων που εκτέθηκαν σε adalimumab έχοντας ως αποτέλεσμα την γέννηση ζώντων νεογνών με γνωστές εκβάσεις, περιλαμβάνοντας περισσότερες από 1500 κυήσεις με έκθεση στο adalimumab στη διάρκεια του πρώτου τριμήνου, δεν υποδεικνύει μια αύξηση στη συχνότητα δυσπλασίας στο νεογνό.

Σε μία προοπτική καταγραφή εγγράφηκαν 257 γυναίκες με ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA) ή νόσο του Crohn (CD) οι οποίες έλαβαν θεραπεία με adalimumab τουλάχιστον κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου και 120 γυναίκες με PA ή CD οι οποίες δεν έλαβαν θεραπεία με adalimumab. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν ο επιπολασμός της γέννησης με σημαντικές συγγενείς διαμαρτίες. Το ποσοστό των κυήσεων οι οποίες έληξαν με μια τουλάχιστον γέννηση ζωντανού νεογνίσκου βρέφους με μια μείζονα συγγενή διαμαρτία ήταν 6/69 (8,7%) στις γυναίκες με PA που έλαβαν θεραπεία με adalimumab και 5/74 (6,8%) στις γυναίκες με PA που δεν έλαβαν θεραπεία (μη προσαρμοσμένο OR 1,31, 95% CI

0,38-4,52) και 16/152 (10,5%) στις γυναίκες με CD που έλαβαν θεραπεία με adalimumab και 3/32 (9,4%) στις γυναίκες με CD που δεν έλαβαν θεραπεία (μη προσαρμοσμένο OR 1,14, 95% CI 0,31-4,16). Το προσαρμοσμένο OR (λαμβάνεται υπόψη για τις διαφορές από την αρχική τιμή) ήταν 1,10 (95% CI 0,45-2,73) κατά τον συνδυασμό PA και CD. Δεν υπήρχαν διακριτές διαφορές μεταξύ των γυναικών που έλαβαν θεραπεία με adalimumab και γυναικών που δεν έλαβαν θεραπεία ως προς τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αυτόματων αποβολών, ελάσσονων συγγενών διαμαρτιών, πρόωρου τοκετού, μεγέθους νεογνού και σοβαρών ή ευκαιριακών λοιμώξεων και δεν αναφέρθηκαν τοκετοί νεκρού εμβρύου ή κακοήθειες. Η ερμηνεία των δεδομένων ενδέχεται να επηρεάστηκε λόγω των μεθοδολογικών περιορισμών της μελέτης, περιλαμβανομένων του μικρού μεγέθους δείγματος και του μη τυχαιοποιημένου σχεδιασμού.

Σε μια μελέτη τοξικότητας στην ανάπτυξη που διεξήχθη σε πιθήκους, δεν υπήρξαν ενδείξεις μητρικής τοξικότητας, εμβρυοτοξικότητας ή τερατογένεσης. Δεν είναι διαθέσιμα προκλινικά δεδομένα για τη νεογνική τοξικότητα του adalimumab (βλέπε παράγραφο 5.3).

Λόγω της αναστολής του TNFα, το adalimumab χορηγούμενο κατά τη διάρκεια της κύησης ενδέχεται να επηρεάσει τις φυσιολογικές άνοσες ανταποκρίσεις του νεογνίου. Το adalimumab πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εφόσον σαφώς χρειάζεται.

Το adalimumab μπορεί να διαπεράσει τον πλακούντα και να εισέλθει στον ορό των νεογνών που γεννήθηκαν από γυναίκες που έλαβαν adalimumab κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Κατά συνέπεια, αυτά τα βρέφη μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για λοίμωξη. Η χορήγηση εμβολίων από ζώντες μικροοργανισμούς για τα βρέφη που εκτίθενται σε adalimumab στη μήτρα δεν συνιστάται για 5 μήνες μετά την τελευταία ένεση adalimumab στη μητέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Περιορισμένες πληροφορίες από την δημοσιευμένη βιβλιογραφία υποδεικνύουν ότι το adalimumab απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις με την παρουσία του adalimumab στο ανθρώπινο γάλα να είναι σε συγκεντρώσεις 0,1% έως 1% σε σχέση με τη συγκέντρωση στον ορό του αίματος της μητέρας. Όταν χορηγούνται από το στόμα, οι πρωτεΐνες των ανοσοσφαιρινών G υφίστανται εντερική πρωτεόλυση και έχουν πτωχή βιοδιαθεσιμότητα. Δεν αναμένονται επιδράσεις στα θηλάζοντα νεογνά/βρέφη. Συνεπώς, το Kromeya μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Προκλινικά δεδομένα για τις επιδράσεις του adalimumab στη γονιμότητα δεν είναι διαθέσιμα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Kromeya μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ίλιγγος και διαταραχή της όρασης μπορεί να συμβούν μετά τη χορήγηση του Kromeya (βλέπε παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι κλινικές μελέτες σε ασθενείς που πάσχουν από διαλυτική ιδρωταδενίτιδα περιλαμβάνονται σε αυτήν την παράγραφο μόνο για λόγους δημόσιας υγείας. Ωστόσο, επισημαίνεται ότι το Kromeya ούτε προορίζεται ούτε είναι εγκεκριμένο για θεραπεία της διαλυτικής ιδρωταδενίτιδας.

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το adalimumab μελετήθηκε σε 9.506 ασθενείς κατά τη διάρκεια πιλοτικών ελεγχόμενων και ανοιχτών

δοκιμών για περίοδο μέχρι 60 μήνες ή περισσότερο. Αυτές οι δοκιμές περιελάμβαναν τόσο ασθενείς με πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα όσο και με μακροχρόνια νόσο, νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα και αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα), καθώς και ασθενείς με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα (αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας), ψωριασική αρθρίτιδα, νόσο του Crohn, ελκώδη κολίτιδα, ψωρίαση, διαπυητική ιδρωταδενίτιδα και ραγοειδίτιδα. Στις πιλοτικές ελεγχόμενες δοκιμές συμμετείχαν 6.089 ασθενείς που έλαβαν adalimumab και 3.801 ασθενείς που έλαβαν εικονικό ή δραστικό, συγκριτικό φάρμακο κατά τη διάρκεια της περιόδου ελέγχου.

Το ποσοστό των ασθενών που διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη διάρκεια της διπλής-τυφλής, ελεγχόμενης φάσης των πιλοτικών μελετών ήταν 5,9% για τους ασθενείς που έλαβαν το adalimumab και 5,4% για τους μάρτυρες ασθενείς.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι λοιμώξεις (όπως η ρινοφαρυγγίτιδα, λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού και παραρρινοκολπίτιδα), αντιδράσεις στη θέση της ένεσης (ερύθημα, κνησμός, αιμορραγία, πόνος ή οίδημα), κεφαλαλγία και μυοσκελετικός πόνος.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί για το adalimumab. Οι TNF-ανταγωνιστές, όπως το adalimumab, επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα και η χρήση τους μπορεί να επηρεάσει την άμυνα του οργανισμού κατά των λοιμώξεων και του καρκίνου.

Θανατηφόρες και απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένης της σήψης, ευκαιριακών λοιμώξεων και φυματίωσης), επανενεργοποίηση του ιού ηπατίτιδας Β (HBV) και διάφορες κακοήθειες (συμπεριλαμβανομένης της λευχαιμίας, του λεμφώματος και του ηπατοσπληνικού λεμφώματος εκ T-κυττάρων (HSTCL)) έχουν επίσης αναφερθεί με τη χρήση του adalimumab.

Σοβαρές αιματολογικές, νευρολογικές και αυτοάνοσες αντιδράσεις έχουν επίσης αναφερθεί. Αυτά περιλαμβάνουν σπάνιες αναφορές πανκυτταροπενίας, απλαστικής αναιμίας, απομυελινωτικών συμβάντων κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος και αναφορές για συστηματικό ερυθριματώδη λύκο, καταστάσεων που προσομοιάζουν με λύκο και σύνδρομο Stevens-Johnson.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Γενικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν παρόμοιες στη συχνότητα και στον τύπο με εκείνες που εμφανίστηκαν σε ενήλικες ασθενείς.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο παρακάτω κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται στην εμπειρία από κλινικές δοκιμές και στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία και παρουσιάζεται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητας στον Πίνακα 6 που ακολουθεί: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Έχει συμπεριληφθεί η υψηλότερη συχνότητα που παρατηρήθηκε μεταξύ των διαφόρων ενδείξεων. Ένας αστερίσκος (*) εμφανίζεται στη στήλη Κατηγορία Οργανικού Συστήματος (ΚΟΣ) εάν περαιτέρω πληροφορίες βρίσκονται σε κάποια άλλα σημεία των παραγράφων 4.3, 4.4 και 4.8.

Πίνακας 6
Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις*	Πολύ συχνές	Λοιμώξεις αναπνευστικού συστήματος (συμπεριλαμβάνεται λοίμωξη κατώτερου και ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, πνευμονία, παραρρινοκολπίτιδα, φαρυγγίτιδα, ρινοφαρυγγίτιδα και πνευμονία από ιό του έρπητα)
	Συχνές	Συστηματικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβάνεται σήψη, καντιντίαση και γρίπη), εντερικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβάνεται ιογενής γαστρεντερίτιδα), λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (συμπεριλαμβάνεται παρονυχία, κυτταρίτιδα, μολυσματικό κηρίο, νεκρωτική περιτονίτιδα και έρπητας ζωστήρας), λοιμώξεις των ωτών, στοματικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβάνεται έρπητας απλός, στοματικός έρπητας και οδοντικές λοιμώξεις), λοιμώξεις αναπαραγωγικού συστήματος (συμπεριλαμβάνεται αιδοιοκολπική μυκητιασική λοίμωξη), λοιμώξεις ουροποιητικού συστήματος (συμπεριλαμβάνεται πυελονεφρίτιδα), μυκητιασικές λοιμώξεις, λοιμώξεις των αρθρώσεων
	Όχι συχνές	Νευρολογικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβάνεται ιογενής μηνιγγίτιδα), ευκαιριακές λοιμώξεις και φυματίωση (συμπεριλαμβάνεται κοκκιδιοειδομύκωση, ιστοπλάσμωση και λοίμωξη από mycobacterium avium complex), βακτηριακές λοιμώξεις, λοιμώξεις των οφθαλμών, εκκολπωματίτιδα ¹⁾
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθοριζόμενα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)*	Συχνές	Καρκίνος του δέρματος εκτός μελανώματος (συμπεριλαμβάνεται βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και πλακώδες καρκίνωμα), καλοήθες νεόπλασμα

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
	Όχι συχνές	Λέμφωμα**, νεόπλασμα συμπαγών οργάνων (συμπεριλαμβάνεται καρκίνος μαστού, νεόπλασμα πνεύμονος και νεόπλασμα θυρεοειδούς), μελάνωμα**
	Σπάνιες	Λευχαιμία ¹⁾
	Μη γνωστές	Ηπατοσπληνικό λέμφωμα εκ Τ-κυττάρων ¹⁾ , καρκίνωμα εκ κυττάρων Merkel (νευροενδοκρινικό καρκίνωμα δέρματος) ¹⁾
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος*	Πολύ συχνές	Λευκοπενία (συμπεριλαμβάνεται ουδετεροπενία και ακοκκιοκυτταραιμία), αναιμία
	Συχνές	Λευκοκυττάρωση, θρομβοπενία
	Όχι συχνές	Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα
	Σπάνιες	Πανκυτταροπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος*	Συχνές	Υπερευαισθησία, αλλεργίες (συμπεριλαμβάνεται εποχική αλλεργία)
	Όχι συχνές	Σαρκοείδωση ¹⁾ , αγγειίτιδα
	Σπάνιες	Αναφυλαξία ¹⁾
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές	Λιπίδια αυξημένα
	Συχνές	Υποκαλιαιμία, ουρικό οξύ αυξημένο, νάτριο αίματος μη φυσιολογικό, υπασβεστιαία, υπεργλυκαιμία, υποφωσφοραιμία, αφυδάτωση
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Μεταβολή διάθεσης (συμπεριλαμβάνεται κατάθλιψη),

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
		άγχος, αϋπνία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος*	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία
	Συχνές	Παραισθησίες (συμπεριλαμβάνεται υπαισθησία), ημικρανία, συμπίεση νευρικής ρίζας
	Όχι συχνές	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ¹⁾ , τρόμος, νευροπάθεια
	Σπάνιες	Σκλήρυνση κατά πλάκας, απομυελινωτικές διαταραχές (π.χ. οπτική νευρίτιδα, σύνδρομο Guillain- Barré) ¹⁾
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές	Οπτική διαταραχή, επιπεφυκίτιδα, βλεφαρίτιδα, οίδημα του οφθαλμού
	Όχι συχνές	Διπλωπία
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Συχνές	Ίλιγγος
	Όχι συχνές	Κώφωση, εμβοές
Καρδιακές διαταραχές*	Συχνές	Ταχυκαρδία
	Όχι συχνές	Έμφραγμα του μυοκαρδίου ¹⁾ , αρρυθμία, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
	Σπάνιες	Καρδιακή ανακοπή
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Υπέρταση, έξαψη, αιμάτωμα
	Όχι συχνές	Ανεύρυσμα αορτής,

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
		απόφραξη αρτηρίας, θρομβοφλεβίτιδα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου*	Συχνές	Άσθμα, δύσπνοια, βήχας
	Όχι συχνές	Πνευμονική εμβολή ¹⁾ , διάμεση πνευμονοπάθεια, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, πνευμονίτιδα, υπεζωκοτική συλλογή ¹⁾
	Σπάνιες	Πνευμονική ίνωση ¹⁾
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Κοιλιακό άλγος, ναυτία και έμετος
	Συχνές	Αιμορραγία γαστρεντερικού, δυσπεψία, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, σύνδρομο ξηρότητας
	Όχι συχνές	Παγκρεατίτιδα, δυσφαγία, οίδημα προσώπου
	Σπάνιες	Διάτρηση του εντέρου ¹⁾
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων*	Πολύ συχνές	Αυξημένα ηπατικά ένζυμα
	Όχι συχνές	Χολοκυστίτιδα και χολολιθίαση, ηπατική στεάτωση, χολερυθρίνη αυξημένη
	Σπάνιες	Ηπατίτιδα, επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β ¹⁾ , αυτοάνοση ηπατίτιδα ¹⁾
	Μη γνωστές	Ηπατική ανεπάρκεια ¹⁾
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Εξάνθημα (συμπεριλαμβάνεται αποφολιδωτικό εξάνθημα)
	Συχνές	Επιδείνωση ή πρόσφατη έναρξη της ψωρίασης

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
		(συμπεριλαμβάνεται φλυκταινώδης ψωρίαση παλαμών και πελμάτων) ¹⁾ , κνίδωση, μώλωπες (συμπεριλαμβάνεται πορφύρα), δερματίτιδα (συμπεριλαμβάνεται έκζεμα), ρήξη όνυχα, υπερίδρωση, αλωπεκία ¹⁾ , κνησμός
	Όχι συχνές	Νυκτερινοί ιδρώτες, ουλή
	Σπάνιες	Πολύμορφο ερύθημα ¹⁾ , σύνδρομο Stevens-Johnson ¹⁾ , αγγειοοίδημα ¹⁾ , δερματική αγγειίτιδα ¹⁾ , λειχηνοειδής αντίδραση δέρματος ¹⁾
	Μη γνωστές	Επιδείνωση των συμπτωμάτων δερματομυοσίτιδας ¹⁾
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Μυοσκελετικός πόνος
	Συχνές	Μυϊκοί σπασμοί (συμπεριλαμβάνεται κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη)
	Όχι συχνές	Ραβδομυόλυση, συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος
	Σπάνιες	Σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο ¹⁾
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Συχνές	Νεφρική δυσλειτουργία, αιματοουρία
	Όχι συχνές	Νυκτουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Όχι συχνές	Στυτική δυσλειτουργία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης*	Πολύ συχνές	Αντίδραση της θέσης ένεσης (συμπεριλαμβάνεται ερύθημα της θέσης ένεσης)
	Συχνές	Θωρακικό άλγος, οίδημα,

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
		πυρεξία ¹⁾
	Όχι συχνές	Φλεγμονή
Παρακλινικές εξετάσεις*	Συχνές	Διαταραχές της πήκτικότητας και αιμορραγικές (συμπεριλαμβάνεται χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστικής παρατεταμένος), θετικός έλεγχος αυτοαντισωμάτων (συμπεριλαμβάνεται αντίσωμα έναντι της διπλής έλικας του DNA), γαλακτική αφυδρογονάση αίματος αυξημένη
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Συχνές	Ανεπαρκής επούλωση

* περαιτέρω πληροφορίες βρίσκονται σε κάποια άλλα σημεία των παραγράφων 4.3, 4.4 και 4.8.

** συμπεριλαμβάνονται μελέτες επέκτασης με ανοικτή χορήγηση.

¹⁾ συμπεριλαμβανομένων στοιχείων από αυθόρμητες αναφορές.

Διαπυητική ιδρωταδενίτιδα

Το προφίλ ασφάλειας για τους ασθενείς με διαπυητική ιδρωταδενίτιδα που έλαβαν εβδομαδιαία θεραπεία με adalimumab ήταν σύμφωνο με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του adalimumab.

Ραγοειδίτιδα

Το προφίλ ασφάλειας για τους ασθενείς με ραγοειδίτιδα που έλαβαν θεραπεία με adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα ήταν σύμφωνο με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του adalimumab.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αντιδράσεις της θέσης ένεσης

Στις πιλοτικές ελεγχόμενες δοκιμές σε ενήλικες και παιδιά, το 12,9% των ασθενών που έλαβαν adalimumab παρουσίασαν αντιδράσεις της θέσης ένεσης (ερύθημα και/ή κνησμός, αιμορραγία, πόνος ή οίδημα), συγκριτικά με το 7,2% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο ή φάρμακο μάρτυρα. Οι αντιδράσεις της θέσης ένεσης γενικά δεν οδήγησαν στη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος.

Λοιμώξεις

Στις πιλοτικές ελεγχόμενες δοκιμές σε ενήλικες και παιδιά, το ποσοστό λοίμωξης ήταν 1,51 ανά έτος ασθενή στους ασθενείς που έλαβαν adalimumab και 1,46 ανά έτος ασθενή σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και φάρμακο μάρτυρα. Οι λοιμώξεις περιελάμβαναν κυρίως ρινοφαρυγγίτιδα, λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού και παραρρινοκολπίτιδα. Οι περισσότεροι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία με adalimumab αφού υποχώρησε η λοίμωξη.

Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων ήταν 0,04 ανά έτος ασθενή σε ασθενείς που έλαβαν adalimumab και 0,03 ανά έτος ασθενή σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και φάρμακο μάρτυρα.

Σε ελεγχόμενες και ανοιχτές μελέτες με adalimumab σε ενήλικες και παιδιά, έχουν αναφερθεί σοβαρές

λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων και θανατηφόρων λοιμώξεων, οι οποίες εμφανίστηκαν σπάνια), οι οποίες περιλαμβάνουν αναφορές φυματίωσης (περιλαμβάνεται και κεγχροειδής και εξωπνευμονική) και διηθητικές ευκαιριακές λοιμώξεις (π.χ. διάχυτη ή εξωπνευμονική ιστοπλάσωση, βλαστομυκητίαση, κοκκιδιοειδομυκητίαση, πνευμονοκύστη, καντιντίαση, ασπεργίλλωση και λιστερίωση). Στις περισσότερες περιπτώσεις η φυματίωση εμφανίστηκε μέσα στους πρώτους οκτώ μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας και είναι πιθανό να συνδέεται με υποτροπή λανθάνουσας νόσου.

Κακοήθειες και λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές

Κατά τη διάρκεια μελετών του adalimumab σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα και αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα) δεν παρατηρήθηκε καμία κακοήθεια σε 249 παιδιατρικούς ασθενείς με έκθεση 655,6 έτη ασθενών. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν κακοήθειες σε 192 παιδιατρικούς ασθενείς με έκθεση 498,1 έτη ασθενών κατά τη διάρκεια μελετών με το adalimumab σε παιδιατρικούς ασθενείς με νόσο του Crohn. Κατά τη διάρκεια μιας μελέτης του adalimumab σε παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια ψωρίαση κατά πλάκας δεν παρατηρήθηκε καμία κακοήθεια σε 77 παιδιατρικούς ασθενείς με έκθεση 80,0 έτη ασθενών. Κατά τη διάρκεια μιας μελέτης του adalimumab σε παιδιατρικούς ασθενείς με ραγοειδίτιδα δεν παρατηρήθηκαν κακοήθειες σε 60 παιδιατρικούς ασθενείς με έκθεση 58,4 έτη ασθενών.

Κατά τη διάρκεια των ελεγχόμενων τμημάτων πιλοτικών μελετών του adalimumab σε ενήλικες σε λιγότερο από 12 εβδομάδες διάρκεια σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας, ψωριασική αρθρίτιδα, ψωρίαση, διαπυητική ιδρωταδενίτιδα, νόσο του Crohn, ελκώδη κολίτιδα και ραγοειδίτιδα, παρατηρήθηκαν κακοήθειες, εκτός του λεμφώματος και του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος, με συχνότητα (95% διάστημα εμπιστοσύνης) 6,8 (4,4, 10,5) ανά 1.000 ασθενείς-έτη μεταξύ 5.291 ασθενών που έλαβαν adalimumab έναντι 6,3 (3,4, 11,8) ανά 1.000 ασθενείς-έτη μεταξύ 3.444 ασθενών μαρτύρων (η μέση διάρκεια της θεραπείας ήταν 4,0 μήνες για το adalimumab και 3,8 μήνες για τους ασθενείς μάρτυρες). Η συχνότητα (95% διάστημα εμπιστοσύνης) των μη μελανωματικών καρκίνων του δέρματος ήταν 8,8 (6,0, 13,0) ανά 1.000 ασθενείς-έτη μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν adalimumab και 3,2 (1,3, 7,6) ανά 1.000 ασθενείς-έτη μεταξύ των ασθενών μαρτύρων. Από αυτούς τους καρκίνους του δέρματος, έχει παρατηρηθεί καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο με συχνότητα (95% διάστημα εμπιστοσύνης) 2,7 (1,4, 5,4) ανά 1.000 ασθενείς-έτη μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν adalimumab και 0,6 (0,1, 4,5) ανά 1.000 ασθενείς-έτη μεταξύ των ασθενών μαρτύρων. Η συχνότητα (95% διάστημα εμπιστοσύνης) των λεμφωμάτων ήταν 0,7 (0,2, 2,7) ανά 1.000 ασθενείς-έτη μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν adalimumab και 0,6 (0,1, 4,5) ανά 1.000 ασθενείς-έτη μεταξύ των ασθενών μαρτύρων.

Όταν συνδυαστούν τα ελεγχόμενα μέρη αυτών των μελετών και οι εν εξελίξει και ολοκληρωμένες ανοιχτές μελέτες επέκτασης με μία μέση διάρκεια περίπου 3,3 χρόνια συμπεριλαμβανομένων 6.427 ασθενών και πάνω από 26.439 ασθενείς-έτη θεραπείας, η παρατηρηθείσα συχνότητα κακοηθειών, εκτός του λεμφώματος και του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος είναι περίπου 8,5 ανά 1.000 ασθενείς-έτη. Η παρατηρηθείσα συχνότητα των μη μελανωματικών καρκίνων του δέρματος είναι περίπου 9,6 ανά 1.000 ασθενείς-έτη και η παρατηρηθείσα συχνότητα του λεμφώματος είναι περίπου 1,3 ανά 1.000 ασθενείς-έτη.

Από την μετά την κυκλοφορία από τον Ιανουάριο του 2003 μέχρι το Δεκέμβριο 2010, κυρίως σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, η καταγραφείσα συχνότητα των κακοηθειών είναι περίπου 2,7 ανά 1.000 ασθενείς-έτη θεραπείας. Η καταγραφείσα συχνότητα για τους μη μελανωματικούς καρκίνους του δέρματος και τα λεμφώματα είναι περίπου 0,2 και 0,3 ανά 1.000 ασθενείς-έτη θεραπείας, αντιστοίχως (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σπάνιες περιπτώσεις ηπατοσπληνικού T-cell λεμφώματος μετά την κυκλοφορία έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε adalimumab (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αυτοαντισώματα

Δείγματα ορού των ασθενών ελέγχθηκαν για αυτοαντισώματα σε πολλαπλές χρονικές στιγμές στις μελέτες ρευματοειδούς αρθρίτιδας I-V. Σε αυτές τις μελέτες, το 11,9% των ασθενών που έλαβαν adalimumab και το 8,1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο καθώς και φάρμακο μάρτυρα με αρνητικούς τίτλους αντιπυρηνικών αντισωμάτων πριν από την έναρξη της θεραπείας παρουσίασαν θετικούς τίτλους κατά την εβδομάδα 24. Δύο από τους 3441 ασθενείς που έλαβαν adalimumab σε όλες τις μελέτες ρευματοειδούς και ψωριασικής αρθρίτιδας ανέπτυξαν κλινικά σημεία ενδεικτικά νέου συνδρόμου τύπου συστηματικού ερυθρεματοειδούς λύκου. Οι ασθενείς παρουσίασαν βελτίωση μετά τη διακοπή της θεραπείας. Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε νεφρίτιδα του λύκου ή συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα.

Συμβάματα του ήπατος και των χοληφόρων

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές Φάσης 3 με το adalimumab σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και ψωριασική αρθρίτιδα με διάρκεια περιόδου ελέγχου μεταξύ 4 και 104 εβδομάδων αυξήσεις της ALT $\geq 3 \times$ ULN παρατηρήθηκαν στο 3,7% των ασθενών που έλαβαν adalimumab και στο 1,6% των ασθενών που έλαβαν φάρμακο μάρτυρα.

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές Φάσης 3 με το adalimumab σε ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, ηλικίας 4 έως 17 ετών και ασθενείς με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα, ηλικίας 6 έως 17 ετών, αυξήσεις της ALT $\geq 3 \times$ ULN παρατηρήθηκαν στο 6,1% των ασθενών που έλαβαν adalimumab και στο 1,3% των ασθενών που έλαβαν φάρμακο μάρτυρα. Οι περισσότερες αυξήσεις της ALT παρατηρήθηκαν με την ταυτόχρονη χρήση μεθοτρεξάτης. Δεν παρατηρήθηκαν αυξήσεις της ALT $\geq 3 \times$ ULN σε κλινικές μελέτες Φάσης 3 με το adalimumab σε ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, ηλικίας 2 έως <4 ετών.

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες Φάσης 3 με το adalimumab σε ασθενείς με νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα με διάρκεια περιόδου ελέγχου μεταξύ 4 και 52 εβδομάδων, αυξήσεις της ALT $\geq 3 \times$ ULN παρατηρήθηκαν στο 0,9% των ασθενών που έλαβαν adalimumab και στο 0,9% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Στην κλινική μελέτη Φάσης 3 του adalimumab σε ασθενείς με παιδιατρική νόσο του Crohn, η οποία αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια δύο δοσολογικών σχημάτων συντήρησης προσαρμοσμένων στο σωματικό βάρος που ακολούθησαν θεραπεία επαγωγής έως 52 εβδομάδες προσαρμοσμένη στο σωματικό βάρος, οι αυξήσεις της ALT $\geq 3 \times$ ULN εμφανίστηκαν στο 2,6% (5/192) των ασθενών, 4 εκ των οποίων λάμβαναν ταυτόχρονη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά κατά την έναρξη.

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες Φάσης 3 με το adalimumab σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας με διάρκεια περιόδου ελέγχου μεταξύ 12 και 24 εβδομάδων, αυξήσεις της ALT $\geq 3 \times$ ULN παρατηρήθηκαν στο 1,8% των ασθενών που έλαβαν adalimumab και στο 1,8% των ασθενών που έλαβαν φάρμακο μάρτυρα.

Δεν παρατηρήθηκαν αυξήσεις της ALT $\geq 3 \times$ ULN σε κλινικές μελέτες Φάσης 3 με το adalimumab σε παιδιατρικούς ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας.

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με το adalimumab (αρχικές δόσεις 160 mg την εβδομάδα 0 και 80 mg την εβδομάδα 2, ακολουθούμενες από 40 mg κάθε εβδομάδα ξεκινώντας από την εβδομάδα 4), σε ασθενείς με διαπυρηνική ιδρωταδενίτιδα με διάρκεια περιόδου ελέγχου μεταξύ 12 και 16 εβδομάδων, αυξήσεις της ALT $\geq 3 \times$ ULN παρατηρήθηκαν στο 0,3% των ασθενών που έλαβαν adalimumab και στο 0,6% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με το adalimumab (αρχικές δόσεις 80 mg την εβδομάδα 0, ακολουθούμενες από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα ξεκινώντας από την εβδομάδα 1), σε ενήλικες

ασθενείς με ραγοειδίτιδα για έως 80 εβδομάδες, με μια διάμεση έκθεση 166,5 ημερών και 105,0 ημερών με adalimumab και φάρμακο μάρτυρα, αντίστοιχα, αυξήσεις της ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ παρατηρήθηκαν στο 2,4% των ασθενών που έλαβαν adalimumab και στο 2,4% των ασθενών που έλαβαν φάρμακο μάρτυρα.

Σε όλες τις ενδείξεις σε κλινικές μελέτες οι ασθενείς με αυξημένη ALT ήταν ασυμπτωματικοί και στις περισσότερες περιπτώσεις οι αυξήσεις ήταν παροδικές και υποχώρησαν κατά τη συνέχιση της θεραπείας. Ωστόσο, υπήρξαν επίσης αναφορές μετά την κυκλοφορία ηπατικής ανεπάρκειας καθώς και λιγότερο σοβαρών ηπατικών διαταραχών που μπορεί να προηγηθούν της ηπατικής ανεπάρκειας, όπως ηπατίτιδα συμπεριλαμβανομένης της αυτοάνοσης ηπατίτιδας σε ασθενείς που λάμβαναν adalimumab.

Ταυτόχρονη θεραπεία με αζαθειοπρίνη/6-μερκαπτοπουρίνη

Σε μελέτες με ενήλικες με νόσο του Crohn, υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με κακοήθεια ή σοβαρές λοιμώξεις παρατηρήθηκαν με το συνδυασμό adalimumab και αζαθειοπρίνη/6-μερκαπτοπουρίνη συγκριτικά με το adalimumab μόνο.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα που οδήγησε σε περιορισμό της δόσης. Το υψηλότερο επίπεδο δόσης που έχει αξιολογηθεί ήταν οι πολλαπλές ενδοφλέβιες δόσεις των 10 mg/kg, το οποίο είναι περίπου 15 φορές μεγαλύτερο από τη συνιστώμενη δόση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, Αναστολείς του Παράγοντα Νέκρωσης Όγκων α (TNF-α). Κωδικός ATC: L04AB04

Το Kromea είναι ένα βιομοειδές φαρμακευτικό προϊόν. Λεπτομερείς πληροφορίες είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

Μηχανισμός δράσης

Το adalimumab προσδένεται ειδικά στον TNF και εξουδετερώνει τη βιολογική λειτουργία του TNF παρεμποδίζοντας την αλληλεπίδρασή του με τους p55 και p75 υποδοχείς TNF στη επιφάνεια των κυττάρων.

Το adalimumab τροποποιεί επίσης τις βιολογικές ανταποκρίσεις που επάγονται ή ρυθμίζονται από τον TNF, συμπεριλαμβανομένων των αλλαγών στα επίπεδα των μορίων προσκόλλησης που ευθύνονται για τη μετακίνηση των λευκοκυττάρων (ELAM-1, VCAM-1 και ICAM-1 με ένα IC₅₀ των 0,1-0,2 nM).

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Μετά τη θεραπεία με adalimumab, παρατηρήθηκε μια ταχεία μείωση των επιπέδων των δεικτών της

οξείας φάσεως της φλεγμονής (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και ταχύτητα καθίζησης των ερυθροκυττάρων (ESR)) και των κυτοκινών του ορού (IL-6), συγκριτικά με τα επίπεδα που παρατηρήθηκαν πριν από την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Τα επίπεδα ορού των μέταλλο-πρωτεΐνασών της μεσοκυττάριας ουσίας (MMP-1 και MMP-3) που προκαλούν ανακατασκευή του ιστού που ευθύνεται για την καταστροφή του χόνδρου μειώθηκαν επίσης μετά τη χορήγηση του adalimumab. Οι ασθενείς που έλαβαν το adalimumab παρουσίασαν συνήθως βελτίωση των αιματολογικών σημείων της χρόνιας φλεγμονής.

Επίσης, παρατηρήθηκε μία ταχεία μείωση των επιπέδων της CRP σε ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα μετά τη θεραπεία με adalimumab. Σε ασθενείς με νόσο του Crohn παρατηρήθηκε μείωση του αριθμού των κυττάρων που εκφράζουν δείκτες φλεγμονής στο παχύ έντερο συμπεριλαμβανομένης σημαντικής μείωσης της έκφρασης του TNFα. Ενδοσκοπικές μελέτες του εντερικού βλεννογόνου έδειξαν στοιχεία επούλωσης του βλεννογόνου σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με adalimumab.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (JIA)

Πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (pJIA)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab αξιολογήθηκαν σε δύο μελέτες (pJIA I και II) σε παιδιά με ενεργό πολυαρθρική ή πολυαρθρικής μορφής νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, τα οποία είχαν μια ποικιλία τύπων εμφάνισης νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας (JIA) (πιο συχνά πολυαρθρίτιδα με αρνητικό ή θετικό ρευματοειδή παράγοντα και εκτεταμένη ολιγοαρθρίτιδα).

pJIA I

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab αξιολογήθηκαν σε μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, παραλλήλων ομάδων μελέτη σε 171 παιδιά (4-17 ετών) με πολυαρθρική NIA. Στην αρχική φάση ανοικτής επέκτασης (OL LI) οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σε δύο ομάδες, θεραπεία με MTX (μεθοτρεξάτη) ή θεραπεία χωρίς MTX. Οι ασθενείς που ήταν στο σκέλος χωρίς MTX είτε δεν είχαν λάβει στο παρελθόν MTX είτε είχαν αποσυρθεί από τη MTX τουλάχιστον δύο εβδομάδες πριν από τη χορήγηση του φαρμάκου μελέτης. Οι ασθενείς παρέμειναν σε σταθερές δόσεις ΜΣΑΦ και / ή πρεδνιζόνης ($\leq 0,2$ mg/kg /ημέρα ή 10 mg/ημέρα κατ' ανώτατο όριο). Στη φάση OL LI όλοι οι ασθενείς έλαβαν 24 mg / m² μέχρι μέγιστης δόσης 40 mg adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα για 16 εβδομάδες. Η κατανομή των ασθενών ανά ηλικία και ελάχιστη, μέση και μέγιστη δόση που έλαβαν κατά τη φάση OL LI παρουσιάζεται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7
Κατανομή ασθενών ανά ηλικία και δόση adalimumab που έλαβαν στη φάση OL LI

Ηλικιακή Ομάδα	Αριθμός Ασθενών στη Έναρξη n (%)	Ελάχιστη, μέση και μέγιστη δόση
4 έως 7 έτη	31 (18,1)	10, 20 και 25 mg
8 έως 12 έτη	71 (41,5)	20, 25 και 40 mg
13 έως 17 έτη	69 (40,4)	25, 40 και 40 mg

Οι ασθενείς που κατέδειξαν μια ανταπόκριση κατά Pediatric ACR 30 την εβδομάδα 16 ήταν επιλέξιμοι προς τυχαιοποίηση στη διπλά τυφλή (DB) φάση και έλαβαν είτε adalimumab 24 mg/ m² μέχρι μέγιστης δόσης 40 mg ή εικονικό φαρμάκου κάθε δεύτερη εβδομάδα για επιπλέον 32 εβδομάδες ή μέχρι την έξαρση της νόσου. Τα κριτήρια έξαρσης της νόσου ορίστηκαν ως επιδείνωση $\geq 30\%$ από την έναρξη σε ≥ 3 από 6 Pediatric ACR βασικά κριτήρια, ≥ 2 ενεργές αρθρώσεις και βελτίωση $> 30\%$ σε όχι περισσότερα

του 1 από τα 6 κριτήρια. Μετά από 32 εβδομάδες ή στην έξαρση της νόσου, οι ασθενείς ήταν επιλέξιμοι να εισαχθούν στην ανοικτή φάση επέκτασης.

Πίνακας 8
Ανταποκρίσεις κατά Pediatric ACR 30 στη μελέτη πολυαρθρικής NIA

Σκέλος	MTX		Χωρίς MTX	
Φάση				
OL-LI 16 εβδομάδες				
Ανταποκρίσεις κατά Ped ACR 30 (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Αποτελεσματικότητα				
Διπλά τυφλή 32 εβδομάδες	Adalimumab / MTX (N = 38)	Εικονικό φάρμακο / MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Εικονικό Φάρμακο (N = 28)
Εξάρσεις της νόσου στο τέλος των 32 εβδομάδων ^α (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^β	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^γ
Μέσος χρόνος ως την έξαρση της νόσου	>32 εβδομάδες	20 εβδομάδες	>32 εβδομάδες	14 εβδομάδες

^α Ανταποκρίσεις κατά Pediatric ACR 30/50/70 την εβδομάδα 48 σημαντικά μεγαλύτερες των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο

^β p = 0,015

^γ p = 0,031

Μεταξύ εκείνων που ανταποκρίθηκαν στην εβδομάδα 16 (n = 144), οι ανταποκρίσεις κατά Pediatric ACR 30/50/70/90 διατηρήθηκαν μέχρι και έξι χρόνια στη φάση OLE σε ασθενείς που έλαβαν adalimumab καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Συνολικά 19 άτομα έλαβαν θεραπεία 6 ετών ή περισσότερο, 11 εκ των οποίων από την ηλικιακή ομάδα αναφοράς 4 έως 12 ετών και 8 της ηλικιακής ομάδας αναφοράς 13 έως 17 ετών.

Οι ανταποκρίσεις στο σύνολο τους ήταν γενικά καλύτερες και λιγότεροι ασθενείς ανέπτυξαν αντισώματα όταν έλαβαν θεραπεία συνδυασμού adalimumab και μεθοτρεξάτης συγκριτικά με το adalimumab σε μονοθεραπεία. Λαμβάνοντας υπόψη τα αποτελέσματα αυτά, το Kromea συνιστάται για χρήση σε συνδυασμό με MTX και για χρήση ως μονοθεραπεία σε ασθενείς στους οποίους η χρήση της MTX κρίνεται ακατάλληλη (βλέπε παράγραφο 4.2).

pJIA II

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab αξιολογήθηκαν σε μια ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική μελέτη σε 32 παιδιά (2 - <4 ετών ή ηλικίας 4 ετών και άνω με βάρος <15 kg) με μέτρια έως σοβαρή ενεργό πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα. Οι ασθενείς έλαβαν adalimumab 24 mg/m² επιφάνειας σώματος (BSA, body surface area) με μέγιστη δόση τα 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, ως μία δόση χορηγούμενη με υποδόρια έγχυση για τουλάχιστον 24 εβδομάδες. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, τα περισσότερα άτομα έλαβαν ταυτόχρονα μεθοτρεξάτη (MTX), ενώ λιγότερα ανέφεραν χρήση κορτικοστεροειδών ή ΜΣΑΦ.

Στην εβδομάδα 12 και εβδομάδα 24, η ανταπόκριση PedACR30 ήταν 93,5% και 90,0%, αντίστοιχα, με τη χρήση της προσέγγισης των παρατηρούμενων δεδομένων. Τα ποσοστά των ασθενών με PedACR50/70/90

την εβδομάδα 12 και την εβδομάδα 24 ήταν 90,3% / 61,3% / 38,7% και 83,3% / 73,3% / 36,7%, αντίστοιχα. Μεταξύ εκείνων που ανταποκρίθηκαν (PedACR30) την εβδομάδα 24 (n = 27 από 30 ασθενείς), οι ανταποκρίσεις στο PedACR30 διατηρήθηκαν για διάστημα έως 60 εβδομάδες στη φάση OLE σε ασθενείς που έλαβαν adalimumab καθ' όλη τη χρονική αυτή περίοδο. Συνολικά, 20 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία για 60 εβδομάδες ή περισσότερο.

Αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab αξιολογήθηκαν σε μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή μελέτη σε 46 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 6 έως 17 ετών) με μέτρια αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν είτε adalimumab 24 mg/m² επιφάνειας σώματος (BSA), με μέγιστη δόση τα 40 mg, ή εικονικό φάρμακο κάθε δεύτερη εβδομάδα για 12 εβδομάδες. Η διπλά-τυφλή περίοδος ακολουθήθηκε από μια περίοδο ανοιχτής θεραπείας (OL, open-label), κατά την οποία οι ασθενείς έλαβαν adalimumab 24 mg/m² επιφάνειας σώματος, με μέγιστη δόση τα 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, χορηγούμενο μέσω υποδόριας έγχυσης, για 192 επιπλέον εβδομάδες. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η ποσοστιαία μεταβολή από την αρχική τιμή έως την εβδομάδα 12 στον αριθμό των ενεργών αρθρώσεων με αρθρίτιδα (οίδημα που δεν οφείλεται σε δυσμορφία ή αρθρώσεις με απώλεια κίνησης και πόνο και/ή ευαισθησία), η οποία επιτεύχθηκε με μέση ποσοστιαία μείωση -62,6% (διάμεση ποσοστιαία μεταβολή -88,9%) στους ασθενείς της ομάδας που έλαβε adalimumab σε σύγκριση με -11,6% (διάμεση ποσοστιαία μεταβολή -50,0%) στους ασθενείς της ομάδας που έλαβε εικονικό φάρμακο. Η βελτίωση του αριθμού των ενεργών αρθρώσεων με αρθρίτιδα διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της περιόδου ανοιχτής θεραπείας έως την εβδομάδα 156 για τους 26 από τους 31 (84%) ασθενείς της ομάδας του adalimumab που παρέμειναν στη μελέτη. Αν και δεν είναι στατιστικά σημαντικό, η πλειονοψηφία των ασθενών παρουσίασε βελτίωση της κλινικής τους εικόνας σε δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, όπως ο αριθμός των θέσεων με ενθεσίτιδα, ο αριθμός των επώδυνων αρθρώσεων (TJC), ο αριθμός των διογκωμένων αρθρώσεων (SJC), η ανταπόκριση κατά Pediatric ACR 50 και η ανταπόκριση κατά Pediatric ACR 70.

Ενήλικες με ρευματοειδή αρθρίτιδα

Το adalimumab αξιολογήθηκε σε πάνω από 3000 ασθενείς σε όλες τις κλινικές μελέτες ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του adalimumab αξιολογήθηκαν σε πέντε τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές και καλάς ελεγχόμενες μελέτες. Μερικοί ασθενείς έλαβαν το φάρμακο για περίοδο μέχρι 120 μήνες.

Η μελέτη RA I αξιολόγησε 271 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι ήταν ≥ 18 ετών, είχαν αποτύχει στη θεραπεία με ένα τουλάχιστον τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο και είχαν ανεπαρκή αποτελεσματικότητα με χορήγηση μεθοτρεξάτης σε δόσεις των 12,5 έως 25 mg (10 mg σε περίπτωση δυσανεξίας στη μεθοτρεξάτη) ανά εβδομάδα και στους οποίους η δόση της μεθοτρεξάτης παρέμεινε σταθερή σε 10 έως 25 mg ανά εβδομάδα. Δόσεις των 20, 40 ή 80 mg adalimumab ή εικονικού φαρμάκου χορηγήθηκαν ανά δεύτερη εβδομάδα επί 24 εβδομάδες.

Η μελέτη RA II αξιολόγησε 544 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι ήταν ≥ 18 ετών και είχαν αποτύχει στη θεραπεία με ένα τουλάχιστον τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο. Δόσεις των 20 ή 40 mg adalimumab χορηγήθηκαν με υποδόρια έγχυση ανά δεύτερη εβδομάδα με εικονικό φάρμακο στις ενδιάμεσες εβδομάδες ή κάθε εβδομάδα επί 26 εβδομάδες. Το εικονικό φάρμακο χορηγήθηκε κάθε εβδομάδα για την ίδια χρονική διάρκεια. Δε χορηγήθηκε κανένα άλλο τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο.

Η μελέτη RA III αξιολόγησε 619 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι ήταν ≥ 18 ετών, και οι οποίοι είχαν μη αποτελεσματική ανταπόκριση στη μεθοτρεξάτη σε δόσεις των 12,5 έως 25 mg, ή οι οποίοι είχαν δυσανεξία σε 10 mg μεθοτρεξάτης κάθε εβδομάδα. Υπήρχαν τρεις ομάδες σε αυτή τη μελέτη. Η πρώτη έλαβε ενέσεις εικονικού φαρμάκου ανά εβδομάδα επί 52 εβδομάδες.

Η δεύτερη έλαβε 20 mg adalimumab ανά εβδομάδα επί 52 εβδομάδες. Η τρίτη ομάδα έλαβε 40 mg adalimumab ανά δεύτερη εβδομάδα με ενέσεις εικονικού φαρμάκου στις ενδιάμεσες εβδομάδες. Μετά την ολοκλήρωση των πρώτων 52 εβδομάδων, 457 ασθενείς συμμετείχαν σε ανοιχτή μελέτη επέκτασης στην οποία 40 mg adalimumab/MTX χορηγήθηκαν κάθε δεύτερη εβδομάδα για περίοδο μέχρι και 10 χρόνια.

Η μελέτη RA IV αξιολόγησε κυρίως την ασφάλεια σε 636 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι ήταν ≥ 18 ετών. Οι ασθενείς είτε δεν είχαν λάβει τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο ή παρέμειναν στην προϋπάρχουσα αντιρευματική θεραπεία τους με την προϋπόθεση ότι η θεραπεία αυτή ήταν σταθερή για τουλάχιστον 28 ημέρες. Οι θεραπείες αυτές περιλαμβάνουν μεθοτρεξάτη, λεφλουνομίδη, υδροξυχλωροκίνη, σουλφασαλαζίνη και/ή άλατα χρυσού. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 40 mg adalimumab ή εικονικό φάρμακο ανά δεύτερη εβδομάδα επί 24 εβδομάδες.

Η μελέτη RA V αξιολόγησε 799 ενήλικες ασθενείς στους οποίους δεν είχε χορηγηθεί ποτέ μεθοτρεξάτη με μέτρια έως σοβαρή πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα (μέση διάρκεια θεραπείας λιγότερο από 9 μήνες). Αυτή η μελέτη αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα της θεραπείας συνδυασμού μεθοτρεξάτης με adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, του adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα ως μονοθεραπεία και της μεθοτρεξάτης ως μονοθεραπεία, όσον αφορά στη μείωση σημείων, συμπτωμάτων και το βαθμό εξέλιξης της αρθρικής βλάβης στη ρευματοειδή αρθρίτιδα για 104 εβδομάδες. Μετά το πέρας των πρώτων 104 εβδομάδων, 497 ασθενείς συμμετείχαν σε μια ανοιχτή φάση επέκτασης στην οποία χορηγούνταν 40 mg adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα για περίοδο μέχρι και 10 χρόνια.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο στις μελέτες RA I, II και III και το δευτερεύον καταληκτικό σημείο στη μελέτη RA IV ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση κατά ACR 20 στην εβδομάδα 24 ή 26. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο στη μελέτη RA V ήταν το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν ανταπόκριση κατά ACR 50 στην εβδομάδα 52. Η Μελέτες RA III και V είχαν ένα επιπρόσθετο πρωτεύον καταληκτικό σημείο κατά την εβδομάδα 52, την επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου (βάσει των ακτινολογικών ευρημάτων). Η μελέτη RA III είχε επίσης ως πρωτεύον καταληκτικό σημείο τις αλλαγές στην ποιότητα ζωής.

ACR Ανταπόκριση

Το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν adalimumab και εμφάνισαν ανταποκρίσεις ACR 20, 50 και 70 ήταν σταθερό στις μελέτες RA I, II και III. Τα αποτελέσματα της δόσης των 40 mg ανά δεύτερη εβδομάδα συνοψίζονται στον Πίνακα 9.

Πίνακας 9
ACR ανταποκρίσεις σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο
(ποσοστό ασθενών)

Ανταπόκριση	Μελέτη RA I ^{a**}		Μελέτη RA II ^{a**}		Μελέτη RA III ^{a**}	
	Εικονικό φάρμακο/ MTX ^γ n=60	Adalimumab ^β / MTX ^γ n=63	Εικονικό φάρμακο n=110	Adalimumab ^β n=113	Εικονικό φάρμακο/ MTX ^γ n=200	Adalimumab ^β / MTX ^γ n=207
ACR 20						
6 μήνες	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 μήνες	NA	NA	NA	NA	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 μήνες	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 μήνες	NA	NA	NA	NA	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 μήνες	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 μήνες	NA	NA	NA	NA	4,5%	23,2%

^a Μελέτη RA I στις 24 εβδομάδες, μελέτη RA II στις 26 εβδομάδες και μελέτη RA III στις 24 και 52 εβδομάδες

^β 40 mg adalimumab χορηγούμενο ανά δεύτερη εβδομάδα

^γ MTX = μεθοτρεξάτη

^{**} p < 0,01, adalimumab έναντι εικονικού φαρμάκου

Στις μελέτες RA I-IV, όλα τα μεμονωμένα στοιχεία των ανταποκρίσεων σύμφωνα με το ACR (αριθμός επώδυνων και διογκωμένων αρθρώσεων, αξιολόγηση της δραστηριότητας της νόσου και του άλγους από τον γιατρό και τον ασθενή, τιμές δείκτη ανικανότητας (HAQ) και επίπεδα CRP (mg/dl)) βελτιώθηκαν στις 24 ή 26 εβδομάδες έναντι του εικονικού φαρμάκου. Στη μελέτη RA III, οι βελτιώσεις αυτές διατηρήθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια των 52 εβδομάδων.

Στην ανοιχτή μελέτη επέκτασης για τη μελέτη RA III, οι περισσότεροι ασθενείς που είχαν ACR ανταπόκριση διατήρησαν την ανταπόκριση όταν παρακολούθηθηκαν μέχρι και 10 χρόνια. Από 207 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε 40 mg adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα, 114 ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία με adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα για 5 χρόνια. Μεταξύ αυτών, 86 ασθενείς (75,4%) είχαν ανταποκρίσεις ACR 20, 72 ασθενείς (63,2%) είχαν ανταποκρίσεις ACR 50 και 41 ασθενείς (36%) είχαν ανταποκρίσεις ACR 70. Από 207 ασθενείς, 81 ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία με adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα για 10 χρόνια. Μεταξύ αυτών, 64 ασθενείς (79,0%) είχαν ανταποκρίσεις ACR 20, 56 ασθενείς (69,1%) είχαν ανταποκρίσεις ACR 50 και 43 ασθενείς (53,1%) είχαν ανταποκρίσεις ACR 70.

Στη μελέτη RA IV, η ACR 20 ανταπόκριση των ασθενών που έλαβαν adalimumab μαζί με τη συνήθη θεραπεία, ήταν στατιστικά σημαντικά καλύτερη συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο μαζί με τη συνήθη θεραπεία (p < 0,001).

Στις μελέτες RA I-IV, οι ασθενείς που έλαβαν adalimumab πέτυχαν στατιστικά σημαντικές ACR 20 και 50 ανταποκρίσεις συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο για μια περίοδο μιας έως δύο εβδομάδων μετά την έναρξη της θεραπείας.

Στη μελέτη RA V σε ασθενείς με πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα στους οποίους δεν είχε χορηγηθεί ποτέ μεθοτρεξάτη, η θεραπεία συνδυασμού με adalimumab και μεθοτρεξάτη οδήγησε σε γρηγορότερες και σημαντικά μεγαλύτερες ACR ανταποκρίσεις από τη μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη και από τη μονοθεραπεία με adalimumab στην εβδομάδα 52 και οι ανταποκρίσεις διατηρήθηκαν στην εβδομάδα 104

(βλέπε Πίνακα 10).

Πίνακας 10
ACR ανταποκρίσεις στη μελέτη RA V
(ποσοστό ασθενών)

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

^a το p-value προκύπτει από τη σύγκριση ανά ζεύγος της μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη και της θεραπείας συνδυασμού με adalimumab/μεθοτρεξάτη χρησιμοποιώντας το Mann-Whitney U test

^b το p-value προκύπτει από τη σύγκριση ανά ζεύγος της μονοθεραπείας με adalimumab και της θεραπείας συνδυασμού με adalimumab/μεθοτρεξάτη χρησιμοποιώντας το Mann-Whitney U test

^γ το p-value προκύπτει από τη σύγκριση ανά ζεύγος της μονοθεραπείας με adalimumab και της μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη χρησιμοποιώντας το Mann-Whitney U test.

Στην ανοιχτή μελέτη επέκτασης για τη μελέτη RA V, τα ποσοστά ανταπόκρισης κατά ACR διατηρήθηκαν όταν παρακολούθηθηκαν για διάστημα έως 10 χρόνια. Από τους 542 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε 40 mg adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα, οι 170 ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία με adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα για 10 χρόνια. Μεταξύ αυτών, 154 ασθενείς (90,6%) είχαν ανταποκρίσεις κατά ACR 20, 127 ασθενείς (74,7%) είχαν ανταποκρίσεις κατά ACR 50, και 102 ασθενείς (60,0%) είχαν ανταποκρίσεις κατά ACR 70.

Στην εβδομάδα 52, το 42,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού adalimumab/μεθοτρεξάτης πέτυχαν κλινική ύφεση (DAS28 (CRP) < 2,6) συγκριτικά με το 20,6% των ασθενών που έλαβαν μεθοτρεξάτη σε μονοθεραπεία και το 23,4% των ασθενών που έλαβαν adalimumab σε μονοθεραπεία. Η θεραπεία συνδυασμού adalimumab/μεθοτρεξάτης ήταν τόσο κλινικά όσο και στατιστικά ανώτερη από τη μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη ($p < 0,001$) και τη μονοθεραπεία με adalimumab ($p < 0,001$) για την επίτευξη χαμηλής ενεργότητας νόσου σε ασθενείς με προσφάτως διαγνωσθείσα μέτρια έως σοβαρή ρευματοειδή αρθρίτιδα. Η ανταπόκριση για τις δύο μονοθεραπείες ήταν παρόμοια ($p=0,447$). Από τους 342 ασθενείς που αρχικά τυχαιοποιήθηκαν σε μονοθεραπεία με adalimumab ή θεραπεία συνδυασμού adalimumab/μεθοτρεξάτης που συμμετείχαν στην ανοιχτή μελέτη επέκτασης, 171 ασθενείς συμπλήρωσαν 10 χρόνια θεραπείας με adalimumab. Μεταξύ αυτών, 109 άτομα (63,7%) έχουν αναφερθεί να βρίσκονται σε ύφεση στα 10 χρόνια.

Ακτινολογική ανταπόκριση

Στη μελέτη RA III, όπου οι ασθενείς που λάμβαναν adalimumab είχαν ρευματοειδή αρθρίτιδα μέσης διάρκειας περίπου 11 ετών, η αρθρική δομική βλάβη αξιολογήθηκε ακτινολογικά και ορίστηκε ως η μεταβολή του τροποποιημένου Total Sharp Score (TSS) και των επιμέρους δεικτών του, της βαθμολογίας των διαβρώσεων και της βαθμολογίας της στένωσης του μεσαρθρίου διαστήματος (JSN). Οι ασθενείς που λάμβαναν adalimumab/MTX έδειξαν σημαντικά μικρότερη ακτινολογική επιδείνωση από τους ασθενείς που λάμβαναν MTX ως μονοθεραπεία στους 6 και 12 μήνες (βλέπε Πίνακα 11).

Στην ανοιχτή μελέτη επέκτασης για τη μελέτη RA III, η αναστολή της εξέλιξης της δομικής βλάβης διατηρήθηκε για 8 και 10 χρόνια σε μία υποομάδα ασθενών. Στα 8 χρόνια, 81 από 207 ασθενείς οι οποίοι αρχικά έλαβαν adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα αξιολογήθηκαν ακτινολογικά. Από αυτούς, 48 ασθενείς δεν έδειξαν καμία εξέλιξη της δομικής βλάβης όπως ορίζεται από τη μεταβολή από την αρχική βαθμολογία αναφοράς του τροποποιημένου Total Sharp Score (mTSS) της τάξεως του 0,5 ή λιγότερο. Στα 10 χρόνια, 79 από 207 ασθενείς οι οποίοι αρχικά έλαβαν adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα αξιολογήθηκαν ακτινολογικά. Μεταξύ αυτών, 40 ασθενείς δεν έδειξαν καμία εξέλιξη της δομικής βλάβης όπως ορίζεται από τη μεταβολή από την αρχική βαθμολογία αναφοράς του τροποποιημένου Total Sharp Score (mTSS) της τάξεως του 0,5 ή λιγότερο.

Πίνακας 11
Μέσες ακτινολογικές αλλαγές μετά τους 12 μήνες στη μελέτη RA III

	Εικονικό φάρμακο/ MTX ^α	Adalimumab/MTX 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα	Εικονικό φάρμακο/MTX- Adalimumab/MTX (95% διάστημα εμπιστοσύνης ^β)	p-value
Total sharp score	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^γ
Βαθμολογία διαβρώσεων	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
Βαθμολογία JSN ^δ	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^αμεθοτρεξάτη

^β95% διάστημα εμπιστοσύνης για τις διαφορές στις βαθμολογίες μεταξύ μεθοτρεξάτης και adalimumab.

^γΒασίζεται σε ανάλυση κατά σειρά μεγέθους

^δΣτένωση του μεσαρθρίου διαστήματος

Στη μελέτη RA V, η αρθρική δομική βλάβη αξιολογήθηκε ακτινολογικά και ορίστηκε ως η μεταβολή του τροποποιημένου Total Sharp Score (βλέπε Πίνακα 12).

Πίνακας 12
Μέσες ακτινολογικές αλλαγές στην εβδομάδα 52 στη μελέτη RA V

	MTX n=257 (95% διάστημα εμπιστοσύνης)	Adalimumab n=274 (95% διάστημα εμπιστοσύνης)	Adalimumab/ MTX n=268 (95% διάστημα εμπιστοσύνης)	p-value ^α	p-value ^β	p-value ^γ
Total 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
Βαθμολογία διαβρώσεων	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Βαθμολογία JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^α το p-value προκύπτει από τη σύγκριση ανά ζεύγος της μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη και της θεραπείας συνδυασμού με adalimumab/μεθοτρεξάτη χρησιμοποιώντας το Mann-Whitney U test

^β το p-value προκύπτει από τη σύγκριση ανά ζεύγος της μονοθεραπείας με adalimumab και της θεραπείας συνδυασμού με adalimumab/μεθοτρεξάτη χρησιμοποιώντας το Mann-Whitney U test

^γ το p-value προκύπτει από τη σύγκριση ανά ζεύγος της μονοθεραπείας με adalimumab και της μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη χρησιμοποιώντας το Mann-Whitney U test

Μετά από 52 και 104 εβδομάδες θεραπείας, το ποσοστό ασθενών χωρίς ακτινολογική εξέλιξη (διαφορά από την αρχή της θεραπείας του τροποποιημένου Total Sharp Score $\leq 0,5$) ήταν σημαντικά υψηλότερη στη θεραπεία συνδυασμού adalimumab/μεθοτρεξάτης (63,8% και 61,2% αντιστοίχως) συγκριτικά με τη μεθοτρεξάτη ως μονοθεραπεία (37,4% και 33,5% αντιστοίχως, $p < 0,001$) και με το adalimumab ως μονοθεραπεία (50,7%, $p < 0,002$ και 44,5%, $p < 0,001$ αντιστοίχως).

Στην ανοιχτή μελέτη επέκτασης για τη μελέτη RA V, η μέση μεταβολή του τροποποιημένου Total Sharp Score από την αρχική τιμή έως το 10^ο Έτος ήταν 10,8, 9,2 και 3,9 σε ασθενείς που αρχικά τυχαιοποιήθηκαν σε μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη, μονοθεραπεία με adalimumab και θεραπεία συνδυασμού adalimumab/μεθοτρεξάτης, αντίστοιχα. Τα αντίστοιχα ποσοστά των ασθενών χωρίς ακτινολογική εξέλιξη ήταν 31,3%, 23,7% και 36,7%, αντίστοιχα.

Ποιότητα ζωής και λειτουργικότητα

Η ποιότητα ζωής σχετικά με την κατάσταση της υγείας και τη λειτουργικότητα του ασθενή αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας το βαθμό ανικανότητας του Ερωτηματολογίου Αξιολόγησης της Υγείας (HAQ) στις τέσσερις πιλοτικές επαρκώς και καλώς ελεγχόμενες μελέτες, και ήταν ένα προκαθορισμένο πρωτεύον καταληκτικό σημείο στην εβδομάδα 52 της μελέτης RA III. Όλες οι δόσεις/σχήματα του adalimumab στις τέσσερις μελέτες έδειξαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση στο δείκτη ανικανότητας του HAQ από την αρχή της θεραπείας μέχρι το Μήνα 6 συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο και το ίδιο αποτέλεσμα παρατηρήθηκε στη μελέτη RA III κατά την εβδομάδα 52. Τα αποτελέσματα από το Short Form Health Survey (SF 36) για όλες τις δόσεις/σχήματα του adalimumab στις τέσσερις μελέτες υποστηρίζουν τα ευρήματα αυτά, με στατιστικά σημαντικές περιληπτικές βαθμολογίες σωματικών παραμέτρων (PCS), όπως και με στατιστικά σημαντικές βαθμολογίες των παραμέτρων του πόνου και της ζωτικότητας για τη δόση των 40 mg ανά δεύτερη εβδομάδα. Μια στατιστικά σημαντική ελάττωση της κόπωσης, όπως μετράται από τη λειτουργική εκτίμηση της βαθμολογίας της θεραπείας χρόνιας νόσου (FACIT) παρατηρήθηκε και στις τρεις μελέτες όπου αξιολογήθηκε η παράμετρος αυτή (μελέτες RA I, III, IV).

Στη μελέτη RA III, οι περισσότεροι ασθενείς που πέτυχαν βελτίωση της λειτουργικότητας και συνέχισαν τη θεραπεία διατήρησαν τη βελτίωση έως και την εβδομάδα 520 (120 μήνες) ανοικτής θεραπείας. Η

βελτίωση της ποιότητας ζωής μετρήθηκε την εβδομάδα 156 (36 μήνες) και η βελτίωση διατηρήθηκε στη διάρκεια αυτής της περιόδου.

Στη μελέτη RA V, αποδείχθηκε μεγαλύτερη βελτίωση στο δείκτη ανικανότητας του HAQ και τα αποτελέσματα της σωματικής παραμέτρου του SF 36 έδειξαν μεγαλύτερη βελτίωση ($p < 0,001$) για τη θεραπεία συνδυασμού adalimumab/μεθοτρεξάτης σε σχέση με τη μεθοτρεξάτη σε μονοθεραπεία και την adalimumab σε μονοθεραπεία στην εβδομάδα 52, η οποία διατηρήθηκε μέχρι την εβδομάδα 104. Μεταξύ των 250 ασθενών που ολοκλήρωσαν την ανοιχτή μελέτη επέκτασης, οι βελτιώσεις στη λειτουργικότητα διατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των 10 χρόνων θεραπείας.

Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας

Η αποτελεσματικότητα του adalimumab αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη σε 114 παιδιατρικούς ασθενείς, ηλικίας άνω των 4 ετών, με σοβαρή χρόνια ψωρίαση κατά πλάκας (όπως ορίζεται από μια Συνολική Εκτίμηση του Γιατρού (PGA) ≥ 4 ή $> 20\%$ BSA ή $> 10\%$ BSA με πολύ παχιές βλάβες ή Δείκτη Έκτασης και Σοβαρότητας της Ψωρίασης (PASI) ≥ 20 ή ≥ 10 με προσβολή κλινικά του προσώπου, της γεννητικής χώρας ή των παλαμών/πελμάτων), οι οποίοι δεν ελέγχονταν επαρκώς με τοπική θεραπεία και ηλιοθεραπεία ή φωτοθεραπεία.

Οι ασθενείς λάμβαναν adalimumab 0,8 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα (έως 40 mg), 0,4 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα (έως 20 mg) ή μεθοτρεξάτη 0,1-0,4 mg/kg την εβδομάδα (έως 25 mg). Την εβδομάδα 16, περισσότεροι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε adalimumab 0,8 mg/kg εμφάνισαν ανταπόκριση (π.χ., PASI 75) σε σχέση με εκείνους που τυχαιοποιήθηκαν σε 0,4 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα ή σε MTX.

Πίνακας 13: Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας - αποτελεσματικότητα στις 16 εβδομάδες

	MTX ^a	Adalimumab 0,8 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα N=38
	N=37	
PASI 75 ^b	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: Καθαρό /ελάχιστο ^γ	15 (40,5%)	23 (60,5%)

^a MTX = μεθοτρεξάτη

^b $P=0,027$, adalimumab 0,8 mg/kg έναντι MTX

^γ $P=0,083$, adalimumab 0,8 mg/kg έναντι MTX

Οι ασθενείς που πέτυχαν PASI 75 και PGA καθαρό ή ελάχιστο αποσύρθηκαν από τη θεραπεία για έως και 36 εβδομάδες και παρακολούθηθηκαν για απώλεια του ελέγχου της νόσου (δηλαδή επιδείνωση του PGA κατά 2 βαθμούς τουλάχιστον). Οι ασθενείς στη συνέχεια έλαβαν και πάλι αγωγή με adalimumab 0,8 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα για 16 επιπλέον εβδομάδες και τα ποσοστά ανταπόκρισης που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της επαναθεραπείας ήταν παρόμοια με αυτά της προηγούμενης διπλά-τυφλής περιόδου: ανταπόκριση PASI 75 78,9% (15 από τους 19 ασθενείς) και PGA καθαρό ή ελάχιστο 52,6% (10 από τους 19 ασθενείς).

Κατά τη διάρκεια της περιόδου ανοιχτής επισήμανσης της μελέτης, διατηρήθηκε η ανταπόκριση PASI 75 και το PGA καθαρό ή ελάχιστο για έως και 52 επιπλέον εβδομάδες χωρίς νέα δεδομένα ασφάλειας.

Ψωρίαση κατά πλάκας στους ενήλικες

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab μελετήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με χρόνια ψωρίαση κατά πλάκας ($\geq 10\%$ BSA και PASI ≥ 12 ή ≥ 10), οι οποίοι ήταν υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία ή φωτοθεραπεία σε τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές μελέτες. Το 73% των ασθενών που συμμετείχε σε Μελέτες Ψωρίασης I και II είχε λάβει προηγουμένως συστηματική θεραπεία ή

φωτοθεραπεία. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab μελετήθηκαν επίσης σε ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή χρόνια ψωρίαση κατά πλάκας με ταυτόχρονη ψωρίαση παλαμών και/ή πελμάτων οι οποίοι ήταν υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή μελέτη (μελέτη Ψωρίασης III).

Η μελέτη Ψωρίασης I (REVEAL) αξιολόγησε 1212 ασθενείς σε τρεις περιόδους θεραπείας. Στην περίοδο Α, οι ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο ή adalimumab σε μια αρχική δόση 80 mg ακολουθούμενη από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, αρχίζοντας μία εβδομάδα μετά την αρχική δόση. Μετά από 16 εβδομάδες θεραπείας, οι ασθενείς οι οποίοι είχαν τουλάχιστον ανταπόκριση PASI 75 (βελτίωση του PASI score τουλάχιστον κατά 75% σε σχέση με τα αρχικά επίπεδα), συμπεριλήφθηκαν στην περίοδο Β και έλαβαν ανοικτή θεραπεία με adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα. Οι ασθενείς που διατήρησαν ανταπόκριση $\geq$ PASI 75 την εβδομάδα 33 και είχαν αρχικά τυχαιοποιηθεί σε ενεργό θεραπεία την περίοδο Α, επαναιχαιοποιήθηκαν την περίοδο Γ, ώστε να λάβουν είτε 40 mg adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα ή εικονικό φάρμακο για 19 επιπλέον εβδομάδες. Συνολικά σε όλες τις ομάδες θεραπείας, ο μέσος δείκτης PASI στα αρχικά επίπεδα ήταν 18,9 και τα αρχικά επίπεδα του δείκτη PGA κυμάνθηκαν από “μέτρια” (53% των ασθενών που συμμετείχαν) έως “σοβαρή” (41%) έως “πολύ σοβαρή” (6%).

Η μελέτη Ψωρίασης II (CHAMPION) συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του adalimumab έναντι της μεθοτρεξάτης και του εικονικού φαρμάκου σε 271 ασθενείς. Οι ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο, μεθοτρεξάτη σε αρχική δόση 7,5 mg και ακολούθως η δόση αυξήθηκε μέχρι την εβδομάδα 12 στη μέγιστη δόση των 25 mg ή adalimumab σε αρχική δόση 80 mg ακολουθούμενη από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα (ξεκινώντας μία εβδομάδα μετά την αρχική δόση) για 16 εβδομάδες. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία τα οποία συγκρίνουν το adalimumab και τη μεθοτρεξάτη για πάνω από 16 εβδομάδες θεραπείας. Στους ασθενείς που λάμβαναν μεθοτρεξάτη και πέτυχαν ανταπόκριση $\geq$ PASI 50 την εβδομάδα 8 και/ή την 12 δεν έγιναν επιπρόσθετες αυξήσεις δόσης. Σε όλες τις θεραπευτικές ομάδες, τα μέσα αρχικά επίπεδα ανταπόκρισης PASI ήταν 19,7 και τα αρχικά επίπεδα PGA κυμαίνονται από “ήπια” (< 1%) έως “μέτρια” (48%) έως “σοβαρή” (46%) έως “πολύ σοβαρή” (6%).

Οι ασθενείς που συμμετείχαν σε όλες τις μελέτες ψωρίασης Φάσης 2 και Φάσης 3 κρίθηκαν κατάλληλοι για εισαγωγή σε μία ανοικτή μελέτη επέκτασης, όπου το adalimumab χορηγήθηκε για τουλάχιστον 108 επιπλέον εβδομάδες.

Στις Μελέτες Ψωρίασης I και II, ένα πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών οι οποίοι πέτυχαν ανταπόκριση PASI 75 από τα αρχικά επίπεδα μέχρι την εβδομάδα 16 (βλέπε Πίνακες 14 και 15).

Πίνακας 14
Μελέτη Ψωρίασης I (REVEAL) -
αποτελεσματικότητα στις 16 εβδομάδες

	Εικονικό φάρμακο N=398 n (%)	Adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα N=814 n (%)
$\geq$PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^β
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^β
PGA: Καθαρό /ελάχιστο	17 (4,3)	506 (62,2) ^β

^a Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση PASI 75 υπολογίστηκε ως ποσοστό προσαρμοσμένο ανάλογα με το κέντρο.

^β p<0,001, adalimumab έναντι εικονικού φαρμάκου.

Πίνακας 15
Μελέτη Ψωρίασης II (CHAMPION) -
αποτελεσματικότητα στις 16 εβδομάδες

	Εικονικό φάρμακο N=53 n (%)	MTX N=110 n (%)	Adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα N=108 n (%)
≥PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{α, β}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{γ, δ}
PGA: Καθαρό/ελάχιστο	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{α, β}

^α p<0,001 adalimumab έναντι εικονικού φαρμάκου

^β p<0,001 adalimumab έναντι μεθοτρεξάτης

^γ p<0,01 adalimumab έναντι εικονικού φαρμάκου

^δ p<0,05 adalimumab έναντι μεθοτρεξάτης

Στη μελέτη Ψωρίασης I, το 28% των ασθενών που είχαν ανταπόκριση PASI 75 και επανατυχαιοποιήθηκαν στο εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 33 σε σχέση με το 5% των ασθενών οι οποίοι συνέχισαν με adalimumab, p< 0,001, εμφάνισαν “απώλεια επαρκούς ανταπόκρισης” (δείκτης PASI μετά την εβδομάδα 33 και κατά τη διάρκεια ή πριν την εβδομάδα 52 που οδήγησε σε ανταπόκριση < PASI 50 σε σχέση με τα αρχικά επίπεδα με ελάχιστη αύξηση 6 βαθμών στο δείκτη PASI σε σχέση με την εβδομάδα 33). Από τους ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν απώλεια επαρκούς ανταπόκρισης μετά την επανατυχαιοποίηση σε εικονικό φάρμακο και οι οποίοι τότε εντάχθηκαν στην ανοιχτή φάση της μελέτης επέκτασης, το 38% (25/66) και το 55% (36/66) επανέκτησαν ανταπόκριση PASI 75 μετά από 12 και 24 εβδομάδες επαναχορήγησης, αντίστοιχα.

Συνολικά 233 ασθενείς που είχαν ανταπόκριση PASI 75 την εβδομάδα 16 και την εβδομάδα 33 έλαβαν συνεχή θεραπεία με adalimumab επί 52 εβδομάδες στη μελέτη Ψωρίασης I, και συνέχισαν το adalimumab στην ανοιχτή μελέτη επέκτασης. Τα ποσοστά ανταπόκρισης κατά PASI 75 και PGA καθαρό ή ελάχιστο σε αυτούς τους ασθενείς ήταν 74,7% και 59,0%, αντίστοιχα, μετά από 108 επιπλέον εβδομάδες ανοικτής θεραπείας (συνολικά 160 εβδομάδες). Σε μια ανάλυση όπου όλοι οι ασθενείς που αποσύρθηκαν από τη μελέτη λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ή έλλειψης αποτελεσματικότητας, ή όπου αυξήθηκε η δόση, θεωρήθηκαν ως μη ανταποκρινόμενοι, τα ποσοστά ανταπόκρισης κατά PASI 75 και PGA καθαρό ή ελάχιστο σε αυτούς τους ασθενείς ήταν 69,6% και 55,7%, αντίστοιχα, μετά από 108 επιπλέον εβδομάδες ανοικτής θεραπείας (συνολικά 160 εβδομάδες).

Συνολικά 347 ασθενείς με σταθερή ανταπόκριση συμμετείχαν σε μια ανοιχτή μελέτη επέκτασης με σκοπό την αξιολόγηση της απόσυρσης και της επαναθεραπείας. Κατά τη διάρκεια της περιόδου απόσυρσης, τα συμπτώματα της ψωρίασης επέστρεψαν με την πάροδο του χρόνου με μέσο χρόνο υποτροπής περίπου 5 μήνες (μείωση του PGA σε “μέτρια” ή χειρότερα/σοβαρή νόσο). Κανένας από αυτούς τους ασθενείς δεν παρουσίασε υποτροπή (rebound) κατά τη διάρκεια της περιόδου απόσυρσης. Ένα σύνολο 76,5% (218/285) των ασθενών οι οποίοι εισήλθαν στην περίοδο επαναθεραπείας είχε μια ανταπόκριση του PGA “καθαρή” ή “ελάχιστη” μετά από 16 εβδομάδες επαναθεραπείας, ανεξάρτητα από το εάν υποτροπίασαν κατά την απόσυρση (69,1% [123/178] και 88,8% [95/107] ήταν ασθενείς που υποτροπίασαν και που δεν υποτροπίασαν κατά τη διάρκεια της περιόδου απόσυρσης, αντίστοιχα). Ένα παρόμοιο προφίλ ασφαλείας παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της επαναθεραπείας όπως πριν την απόσυρση.

Σημαντικές βελτιώσεις στην εβδομάδα 16 από τα αρχικά επίπεδα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (Μελέτες I και II) και τη μεθοτρεξάτη (μελέτη II) επιτεύχθηκαν στο DLQI (Dermatology Life Quality Index). Στη μελέτη I, οι βελτιώσεις στις σωματικές και ψυχολογικές παραμέτρους του SF-36 ήταν επίσης

σημαντικές σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.

Σε μία ανοιχτή μελέτη επέκτασης, για τους ασθενείς στους οποίους η δόση διαμορφώθηκε από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα σε 40 mg κάθε εβδομάδα εξαιτίας της ανταπόκρισης PASI κάτω από 50%, 26,4% (93/349) και 37,8% (132/349) των ασθενών πέτυχαν ανταπόκριση PASI 75 την εβδομάδα 12 και 24, αντίστοιχα.

Η μελέτη Ψωρίασης III (REACH) συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του adalimumab έναντι εικονικού φαρμάκου σε 72 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή χρόνια ψωρίαση κατά πλάκας και ψωρίαση παλαμών και/ή πελμάτων. Οι ασθενείς έλαβαν μία αρχική δόση 80 mg adalimumab ακολουθούμενη από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα (ξεκινώντας μία εβδομάδα μετά την αρχική δόση) ή εικονικό φάρμακο για 16 εβδομάδες. Την εβδομάδα 16, ένα στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν adalimumab πέτυχε «εξάλειψη των βλαβών» ή «σχεδόν εξάλειψη των βλαβών» κατά PGA στις παλάμες και/ή στα πέλματα σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (30,6% έναντι 4,3%, αντίστοιχα [$P = 0,014$]).

Η μελέτη Ψωρίασης IV συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του adalimumab έναντι εικονικού φαρμάκου σε 217 ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωριασική ονυχία. Οι ασθενείς έλαβαν μία αρχική δόση 80 mg adalimumab ακολουθούμενη από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα (ξεκινώντας μία εβδομάδα μετά την αρχική δόση) ή εικονικό φάρμακο για 26 εβδομάδες, ακολουθούμενο από μια ανοιχτή θεραπεία με adalimumab για επιπλέον 26 εβδομάδες. Οι αξιολογήσεις της ψωριασικής ονυχίας περιλάμβαναν τον τροποποιημένο Δείκτη Σοβαρότητας της Ψωριασικής Ονυχίας (mNAPSI), τη Συνολική Εκτίμηση του Γιατρού για την Ψωριασική Ονυχία (PGA-F) και τον Δείκτη Σοβαρότητας της Ψωριασικής Ονυχίας (NAPSI) (βλέπε Πίνακα 16). Το adalimumab κατέδειξε όφελος της θεραπείας σε ασθενείς με ψωριασική ονυχία με διαφορετικές εκτάσεις δερματικών βλαβών ($BSA \geq 10\%$ (60% των ασθενών) και $BSA < 10\%$ και $\geq 5\%$ (40% των ασθενών)).

Πίνακας 16
Μελέτη Ψωρίασης IV - αποτελεσματικότητα στις 16, 26 και 52 εβδομάδες

Καταληκτικό σημείο	Εβδομάδα 16 ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο		Εβδομάδα 26 ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο		Εβδομάδα 52 ανοιχτή
	Εικονικό φάρμακο N=108	Adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα N=109	Εικονικό φάρμακο N=108	Adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα N=109	Adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα N=80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F καθαρό/ελάχιστο και βελτίωση $\geq$ 2 βαθμούς (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Ποσοστιαία μεταβολή του δείκτη NAPSI για όλο το νύχι (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a $p < 0,001$, adalimumab έναντι εικονικού φαρμάκου

Οι ασθενείς που έλαβαν adalimumab έδειξαν στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στην εβδομάδα 26 συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο στην DLQI.

Παιδιατρική νόσος του Crohn

Το adalimumab αξιολογήθηκε σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή κλινική μελέτη που

σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της θεραπείας επαγωγής και συντήρησης με δόσεις ανάλογα με το σωματικό βάρος (< 40 kg ή ≥ 40 kg) σε 192 παιδιατρικούς ασθενείς μεταξύ 6 και 17 (συμπεριλαμβανομένου) ετών, με μέτρια έως σοβαρή νόσο του Crohn (CD), που ορίζεται ως PCDAI > 30. Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν αποτύχει στη συμβατική θεραπεία (συμπεριλαμβανομένου ενός κορτικοστεροειδούς και/ή ενός ανοσοτροποποιητικού) για CD. Οι ασθενείς μπορεί επίσης να είχαν προηγουμένως χάσει την ανταπόκριση ή να είχαν δυσανεξία στο infliximab.

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν αρχική θεραπεία ανοιχτής χορήγησης σε δόση με βάση το σωματικό βάρος τους στην έναρξη: 160 mg την εβδομάδα 0 και 80 mg την εβδομάδα 2 για ασθενείς ≥ 40 kg, και 80 mg και 40 mg, αντίστοιχα, για ασθενείς <40 kg.

Την εβδομάδα 4, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1 με βάση το σωματικό τους βάρος εκείνη τη στιγμή είτε στη Χαμηλή Δόση ή στην Τυπική Δόση θεραπείας συντήρησης όπως φαίνεται στον Πίνακα 17.

Πίνακας 17
Δόση συντήρησης

Βάρος ασθενούς	Χαμηλή δόση	Τυπική δόση
< 40 kg	10 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα	20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα
≥ 40 kg	20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα	40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα

Αποτελεσματικότητα

Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η κλινική ύφεση την εβδομάδα 26, όπως ορίζεται ως PCDAI ≤ 10.

Τα ποσοστά κλινικής ύφεσης και κλινικής ανταπόκρισης (που ορίζονται ως μείωση του PCDAI κατά τουλάχιστον 15 βαθμούς από την τιμή Έναρξης) παρουσιάζονται στον Πίνακα 18. Τα ποσοστά διακοπής των κορτικοστεροειδών ή των ανοσοτροποποιητικών παρουσιάζονται στον Πίνακα 19.

Πίνακας 18
Μελέτη Παιδιατρικής CD
PCDAI κλινική ύφεση και κλινική ανταπόκριση

	Τυπική δόση 40/20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα N = 93	Χαμηλή δόση 20/10 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα N = 95	Τιμή p*
Εβδομάδα 26			
Κλινική ύφεση	38,7%	28,4%	0,075
Κλινική ανταπόκριση	59,1%	48,4%	0,073
Εβδομάδα 52			
Κλινική ύφεση	33,3%	23,2%	0,100
Κλινική ανταπόκριση	41,9%	28,4%	0,038

* τιμή p για την σύγκριση της Τυπικής Δόσης έναντι της Χαμηλής Δόσης

Πίνακας 19
Μελέτη Παιδιατρικής CD

Διακοπή κορτικοστεροειδών ή ανοσοτροποποιητικών και σύγκλιση συριγγίων

	Τυπική δόση 40/20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα	Χαμηλή δόση 20/10 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα	Τιμή p¹
Διακοπή κορτικοστεροειδών	N= 33	N=38	
Εβδομάδα 26	84,8%	65,8%	0,066
Εβδομάδα 52	69,7%	60,5%	0,420
Διακοπή ανοσοτροποποιητικών²	N=60	N=57	
Εβδομάδα 52	30,0%	29,8%	0,983
Σύγκλιση συριγγίων³	N=15	N=21	
Εβδομάδα 26	46,7%	38,1%	0,608
Εβδομάδα 52	40,0%	23,8%	0,303

¹ τιμή p για την σύγκριση της Τυπικής Δόσης έναντι της Χαμηλής Δόσης.

² η ανοσοκατασταλτική θεραπεία μπορεί να διακοπεί μόνο κατά ή μετά την εβδομάδα 26, κατά την κρίση του ερευνητή, αν ο ασθενής πέτυχε το κριτήριο κλινικής ανταπόκρισης

³ ορίζεται ως το κλείσιμο όλων των συριγγίων που παροχέτευαν στην Έναρξη, για τουλάχιστον 2 συνεχείς επισκέψεις μετά την Έναρξη

Στατιστικά σημαντικές αυξήσεις (βελτίωση) από την Έναρξη του Δείκτη Μάζας Σώματος και της ταχύτητας ύψους παρατηρήθηκαν και για τις δύο ομάδες θεραπείας την εβδομάδα 26 και 52.

Στατιστικά και κλινικά σημαντικές βελτιώσεις από την Έναρξη παρατηρήθηκαν επίσης και στις δύο ομάδες θεραπείας για παραμέτρους ποιότητας ζωής (συμπεριλαμβανομένης της IMPACT III).

Εκατό ασθενείς (n = 100) από τη μελέτη Παιδιατρικής CD συνέχισαν σε μια ανοικτή μακροχρόνια μελέτη επέκτασης. Έπειτα από 5 χρόνια θεραπείας με adalimumab, 74,0% (37/50) των 50 ασθενών που παρέμειναν στη μελέτη συνέχισαν να είναι σε κλινική ύφεση και 92,0% (46/50) των ασθενών συνέχισαν να έχουν κλινική ανταπόκριση κατά PCDAI.

Νόσος του Crohn στους ενήλικες

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab αξιολογήθηκαν σε πάνω από 1500 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό νόσο του Crohn (Crohn's Disease Activity (CDAI) ≥ 220 και ≤ 450) σε τυχαιοποιημένες διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες. Συγχωρήγηση σταθερών δόσεων αμινοσαλικυλικών, κορτικοστεροειδών και/ή ανοσοτροποποιητικών παραγόντων επιτράπηκαν και το 80% των ασθενών συνέχισαν να λαμβάνουν τουλάχιστον μία από τις παραπάνω αγωγές.

Η επαγωγή της κλινικής ύφεσης (οριζόμενη με CDAI < 150) αξιολογήθηκε σε δύο μελέτες, τη μελέτη CD I (CLASSIC I) και τη μελέτη CD II (GAIN). Στη μελέτη CD I, 299 ασθενείς στους οποίους δεν είχε χορηγηθεί ξανά TNF-ανταγωνιστής τυχαιοποιήθηκαν σε μία από τέσσερις θεραπευτικές ομάδες: εικονικό φάρμακο τις εβδομάδες 0 και 2, 160 mg adalimumab την εβδομάδα 0 και 80 mg την εβδομάδα 2, 80 mg την εβδομάδα 0 και 40 mg την εβδομάδα 2 και 40 mg την εβδομάδα 0 και 20 mg την εβδομάδα 2. Στη μελέτη CD II, 325 ασθενείς οι οποίοι δεν ανταποκρίνονταν ή εμφάνισαν δυσανεξία στο infliximab τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λαμβάνουν είτε 160 mg adalimumab την εβδομάδα 0 και 80 mg την εβδομάδα 2 είτε εικονικό φάρμακο τις εβδομάδες 0 και 2. Οι ασθενείς που δεν είχαν πρωτογενή κλινική ανταπόκριση αποκλείστηκαν από τη μελέτη και επομένως αυτοί οι ασθενείς δεν αξιολογήθηκαν περαιτέρω.

Η διατήρηση της κλινικής ύφεσης αξιολογήθηκε στη μελέτη CD III (CHARM). Στη μελέτη CD III, 854 ασθενείς έλαβαν σε ανοικτή χορήγηση 80 mg την εβδομάδα 0 και 40 mg την εβδομάδα 2. Την εβδομάδα

4 οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, είτε σε 40 mg κάθε εβδομάδα, είτε σε εικονικό φάρμακο με συνολική διάρκεια μελέτης 56 εβδομάδων. Οι ασθενείς με κλινική ανταπόκριση (μείωση CDAI $\geq$ 70) την εβδομάδα 4 κατηγοριοποιήθηκαν και αναλύθηκαν ξεχωριστά από αυτούς οι οποίοι δεν είχαν κλινική ανταπόκριση την εβδομάδα 4. Η σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών επιτράπηκε μετά την εβδομάδα 8.

Η επαγωγή της ύφεσης στη μελέτη CD I και στη μελέτη CD II καθώς και τα ποσοστά ανταπόκρισης παρουσιάζονται στον Πίνακα 20.

Πίνακας 20
Έναρξη κλινικής ύφεσης και κλινικής ανταπόκρισης
(ποσοστό ασθενών)

	Μελέτη CD I: ασθενείς στους οποίους δεν έχει χορηγηθεί infliximab			Μελέτη CD II: ασθενείς στους οποίους έχει χορηγηθεί infliximab	
	Εικονικό Φάρμακο N=74	Adalimumab 80/40 mg N=75	Adalimumab 160/80 mg N=76	Εικονικό Φάρμακο N=166	Adalimumab 160/80 mg N=159
Εβδομάδα 4					
Κλινική ύφεση	12%	24%	36%*	7%	21%*
Κλινική ανταπόκριση (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Όλες οι p-τιμές είναι συγκρίσεις κατά ζεύγη των ποσοστών για το adalimumab έναντι εικονικού φαρμάκου

* $p < 0,001$

** $p < 0,01$

Παρόμοια ποσοστά κλινικής ύφεσης παρατηρήθηκαν για τα 160/80 mg και 80/40 mg αρχικά σχήματα την εβδομάδα 8 και παρατηρήθηκαν πιο συχνά ανεπιθύμητες ενέργειες στην ομάδα που έλαβε 160/80 mg.

Στην μελέτη CD III, την εβδομάδα 4 το 58% (499/854) των ασθενών είχαν κλινική ανταπόκριση και αξιολογήθηκαν στην πρωτεύουσα ανάλυση. Από τους ασθενείς που εμφάνισαν κλινική ανταπόκριση την εβδομάδα 4, το 48% είχαν λάβει στο παρελθόν άλλον TNF-ανταγωνιστή. Η διατήρηση της ύφεσης και τα ποσοστά ανταπόκρισης παρουσιάζονται στον Πίνακα 21. Τα ποσοστά της κλινικής ύφεσης παρέμειναν σχετικά σταθερά ανεξαρτήτως προηγούμενης έκθεσης σε TNF-ανταγωνιστές.

Νοσηλείες και χειρουργικές επεμβάσεις σχετιζόμενες με τη νόσο ήταν στατιστικά σημαντικά μειωμένες με το adalimumab συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο στην εβδομάδα 56.

Πίνακας 21
Διατήρηση κλινικής ύφεσης και κλινικής ανταπόκρισης
(ποσοστό ασθενών)

	Εικονικό φάρμακο	40 mg Adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα	40 mg Adalimumab κάθε εβδομάδα
Εβδομάδα 26	N=170	N=172	N=157
Κλινική ύφεση	17%	40%*	47%*
Κλινική ανταπόκριση (CR-100)	27%	52%*	52%*
Ασθενείς σε ελεύθερη στεροειδών ύφεση για ≥ 90 ημέρες ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Εβδομάδα 56	N=170	N=172	N=157
Κλινική ύφεση	12%	36%*	41%*
Κλινική ανταπόκριση (CR-100)	17%	41%*	48%*
Ασθενείς σε ελεύθερη στεροειδών ύφεση για ≥ 90 ημέρες ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* $p < 0,001$ για συγκρίσεις κατά ζεύγη των ποσοστών για το adalimumab έναντι εικονικού φαρμάκου

** $p < 0,02$ για συγκρίσεις κατά ζεύγη των ποσοστών για το adalimumab έναντι εικονικού φαρμάκου

^a Από αυτούς οι οποίοι λάμβαναν κορτικοστεροειδή στην έναρξη της μελέτης

Μεταξύ των ασθενών οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν στην εβδομάδα 4, το 43% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν δόση συντήρησης adalimumab ανταποκρίθηκαν μέχρι την εβδομάδα 12 συγκριτικά με το 30% που έλαβαν δόση συντήρησης με εικονικό φάρμακο. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι μερικοί ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν ανταποκριθεί μέχρι την εβδομάδα 4, ωφελούνται από τη συνέχιση της θεραπείας συντήρησης μέχρι την εβδομάδα 12. Η θεραπεία που συνεχίστηκε μετά τις 12 εβδομάδες δεν οδήγησε σε σημαντικά περισσότερες ανταποκρίσεις (βλέπε παράγραφο 4.2).

117/276 ασθενείς από τη μελέτη CD I και 272/777 ασθενείς από μελέτες CD II και III παρακολούθηθηκαν για τουλάχιστον 3 χρόνια της θεραπείας ανοικτής επέκτασης (open-label) με adalimumab. 88 και 189 ασθενείς αντίστοιχα, συνέχισαν να είναι σε κλινική ύφεση. Κλινική ανταπόκριση (CR-100) διατηρήθηκε σε 102 και 233 ασθενείς, αντίστοιχα.

Ποιότητα ζωής

Στις μελέτες CD I και CD II για τη νόσο του Crohn, επιτεύχθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στη συνολική βαθμολογία του ειδικού ερωτηματολογίου για φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (IBDQ) την εβδομάδα 4 σε ασθενείς τυχαιοποιημένους σε adalimumab 80/40 mg και 160/80 mg συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο και επίσης παρατηρήθηκε στις εβδομάδες 26 και 56 στη μελέτη CD III μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων που έλαβαν adalimumab συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Παιδιατρική Ραγοειδίτιδα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά συγκαλυμμένη, ελεγχόμενη μελέτη 90 παιδιατρικών ασθενών ηλικίας 2 έως < 18 ετών με ενεργή μη-λοιμώδη πρόσθια ραγοειδίτιδα που σχετιζόνταν με JIA, οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν σε θεραπεία με μεθοτρεξάτη τουλάχιστον 12 εβδομάδων. Οι ασθενείς έλαβαν είτε εικονικό φάρμακο ή 20 mg

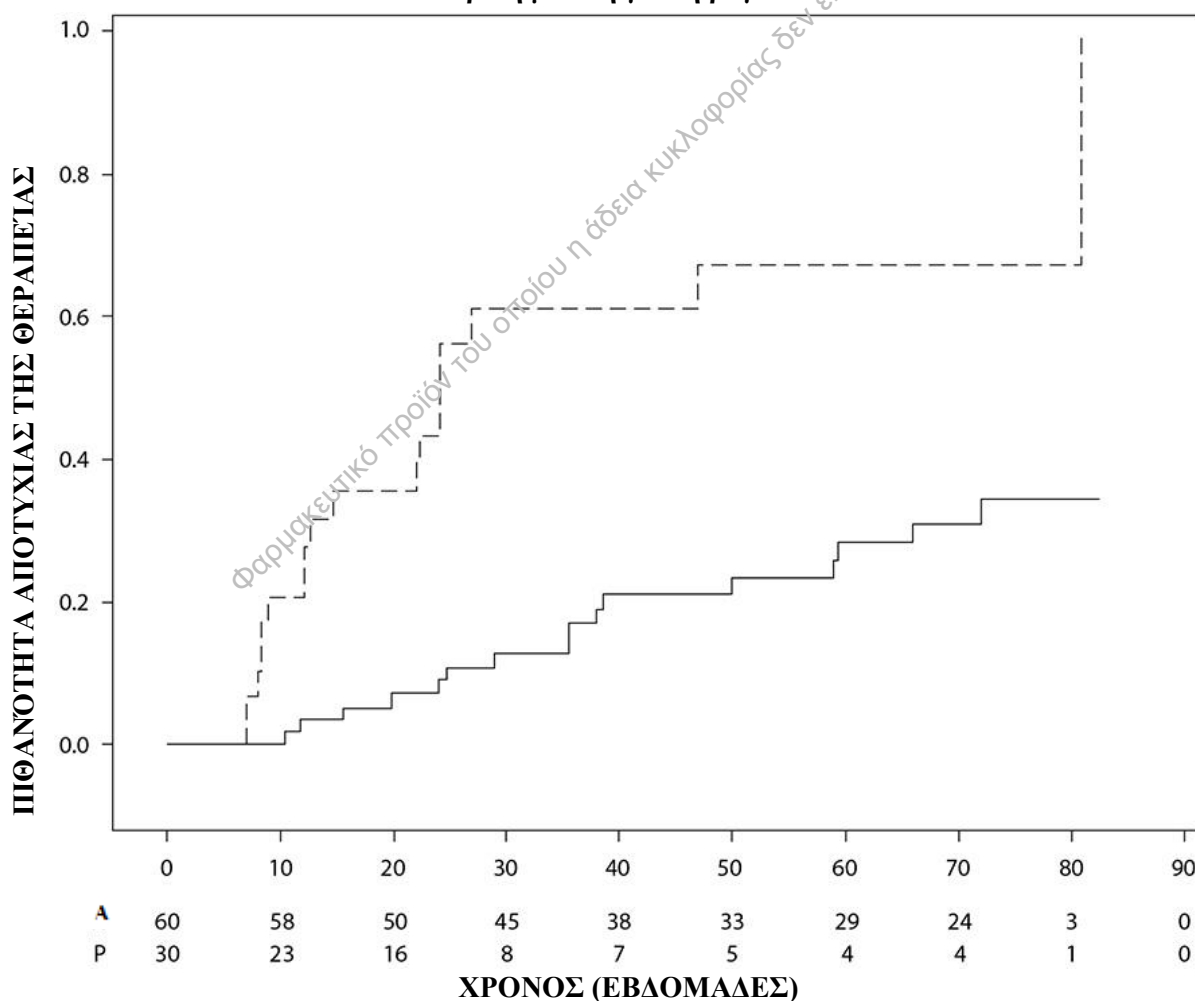
adalimumab (εάν < 30 kg) ή 40 mg adalimumab (εάν $\geq$ 30 kg) κάθε δεύτερη εβδομάδα σε συνδυασμό με την αρχική δόση μεθοτρεξάτης.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν ο «χρόνος έως την αποτυχία της θεραπείας». Τα κριτήρια που καθορίζουν την αποτυχία της θεραπείας ήταν η επιδείνωση ή η παρατεταμένη μη βελτίωση της οφθαλμικής φλεγμονής, η μερική βελτίωση με ανάπτυξη συνεχών οφθαλμικών συννοσηρότητων ή η επιδείνωση οφθαλμικών συννοσηρότητων, η μη επιτρεπόμενη χρήση συγχωρηγούμενων φαρμάκων και η αναστολή της θεραπείας για παρατεταμένη χρονική περίοδο.

Κλινική Ανταπόκριση

Το adalimumab μείωσε σημαντικά τον χρόνο έως την αποτυχία της θεραπείας συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (βλέπε Σχήμα 1, $P < 0.0001$ από τη δοκιμασία log rank). Ο διάμεσος χρόνος έως την αποτυχία της θεραπείας ήταν 24,1 εβδομάδες για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο, ενώ ο διάμεσος χρόνος έως την αποτυχία της θεραπείας για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με adalimumab δεν μπορεί να εκτιμηθεί, επειδή λιγότερο από τους μισούς ασθενείς εμφάνισαν αποτυχία στη θεραπεία. Το adalimumab μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο αποτυχίας της θεραπείας κατά 75% συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, όπως φαίνεται από τον λόγο κινδύνου ($HR = 0,25$ [95% CI: 0,12, 0,49]).

Σχήμα 1: Καμπύλες Kaplan-Meier που συνοψίζουν το χρόνο έως την αποτυχία της θεραπείας στην παιδιατρική μελέτη για τη ραγοειδίτιδα



Θεραπεία — — — — — Εικονικό φάρμακο ————— Adalimumab
 Σημείωση: P = Εικονικό φάρμακο (Αριθμός ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο), A = Adalimumab (Αριθμός ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο).

Ραγοειδίτιδα ενηλίκων

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab αξιολογήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς με μη-λοιμώδη ενδιάμεση, οπίσθια, και πανραγοειδίτιδα, με εξαίρεση τους ασθενείς με μεμονωμένη πρόσθια ραγοειδίτιδα, σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (UV I και II). Οι ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο ή adalimumab σε αρχική δόση 80 mg, ακολουθούμενη από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, αρχίζοντας μία εβδομάδα μετά την αρχική δόση. Επιτρέπονταν ταυτόχρονες σταθερές δόσεις ενός μη-βιολογικού ανοσοκατασταλτικού.

Η μελέτη UV I αξιολόγησε 217 ασθενείς με ενεργό ραγοειδίτιδα παρά τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή (από στόματος πρεδνιζόνη σε δόση 10 έως 60 mg/ημέρα). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν για 2 εβδομάδες τυποποιημένη δόση πρεδνιζόνης 60 mg/ημέρα κατά την έναρξη της μελέτης ακολουθούμενη από ένα υποχρεωτικό πρόγραμμα σταδιακής μείωσης, με πλήρη διακοπή των κορτικοστεροειδών μέχρι την εβδομάδα 15.

Η μελέτη UV II αξιολόγησε 226 ασθενείς με ανενεργό ραγοειδίτιδα που απαιτούν χρόνια θεραπεία με κορτικοστεροειδή (10-35 mg/ημέρα από στόματος πρεδνιζόνη) κατά την έναρξη για τον έλεγχο της νόσου τους. Οι ασθενείς στη συνέχεια υποβλήθηκαν σε ένα υποχρεωτικό πρόγραμμα σταδιακής μείωσης, με πλήρη διακοπή των κορτικοστεροειδών μέχρι την εβδομάδα 19.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας και στις δύο μελέτες ήταν ο “χρόνος έως την αποτυχία της θεραπείας”. Η αποτυχία της θεραπείας ορίστηκε από το αποτέλεσμα πολλών συνιστωσών που βασίζεται στις φλεγμονώδεις χοριοαμφιβληστροειδικές και η φλεγμονώδεις αγγειακές βλάβες του αμφιβληστροειδούς, στη βαθμολογία κυττάρων στον πρόσθιο θάλαμο (AC), στη θόλωση του υαλοειδούς σώματος (VH) και την καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα (BCVA).

Κλινική Ανταπόκριση

Τα αποτελέσματα και από τις δύο μελέτες έδειξαν στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου αποτυχίας της θεραπείας σε ασθενείς που έλαβαν adalimumab έναντι των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (βλέπε Πίνακα 22). Και οι δύο μελέτες έδειξαν μια πρώιμη και παρατεταμένη επίδραση του adalimumab επί του ποσοστού αποτυχίας της θεραπείας έναντι του εικονικού φαρμάκου (βλέπε Σχήμα 2).

Πίνακας 22
Χρόνος έως την αποτυχία της θεραπείας στις μελέτες UV I και UV II

Ανάλυση θεραπείας	N	Αποτυχία N (%)	Διάμεσος χρόνος αποτυχίας (μήνες)	HR ^a	CI 95% για HR ^a	Τιμή p ^β
Χρόνος έως την αποτυχία της θεραπείας στην ή μετά την εβδομάδα 6 στη μελέτη UV I						
Κύρια ανάλυση (ITT)						
Εικονικό φάρμακο	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
Χρόνος έως την αποτυχία της θεραπείας στην ή μετά την εβδομάδα 2 στη μελέτη UV II						
Κύρια ανάλυση (ITT)						
Εικονικό φάρμακο	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^γ	0,57	0,39, 0,84	0,004

Σημείωση: Η αποτυχία της θεραπείας στην ή μετά την εβδομάδα 6 (μελέτη UV I), ή στην ή μετά την εβδομάδα 2 (Μελέτη UV II), μετρήθηκε ως γεγονός. Οι ασθενείς που δεν ολοκλήρωσαν τη θεραπεία για λόγους άλλους εκτός από την αποτυχία της θεραπείας, δεν υπολογίστηκαν κατά το χρόνο που εγκατέλειψαν τη μελέτη.

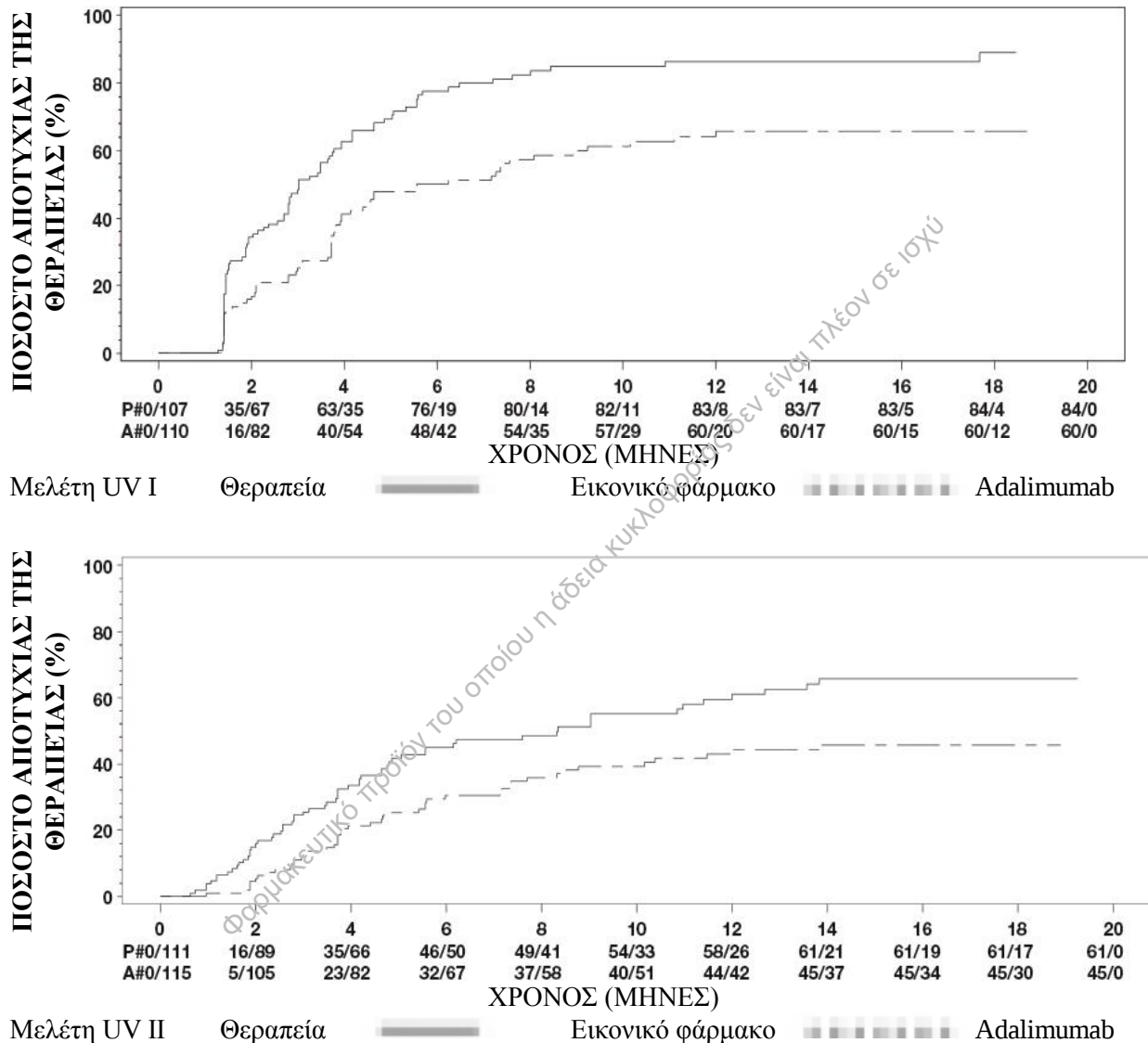
^a HR του adalimumab έναντι του εικονικού φαρμάκου από αναλογική παλινδρόμηση κινδύνου με τη

θεραπεία ως παράγοντα.

β 2-όψεων τιμή p από τη δοκιμασία log rank.

γ NE = δεν μπορεί να εκτιμηθεί. Λιγότεροι από τους μισούς ασθενείς που διέτρεχαν κίνδυνο είχαν ένα συμβάν.

Σχήμα 2: Καμπύλες Kaplan-Meier που συνοψίζουν το χρόνο έως την αποτυχία της θεραπείας στην ή μετά την εβδομάδα 6 (μελέτη UV I) ή εβδομάδα 2 (μελέτη UV II)



Σημείωση: P# = Εικονικό φάρμακο (Αριθμός Συμβάντων/Αριθμός ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο).
A# = Adalimumab (Αριθμός Συμβάντων/Αριθμός ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο).

Στη μελέτη UV I παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές υπέρ του adalimumab έναντι του εικονικού φαρμάκου για κάθε συνιστώσα ορισμού της αποτυχίας της θεραπείας. Στη μελέτη UV II, παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μόνο για την οπτική οξύτητα, αλλά οι άλλες συνιστώσες ήταν αριθμητικά υπέρ του adalimumab.

Από τους 417 ασθενείς που συμπεριλήφθησαν στις μη ελεγχόμενες μακροχρόνιες μελέτες επέκτασης UV I και UV II, 46 ασθενείς αξιολογήθηκαν ως ακατάλληλοι (π.χ. παρουσίασαν δευτερογενείς επιπλοκές διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, εξαιτίας χειρουργικής επέμβασης καταρράκτη ή εκτομής υαλώδους

σώματος) και αποκλείστηκαν από την πρωτογενή ανάλυση της αποτελεσματικότητας. Από τους 371 εναπομείναντες ασθενείς, 276 αξιολογήσιμοι ασθενείς έφτασαν στις 78 εβδομάδες θεραπείας ανοιχτής φάσης με adalimumab. Βάσει της προσέγγισης των παρατηρούμενων δεδομένων, 222 (80,4%) ήταν σε ύφεση (μη ενεργές φλεγμονώδεις βλάβες, βαθμολόγηση κυττάρων AC $\leq 0,5+$, βαθμολόγηση VH $\leq 0,5+$) με ταυτόχρονη χορήγηση δόσης στεροειδούς ≤ 7.5 mg ημερησίως, και 184 (66,7%) ήταν σε ύφεση χωρίς στεροειδή. Η BCVA είτε βελτιώθηκε είτε διατηρήθηκε ($<$ αλλοίωση 5 γραμμμάτων) στο 88,4% των οφθαλμών την εβδομάδα 78. Μεταξύ των ασθενών που διέκοψαν την μελέτη πριν την εβδομάδα 78, το 11% διέκοψε λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, και το 5% εξαιτίας ανεπαρκούς ανταπόκρισης στη θεραπεία με adalimumab.

Ποιότητα ζωής

Οι παράμετροι αυτοαξιολόγησης των ασθενών σχετικά με τη λειτουργία της όρασης μετρήθηκαν και στις δύο κλινικές μελέτες χρησιμοποιώντας το NEI VFQ-25. Το adalimumab υπερίσχυσε αριθμητικά στην πλειονότητα των επιμέρους βαθμολογιών με στατιστικά σημαντικές μέσες διαφορές για τη γενική όραση, το οφθαλμικό άλγος, την κοντινή όραση, την ψυχική υγεία και τη συνολική βαθμολογία στη μελέτη UV I, και για τη γενική όραση και την ψυχική υγεία στη μελέτη UV II. Το adalimumab δεν υπερίσχυσε αριθμητικά στις επιδράσεις που σχετίζονταν με την όραση για την αντίληψη των χρωμάτων στη μελέτη UV I και για την αντίληψη των χρωμάτων, την περιφερική όραση και την κοντινή όραση στη μελέτη UV II.

Ανοσογονικότητα

Ενδέχεται να αναπτυχθούν αντισώματα έναντι του adalimumab κατά τη διάρκεια της θεραπείας με adalimumab. Ο σχηματισμός αντισωμάτων έναντι του adalimumab συνδέεται με αυξημένη καθαρότητα και μειωμένη αποτελεσματικότητα του adalimumab. Δεν υπάρχει εμφανής συσχετισμός μεταξύ της παρουσίας των αντισωμάτων anti-adalimumab και της εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων μελετών με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που περιέχει adalimumab σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού με ελκωτική κολίτιδα, βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση και κατανομή

Μετά από τη χορήγηση των 24 mg/m² (μέχρι 40 mg μέγιστη δόση) μέσω υποδόριας έγχυσης κάθε δεύτερη εβδομάδα σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (NIA) ηλικίας 4 έως 17 ετών η μέση συγκέντρωση του adalimumab στον ορό σε σταθερή κατάσταση (τιμές που μετρώνται από την εβδομάδα 20 έως 48) ήταν 5,6 $\pm$ 5,6 μg/ml (102% CV) για το adalimumab χωρίς συγχορήγηση μεθοτρεξάτης και 10,9 $\pm$ 5,2 μg/ml (47,7% CV) με συγχορήγηση μεθοτρεξάτης.

Σε ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (JIA) ηλικίας 2 έως <4 ετών ή ηλικίας 4 ετών και άνω με σωματικό βάρος <15 kg και έλαβαν δόση adalimumab 24 mg/m², οι μέσες κατώτερες συγκεντρώσεις adalimumab στον ορό σε σταθερή κατάσταση ήταν 6,0 $\pm$ 6,1 μg/ml (101% CV) για το adalimumab χωρίς συγχορήγηση μεθοτρεξάτης και 7,9 $\pm$ 5,6 μg/ml (71,2% CV) με συγχορήγηση μεθοτρεξάτης.

Μετά τη χορήγηση 24 mg/m² (μέχρι 40 mg μέγιστη δόση) μέσω υποδόριας έγχυσης κάθε δεύτερη εβδομάδα σε ασθενείς με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα, ηλικίας 6 έως 17 ετών, οι μέσες κατώτερες συγκεντρώσεις adalimumab στον ορό σε σταθερή κατάσταση (τιμές που μετρώνται κατά την

εβδομάδα 24) ήταν $8,8 \pm 6,6$ $\mu\text{g/ml}$ για το adalimumab χωρίς συγχορήγηση μεθοτρεξάτης και $11,8 \pm 4,3$ $\mu\text{g/ml}$ με συγχορήγηση μεθοτρεξάτης.

Μετά τη χορήγηση 0,8 mg/kg (έως το μέγιστο των 40 mg) μέσω υποδόριας έγχυσης κάθε δεύτερη εβδομάδα σε παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια ψωρίαση κατά πλάκας, η μέση ($\pm$ SD) συγκέντρωση σε σταθερή κατάσταση adalimumab ήταν περίπου $7,4 \pm 5,8$ $\mu\text{g/ml}$ (79% CV).

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νόσο του Crohn, η αρχική δόση ανοιχτής χορήγησης (open-label) adalimumab ήταν 160/80 mg ή 80/40 mg τις εβδομάδες 0 και 2, αντίστοιχα, εξαρτώμενη από ένα ανώτερο όριο σωματικού βάρους των 40 kg. Την εβδομάδα 4, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 είτε στην Τυπική Δόση (40/20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα) ή στην Χαμηλή Δόση (20/10 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα) σε ομάδες θεραπείας συντήρησης με βάση το σωματικό τους βάρος. Οι μέσες ($\pm$ SD) ελάχιστες συγκεντρώσεις adalimumab στον ορό που επιτεύχθηκαν την εβδομάδα 4 ήταν $15,7 \pm 6,6$ $\mu\text{g/ml}$ για ασθενείς ≥ 40 kg (160/80 mg) και $10,6 \pm 6,1$ $\mu\text{g/ml}$ για ασθενείς < 40 kg (80/40 mg).

Για ασθενείς που έμειναν στην τυχαιοποιημένη θεραπεία τους, οι μέσες ($\pm$ SD) ελάχιστες συγκεντρώσεις adalimumab την εβδομάδα 52 ήταν $9,5 \pm 5,6$ $\mu\text{g/ml}$ για την ομάδα Τυπικής Δόσης και $3,5 \pm 2,2$ $\mu\text{g/ml}$ για την ομάδα Χαμηλής Δόσης. Οι μέσες ελάχιστες συγκεντρώσεις διατηρήθηκαν σε ασθενείς που συνέχισαν να λαμβάνουν adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα για 52 εβδομάδες. Σε ασθενείς για τους οποίους η δόση διαμορφώθηκε από κάθε δεύτερη εβδομάδα σε εβδομαδιαίο σχήμα, η μέση ($\pm$ SD) συγκέντρωση adalimumab στον ορό κατά την εβδομάδα 52 ήταν $15,3 \pm 11,4$ $\mu\text{g/ml}$ (40/20 mg, εβδομαδιαία) και $6,7 \pm 3,5$ $\mu\text{g/ml}$ (20/10 mg, εβδομαδιαία).

Η έκθεση σε adalimumab σε ασθενείς με παιδιατρική ραγοειδίτιδα προβλέφθηκε χρησιμοποιώντας φαρμακοκινητικά μοντέλα πληθυσμού και προσομοίωση με βάση τη φαρμακοκινητική στις διάφορες ενδείξεις σε άλλους παιδιατρικούς ασθενείς (παιδιατρική ψωρίαση, νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα, παιδιατρική νόσος του Crohn, και αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της δόσης εφόδου σε παιδιά ηλικίας < 6 ετών. Οι προβλεπόμενες εκθέσεις συνιστούν ότι ελλείψει μεθοτρεξάτης, μια δόση εφόδου μπορεί να οδηγήσει σε μια αρχική αύξηση συστηματικής έκθεσης.

Σχέση έκθεσης-ανταπόκρισης στον παιδιατρικό πληθυσμό

Βάσει των δεδομένων από κλινικές μελέτες σε ασθενείς με JIA (pJIA και ERA), η σχέση έκθεσης-ανταπόκρισης μεταξύ συγκέντρωσης πλάσματος και ανταπόκρισης PedACR 50 τεκμηριώθηκε. Η φαινομενική συγκέντρωση πλάσματος adalimumab που οδηγεί στο ήμισυ της μέγιστης πιθανότητας PedACR 50 ανταπόκρισης ήταν 3 $\mu\text{g/ml}$ (95% CI: 1-6 $\mu\text{g/ml}$).

Η σχέση έκθεσης-ανταπόκρισης μεταξύ συγκέντρωσης adalimumab και αποτελεσματικότητας σε παιδιατρικούς ασθενείς με σοβαρή χρόνια ψωρίαση κατά πλάκας τεκμηριώθηκαν για την PASI 75 και το PGA καθαρό ή ελάχιστο, αντιστοίχως. Η PASI 75 και το PGA καθαρό ή ελάχιστο αυξήθηκαν με αυξανόμενες συγκεντρώσεις adalimumab, με παρόμοιο φαινομενικό EC50 4,5 $\mu\text{g/mL}$ περίπου (95% CI 0,4-47,6 και 1,9-10,5, αντιστοίχως).

Ενήλικες

Μετά από υποδόρια χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης των 40 mg, η απορρόφηση και η κατανομή του adalimumab ήταν αργή και με επίτευξη των μέγιστων συγκεντρώσεων στον ορό στις 5 ημέρες μετά από τη χορήγηση. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του adalimumab που υπολογίστηκε σε τρεις μελέτες μετά από μια υποδόρια εφάπαξ δόση των 40 mg ήταν 64%. Μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση δόσεων που κυμαίνονται από 0,25 έως 10 mg/kg, οι συγκεντρώσεις ήταν ανάλογες της δόσης. Μετά από δόσεις 0,5 mg/kg (~40 mg), οι καθάρσεις κυμάνθηκαν από 11 έως 15 ml/ώρα, ο όγκος κατανομής (V_{ss}) κυμαινόταν από 5 έως 6 λίτρα και η μέση τελική φάση ημιζωής ήταν περίπου δυο εβδομάδες. Οι συγκεντρώσεις του adalimumab στο αρθρικό υγρό ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα κυμαινόταν από

31-96% εκείνων του ορού.

Μετά από υποδόρια χορήγηση 40 mg adalimumab ανά δεύτερη εβδομάδα σε ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα οι μέσες κατώτερες συγκεντρώσεις σε σταθερή κατάσταση ήταν περίπου 5 µg/ml (άνευ συγχωρηγούμενης μεθοτρεξάτης) και 8 έως 9 µg/ml (με παράλληλη χορήγηση μεθοτρεξάτης), αντίστοιχα. Τα ελάχιστο επίπεδα του adalimumab στον ορό σε σταθερή κατάσταση αυξήθηκαν περίπου αναλογικά με τη δόση μετά από υποδόρια δόση των 20, 40 και 80 mg ανά δεύτερη εβδομάδα και ανά εβδομάδα.

Σε ενήλικες ασθενείς με ψωρίαση, η μέση συγκέντρωση σε σταθερή κατάσταση ήταν 5 µg/ml κατά τη διάρκεια της θεραπείας με 40 mg adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα ως μονοθεραπεία.

Σε ασθενείς με νόσο του Crohn, η δόση εφόδου 80 mg adalimumab την εβδομάδα 0 και ακολούθως 40 mg adalimumab την εβδομάδα 2 επιτυγχάνει συγκεντρώσεις adalimumab στον ορό περίπου 5,5 µg/ml κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου. Μία δόση εφόδου 160 mg adalimumab την εβδομάδα 0 και ακολούθως 80 mg adalimumab την εβδομάδα 2 επιτυγχάνει συγκεντρώσεις adalimumab στον ορό περίπου 12 µg/ml κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου. Μέσες ελάχιστες συγκεντρώσεις στη σταθεροποιημένη κατάσταση της τάξης των 7 µg/ml παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με νόσο του Crohn οι οποίοι έλαβαν δόση συντήρησης 40 mg adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Σε ασθενείς με ραγοειδίτιδα, μια δόση εφόδου 80 mg adalimumab την εβδομάδα 0, ακολουθούμενη από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα ξεκινώντας την εβδομάδα 1, οδήγησε σε μέσες συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης περίπου 8 µε 10 µg/ml.

Η φαρμακοκινητική και φαρμακοκινητική / φαρμακοδυναμική μοντελοποίηση και προσομοίωση του πληθυσμού προέβλεψαν συγκρίσιμη έκθεση στο adalimumab και αποτελεσματικότητα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα όταν συγκρίνονταν με τη θεραπεία των 40 mg κάθε εβδομάδα (περιλαμβανομένων των ενηλίκων ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα, διαπηκτική ιδρωταδενίτιδα, ελκώδη κολίτιδα, νόσο του Crohn, ασθενείς με εφηβική διαπηκτική ιδρωταδενίτιδα και παιδιατρικούς ασθενείς σωματικού βάρους ≥ 40 kg με νόσο του Crohn).

Αποβολή

Οι φαρμακοκινητικές αναλύσεις του πληθυσμού βάσει δεδομένων από 1300 και άνω ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα έδειξαν μια τάση για αυξημένη φαινομενική κάθαρση του adalimumab όσο αυξάνεται το σωματικό βάρος. Μετά από προσαρμογή στη διαφοροποίηση του σωματικού βάρους, του γένους και της ηλικίας φαίνεται οι παράγοντες αυτοί να έχουν μικρή επίδραση στην κάθαρση του adalimumab. Παρατηρήθηκε ότι τα επίπεδα του ελεύθερου adalimumab στον ορό (μη δεσμευμένα στα αντισώματα έναντι του adalimumab, AAA) ήταν χαμηλότερα στους ασθενείς με μετρήσιμα AAA.

Ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια

Το adalimumab δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις μελέτες τοξικότητας εφάπαξ δόσης, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας.

Μια μελέτη εμβρυοτοξικότητας/περιγεννητικής ανάπτυξης έγινε σε κυνομόλογους πιθήκους σε 0,30 και 100 mg/kg (9-17 πιθήκους/ομάδα) και δεν απεκάλυψε καμία ένδειξη κινδύνου στα έμβρυα λόγω του adalimumab. Καμία μελέτη καρκινογένεσης, όπως ούτε και η πρότυπη εκτίμηση της γονιμότητας και μεταγεννητικής τοξικότητας δεν έγινε με το adalimumab λόγω της απουσίας των κατάλληλων μοντέλων για ένα αντίσωμα με περιορισμένη διασταυρούμενη αντιδραστικότητα στο TNF τρωκτικών και την

ανάπτυξη εξουδετερωτικών αντισωμάτων σε τρωκτικά.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Διυδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο
Φωσφορικό διυδρικό δινάτριο
Μαννιτόλη
Νάτριο χλωριούχο
Κιτρικό οξύ μονοϋδρικό
Νάτριο κιτρικό
Πολυσορβικό 80
Νατρίου υδροξείδιο (για ρύθμιση του pH)
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C–8°C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Το Kromea 40 mg/0,8 ml ενέσιμο διάλυμα για παιδιατρική χρήση μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασίες μέχρι 25°C το μέγιστο για χρονικό διάστημα έως και 14 ημέρες. Το φιαλίδιο πρέπει να προστατεύεται από το φως, και να απορρίπτεται εάν δεν χρησιμοποιηθεί μέσα στην περίοδο των 14 ημερών.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Kromea 40 mg/0,8 ml ενέσιμο διάλυμα για παιδιατρική χρήση σε φιαλίδιο μίας χρήσης
0,8 ml διαλύματος σε φιαλίδιο (γυαλί τύπου I) με ελαστικό πώμα εισχώρησης (από συνθετικό ελαστικό) και πτυχωτό πώμα ασφαλείας από αλουμίνιο.
Κάθε κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο, 1 στείρα σύριγγα ένεσης, 1 στείρα βελόνα, 1 προσαρμογέα φιαλιδίου και 2 επιθέματα αλκοόλης.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1357/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

2 Απριλίου 2019

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ(ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) της(των) βιολογικώς δραστικής(ών) ουσίας(ών)

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

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
Αυστρία

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,

- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Οι Κάρτες Υπενθύμισης Ασθενούς (ενηλίκων και παιδιατρικών ασθενών) περιέχουν τα ακόλουθα ουσιώδη στοιχεία:

- λοιμώξεις, περιλαμβανομένης της φυματίωσης
- καρκίνος
- προβλήματα του κεντρικού νευρικού συστήματος
- εμβολιασμοί

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kromea 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα.
adalimumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Μία προγεμισμένη σύριγγα των 0,8 ml περιέχει 40 mg adalimumab.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: διυδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο, φωσφορικό διυδρικό δινάτριο, μαννιτόλη, νάτριο χλωριούχο, κιτρικό οξύ μονοϋδρικό, νάτριο κιτρικό, πολυσορβικό 80, νατρίου υδροξείδιο και ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

2 προγεμισμένες σύριγγες
2 επιθέματα αλκοόλης
6 προγεμισμένες σύριγγες
6 επιθέματα αλκοόλης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Υποδόρια χρήση
Μόνο για μία χρήση

Ανοίξτε εδώ

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.

Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για λεπτομέρειες εναλλακτικών συνθηκών φύλαξης.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Kromeya 40 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΣΥΡΙΓΓΑ/ΕΤΙΚΕΤΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Kromeγa 40 mg ενέσιμο
adalimumab
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΥΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

0,8 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Kromea 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα
adalimumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα των 0,8 ml περιέχει 40 mg adalimumab

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: διυδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο, φωσφορικό διυδρικό δινάτριο, μαννιτόλη, νάτριο χλωριούχο, κιτρικό οξύ μονοϋδρικό, νάτριο κιτρικό, πολυσορβικό 80, νατρίου υδροξείδιο και ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**Ενέσιμο διάλυμα**

2 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένα
2 επιθέματα αλκοόλης
6 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένα
6 επιθέματα αλκοόλης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Υποδόρια χρήση

Μόνο για μία χρήση

Ανοίξτε εδώ

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.

Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για λεπτομέρειες εναλλακτικών συνθηκών φύλαξης.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΩΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1357/003
EU/1/19/1357/005

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Kromea 40 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΠΕΝΑΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Kromeγa 40 mg ενέσιμο
adalimumab
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΥΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

0,8 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kromea 40 mg/0,8 ml ενέσιμο διάλυμα για παιδιατρική χρήση
adalimumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο των 0,8 ml περιέχει 40 mg adalimumab

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: διυδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο, φωσφορικό διυδρικό δινάτριο, μαννιτόλη, νάτριο χλωριούχο, κιτρικό οξύ μονοϋδρικό, νάτριο κιτρικό, πολυσορβικό 80, νατρίου υδροξείδιο και ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

1 φιαλίδιο
1 στείρα σύριγγα για ένεση
1 στείρα βελόνα
1 προσαρμογέα φιαλιδίου
2 επιθέματα αλκοόλης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Υποδόρια χρήση

Το κάθε εξάρτημα προορίζεται για μία μόνο χρήση

Ανοίξτε εδώ

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1357/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Kromea 40 mg/0,8 ml

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Kromeγa 40 mg/0,8 ml ενέσιμο
adalimumab
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΙΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

40 mg/0,8 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Μόνο για μία χρήση

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Kromea 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα adalimumab

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Ο γιατρός σας θα σας δώσει μια κάρτα υπενθύμισης ασθενούς, η οποία περιέχει σημαντικές πληροφορίες για την ασφάλεια του φαρμάκου τις οποίες θα πρέπει να γνωρίζετε πριν λάβετε Kromea καθώς και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Kromea. Έχετε μαζί σας αυτήν την κάρτα υπενθύμισης ασθενούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες μετά την τελευταία ένεσή σας (ή του παιδιού σας) με Kromea.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, παρακαλείσθε να ρωτήσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης (βλέπε παράγραφο 4).

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Kromea και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Kromea
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Kromea
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Kromea
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες
7. Οδηγίες χρήσης

1. Τι είναι το Kromea και ποια είναι η χρήση του

Το Kromea περιέχει τη δραστική ουσία adalimumab, ένα φάρμακο που δρα στο ανοσοποιητικό σύστημα (άμυνα) του σώματός σας.

Το Kromea προορίζεται για τη θεραπεία των ακόλουθων φλεγμονωδών νοσημάτων:

- ρευματοειδής αρθρίτιδα,
- πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα,
- αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα,
- αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα,
- αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας,
- ψωριασική αρθρίτιδα,
- ψωρίαση,
- νόσος του Crohn,
- ελκώδης κολίτιδα και
- μη-λοιμώδης ραγοειδίτιδα

Το δραστικό συστατικό του Kromea, το adalimumab, είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα. Τα μονοκλωνικά αντισώματα είναι πρωτεΐνες που προσδένονται σε ένα συγκεκριμένο στόχο στο σώμα.

Το adalimumab έχει ως στόχο του μια άλλη πρωτεΐνη που ονομάζεται παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNFα), η οποία βρίσκεται σε αυξημένα επίπεδα στις φλεγμονώδεις ασθένειες που αναφέρονται παραπάνω. Με την πρόσδεση στο TNFα, το Kromea εμποδίζει τη δράση της και ελαττώνει την φλεγμονή σε αυτές τις ασθένειες.

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μια φλεγμονώδης νόσος των αρθρώσεων.

Το Kromea χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας στους ενήλικες. Εάν υποφέρετε από μετρίως έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, μπορεί αρχικά να σας χορηγηθούν άλλα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα, όπως η μεθοτρεξάτη. Εάν αυτά τα φάρμακα δεν δράσουν ικανοποιητικά, θα σας χορηγηθεί το Kromea για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Το Kromea μπορεί επίσης να χορηγηθεί για τη θεραπεία της σοβαρής, ενεργού και εξελισσόμενης ρευματοειδούς αρθρίτιδας χωρίς να έχει προηγηθεί θεραπεία με μεθοτρεξάτη.

Το Kromea μπορεί να επιβραδύνει τις βλάβες στο χόνδρο και στα οστά των αρθρώσεών σας που προκαλούνται από τη νόσο και βελτιώνει τη λειτουργικότητα.

Συνήθως το Kromea χορηγείται με μεθοτρεξάτη. Εάν ο γιατρός σας θεωρήσει ότι η χορήγηση της μεθοτρεξάτης είναι ακατάλληλη, τότε το Kromea μπορεί να χορηγηθεί μόνο του.

Πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα και αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα

Η πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα και η αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα είναι φλεγμονώδη νοσήματα των αρθρώσεων που συνήθως πρωτοεμφανίζονται στην παιδική ηλικία.

Το Kromea χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πολυαρθρικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 2 έως 17 ετών και της αρθρίτιδας σχετιζόμενης με ενθεσίτιδα σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 6 έως 17 ετών. Οι ασθενείς μπορεί να λάβουν πρώτα άλλα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα όπως μεθοτρεξάτη. Εάν αυτά τα φάρμακα δεν δράσουν αρκετά καλά, θα χορηγηθεί στους ασθενείς το Kromea για τη θεραπεία της πολυαρθρικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας τους ή της αρθρίτιδας σχετιζόμενης με ενθεσίτιδα.

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας

Η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και η αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας είναι φλεγμονώδεις νόσοι της σπονδυλικής στήλης.

Το Kromea χρησιμοποιείται σε ενήλικες για τη θεραπεία αυτών των καταστάσεων. Εάν πάσχετε από αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα ή αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας, θα σας χορηγηθούν αρχικά άλλα φάρμακα. Εάν αυτά τα φάρμακα δεν δράσουν αρκετά καλά, θα σας χορηγηθεί το Kromea ώστε να μειωθούν τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου σας.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Η ψωριασική αρθρίτιδα είναι μια φλεγμονώδης νόσος των αρθρώσεων που συνδέεται με ψωρίαση.

Το Kromeya χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας στους ενήλικες. Το Kromeya μπορεί να επιβραδύνει τις βλάβες στο χόνδρο και στα οστά των αρθρώσεων σας που προκαλούνται από τη νόσο και βελτιώνει τη λειτουργικότητα.

Ψωρίαση κατά πλάκας σε ενήλικες και παιδιά

Η ψωρίαση κατά πλάκας είναι μια φλεγμονώδης δερματοπάθεια που προκαλεί ερυθρές, φολιωτές, λεπιδώδεις πλάκες δέρματος που καλύπτονται από αργυρόχροα λέπια. Η ψωρίαση κατά πλάκας μπορεί επίσης να προσβάλει τα νύχια, προκαλώντας απώλεια του νυχιού, πάχυνση και αποκόλληση από την κοίτη του νυχιού, το οποίο μπορεί να είναι επώδυνο. Η ψωρίαση πιστεύεται ότι προκαλείται από ένα πρόβλημα στο ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού, που οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή επιδερμικών κυττάρων.

Το Kromeya χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας στους ενήλικες. Το Kromeya χρησιμοποιείται και για τη θεραπεία της σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 4 έως 17 ετών στους οποίους τα φάρμακα που εφαρμόζονται στο δέρμα και η φωτοθεραπεία με υπεριώδεις ακτίνες είτε δεν λειτούργησαν πολύ καλά ή δεν ήταν κατάλληλες.

Νόσος του Crohn σε ενήλικες και παιδιά

Η νόσος του Crohn είναι μια φλεγμονώδης νόσος του εντέρου.

Το Kromeya χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της νόσου του Crohn σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας 6 έως 17 ετών. Εάν πάσχετε από νόσο του Crohn θα πρέπει να σας δοθεί αρχικά άλλη φαρμακευτική αγωγή. Εάν δεν ανταποκριθείτε αρκετά καλά σε αυτή τη φαρμακευτική αγωγή, θα σας δοθεί Kromeya ώστε να μειωθούν τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου του Crohn.

Ελκώδης κολίτιδα

Η ελκώδης κολίτιδα είναι μία φλεγμονώδης νόσος του εντέρου.

Το Kromeya χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας στους ενήλικες. Αν έχετε ελκώδη κολίτιδα, θα πρέπει πρώτα να σας χορηγηθούν άλλα φάρμακα. Εάν αυτά τα φάρμακα δεν δράσουν αρκετά καλά, θα σας δοθεί το Kromeya για να μειωθούν τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου σας.

Μη-λοιμώδης ραγοειδίτιδα σε ενήλικες και παιδιά

Η μη-λοιμώδης ραγοειδίτιδα είναι μία φλεγμονώδης ασθένεια που επηρεάζει ορισμένα τμήματα του οφθαλμού. Η φλεγμονή αυτή οδηγεί σε μείωση της όρασης και/ή στην παρουσία εξιδρωμάτων στον οφθαλμό (μαύρες κουκίδες ή ψιλές γραμμές που κινούνται σε όλο το πεδίο της όρασης). Το Kromeya δρα μειώνοντας αυτήν τη φλεγμονή.

Το Kromeya χρησιμοποιείται για τη θεραπεία:

- σε ενήλικες με μη-λοιμώδη ραγοειδίτιδα με φλεγμονή που επηρεάζει το οπίσθιο μέρος του οφθαλμού
- σε παιδιά από την ηλικία των 2 ετών με χρόνια μη-λοιμώδη ραγοειδίτιδα με φλεγμονή που επηρεάζει το πρόσθιο μέρος του οφθαλμού.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Kromea

Μην χρησιμοποιήσετε το Kromea

- σε περίπτωση αλλεργίας στο adalimumab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση σοβαρής λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένης και της φυματίωσης, της σηψαιμίας (δηλητηρίαση αίματος) ή άλλων ευκαιριακών λοιμώξεων (ασυνήθιστες λοιμώξεις που σχετίζονται με ένα αποδυναμωμένο ανοσοποιητικό σύστημα). Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν έχετε συμπτώματα λοίμωξης, όπως π.χ. πυρετό, πληγές, αίσθημα κόπωσης ή οδοντικά προβλήματα (βλ. «Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις»).
- σε περίπτωση μέτριας ή σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν είχατε ή έχετε σοβαρή καρδιακή νόσο (βλέπε «Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις»).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Kromea

Αλλεργική αντίδραση

- Εάν έχετε αλλεργικές αντιδράσεις με συμπτώματα όπως αίσθημα σφιξίματος στο θώρακα, δύσπνοια, ζάλη, πρήξιμο ή εξάνθημα διακόψτε τις ενέσεις Kromea και επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας καθώς, σε σπάνιες περιπτώσεις, αυτές οι αντιδράσεις μπορεί να είναι δυνητικά απειλητικές για την ζωή.

Λοίμωξη

- Εάν έχετε μια λοίμωξη, συμπεριλαμβανομένων των χρόνιων ή των τοπικών λοιμώξεων (για παράδειγμα, έλκος κνήμης) συμβουλευθείτε τον γιατρό σας πριν αρχίσετε την αγωγή με το Kromea. Εάν δεν είστε βέβαιος, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.
- Μπορεί να εμφανίσετε λοιμώξεις ευκολότερα ενώ λαμβάνετε τη θεραπεία Kromea. Ο κίνδυνος ενδέχεται να αυξηθεί εάν η πνευμονική λειτουργία σας είναι μειωμένη. Οι λοιμώξεις αυτές μπορεί να είναι πιο σοβαρές και συμπεριλαμβάνουν φυματίωση, λοιμώξεις που προκαλούνται από ιούς, μύκητες ή βακτήρια ή άλλους ασυνήθεις λοιμώδεις οργανισμούς και σηψαιμία (δηλητηρίαση αίματος). Σε σπάνιες περιπτώσεις, είναι πιθανό αυτές οι λοιμώξεις να είναι απειλητικές για τη ζωή. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε συμπτώματα όπως πυρετό, πληγές, αίσθημα κόπωσης ή οδοντικά προβλήματα. Ο γιατρός σας είναι πιθανό να συστήσει προσωρινή διακοπή του Kromea.

Φυματίωση (TB)

- Επειδή έχουν αναφερθεί περιπτώσεις φυματίωσης σε ασθενείς που έλαβαν το adalimumab, ο γιατρός σας θα σας εξετάσει για σημεία και συμπτώματα φυματίωσης πριν αρχίσετε να λαμβάνετε το Kromea. Η εξέταση αυτή θα περιλαμβάνει πλήρη ιατρική εκτίμηση συμπεριλαμβανομένου του ιατρικού ιστορικού σας και έλεγχο (για παράδειγμα, ακτινογραφία θώρακος και δοκιμασία φυματίνης). Τα αποτελέσματα αυτών των δοκιμασιών θα πρέπει να καταγράφονται στην κάρτα υπενθύμισης ασθενούς. Είναι πολύ σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν είχατε ποτέ φυματίωση ή εάν ήλθατε σε στενή επαφή με κάποιον που είχε φυματίωση. Φυματίωση μπορεί να αναπτυχθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας ακόμη και εάν έχετε κάνει προληπτική θεραπεία για

φυματίωση. Εάν συμπτώματα φυματίωσης (επίμονος βήχας, απώλεια βάρους, αφηρημάδα, ήπιος πυρετός) ή οποιαδήποτε άλλη λοίμωξη εμφανισθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή μετά από αυτή θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας.

Ταξιδιωτική/υποτροπιάζουσα λοίμωξη

- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε ζήσει ή ταξιδέψει σε περιοχές όπου μυκητιασικές λοιμώξεις, όπως ιστοπλάσμωση, κοκκιδιοειδομυκητίαση ή βλαστομυκητίαση είναι συχνές.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε ιστορικό υποτροπιάζουσών λοιμώξεων ή άλλες καταστάσεις που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο για λοιμώξεις.

Ιός της ηπατίτιδας Β

- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είστε φορέας του ιού της ηπατίτιδας Β, εάν έχετε ενεργό λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β, ή υποψιάζεστε ότι βρίσκεστε σε κίνδυνο να μολυνθείτε με τον ιό της ηπατίτιδας Β. Ο γιατρός σας θα πρέπει να σας εξετάσει για ιό της ηπατίτιδας Β. Το adalimumab είναι πιθανό να επανενεργοποιήσει τη λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς οι οποίοι μεταφέρουν τον ιό. Σε κάποιες σπάνιες περιπτώσεις, ειδικά εάν λαμβάνετε και άλλα φάρμακα τα οποία καταστέλλουν το ανοσοποιητικό σύστημα, η επανενεργοποίηση της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β, είναι πιθανό να αποδειχθεί απειλητική για τη ζωή.

Ηλικία άνω των 65 ετών

- Εάν είστε ηλικίας άνω των 65 ετών μπορεί να είστε πιο ευάλωτοι σε λοιμώξεις ενώ λαμβάνετε Kromea. Εσείς και ο γιατρός σας πρέπει να δείξετε ιδιαίτερη προσοχή σε σημεία λοίμωξης ενώ λαμβάνετε θεραπεία με Kromea. Είναι σημαντικό να πείτε στον γιατρό σας εάν έχετε συμπτώματα λοίμωξης, όπως είναι ο πυρετός, τραύματα, αίσθημα κόπωσης ή προβλήματα στα δόντια.

Χειρουργική επέμβαση ή επέμβαση στα δόντια

- Εάν πρόκειται να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση ή επέμβαση στα δόντια ενημερώστε τον γιατρό σας ότι λαμβάνετε το Kromea. Ο γιατρός σας είναι πιθανό να συστήσει προσωρινή διακοπή του Kromea.

Απομυελινωτική νόσος

- Εάν υποφέρετε ή εμφανίσετε απομυελινωτική νόσο (μία νόσο που επηρεάζει το μονωτικό στρώμα γύρω από τα νεύρα, όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας), ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν πρέπει να λάβετε ή να συνεχίσετε να λαμβάνετε το Kromea. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε συμπτώματα, όπως αλλαγές στην όραση, αδυναμία στα χέρια ή στα πόδια, ή μούδιασμα ή μυρμήγκιασμα σε οποιοδήποτε μέρος του σώματός σας.

Εμβόλια

- Ορισμένα εμβόλια περιέχουν ζωντανές αλλά ασθενείς μορφές βακτηρίων ή ιών που προκαλούν νόσους και δε θα πρέπει να χορηγούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Kromea σε περιπτώσεις που προκαλούν λοιμώξεις. Ελέγξτε με τον γιατρό σας πριν λάβετε οποιοδήποτε εμβόλιο. Συνιστάται, εφ' όσον είναι εφικτό, να έχουν πραγματοποιηθεί στα παιδιά όλοι οι προγραμματισμένοι εμβολιασμοί για την ηλικία τους πριν την έναρξη της θεραπείας τους με Kromea. Εάν λάβετε Kromea ενόσω είστε έγκυος, το μωρό σας μπορεί να διατρέχει μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης μίας λοίμωξης για διάστημα έως πέντε περίπου μήνες μετά την τελευταία δόση

που λάβατε κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τους γιατρούς του μωρού σας και άλλους επαγγελματίες υγείας σχετικά με τη χρήση Kromea κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας, ώστε να μπορούν να αποφασίζουν πότε το μωρό σας θα πρέπει να λάβει κάποιο εμβόλιο.

Καρδιακή ανεπάρκεια

- Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν είχατε στο παρελθόν ή έχετε σοβαρό καρδιακό πρόβλημα. Εάν υποφέρετε από ήπια καρδιακή ανεπάρκεια και λαμβάνετε θεραπεία με Kromea, η καρδιακή ανεπάρκεια θα πρέπει να παρακολουθείται στενά από τον γιατρό σας. Εάν παρουσιάσετε νέα συμπτώματα ή επιδείνωση των συμπτωμάτων της καρδιακής ανεπάρκειας (π.χ. δύσπνοια ή πρήξιμο ποδιών) θα πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με τον γιατρό σας.

Πυρετός, μώλωπες, αιμορραγία και χλωμάδα

- Σε μερικούς ασθενείς ο οργανισμός είναι πιθανό να αποτύχει να παραγάγει αρκετή ποσότητα των κυττάρων του αίματος που αντιμετωπίζουν τις λοιμώξεις ή βοηθούν στη διακοπή της αιμορραγίας. Εάν εμφανίσετε πυρετό ο οποίος δεν υποχωρεί, ή εμφανίσετε μώλωπες ή αιμορραγείτε πολύ εύκολα ή φαίνεστε πολύ χλωμοί, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας αμέσως. Ο γιατρός σας είναι πιθανό να αποφασίσει να διακόψει τη θεραπεία.

Καρκίνος

- Υπάρχουν πολύ σπάνιες περιπτώσεις εμφάνισης συγκεκριμένων μορφών καρκίνου σε παιδιά και ενήλικες που λαμβάνουν adalimumab ή άλλους TNFα-ανταγωνιστές. Άτομα με πιο σοβαρή ρευματοειδή αρθρίτιδα οι οποίοι πάσχουν από μακροχρόνια νόσο είναι πιθανό να έχουν μεγαλύτερο του μέσου όρου κίνδυνο εμφάνισης λεμφώματος και λευχαιμίας (μορφές καρκίνου που επηρεάζουν τα κύτταρα του αίματος και το μυελό των οστών). Αν πάρετε το Kromea, μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης λεμφώματος, λευχαιμίας ή άλλων μορφών καρκίνου. Σε σπάνιες περιπτώσεις, ένας συγκεκριμένος και σοβαρός τύπος λεμφώματος έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν adalimumab. Σε κάποιους από αυτούς τους ασθενείς χορηγήθηκαν επίσης τα φάρμακα αζαθειοπρίνη ή μερκαπτοπουρίνη. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε αζαθειοπρίνη ή μερκαπτοπουρίνη με Kromea.
- Επιπροσθέτως, περιπτώσεις μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν adalimumab. Εάν εμφανιστούν νέες περιοχές δέρματος με βλάβες κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία ή εάν υπάρχουν σημάδια ή περιοχές με βλάβες αλλάζουν μορφή, ενημερώστε τον γιατρό σας.
- Υπήρξαν περιπτώσεις καρκίνων, εκτός του λεμφώματος, σε ασθενείς με συγκεκριμένου τύπου πνευμονοπάθεια η οποία καλείται χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) στους οποίους έχει χορηγηθεί άλλος TNFα-ανταγωνιστής. Εάν πάσχετε από ΧΑΠ ή καπνίζετε πολύ, θα πρέπει να συζητήσετε με τον γιατρό σας εάν η θεραπεία με έναν TNFα-ανταγωνιστή είναι κατάλληλη για εσάς.
- Σε σπάνιες περιπτώσεις, η θεραπεία με το Kromea μπορεί να οδηγήσει σε σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρατηρηθούν συμπτώματα όπως επίμονο ανεξήγητο εξάνθημα, πυρετός, πόνος στις αρθρώσεις ή κόπωση.

Παιδιά και έφηβοι

- Εμβολιασμοί: εάν είναι δυνατόν το παιδί σας θα πρέπει να έχει πραγματοποιήσει τους απαραίτητους εμβολιασμούς πριν χρησιμοποιήσει το Kromea.

- Μην χορηγείτε Kromea σε παιδιά με πολυαρθρική νεανική αρθρίτιδα ηλικίας κάτω των 2 ετών.
- Μην χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη σύριγγα των 40 mg ή την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας των 40 mg εάν συνιστώνται δόσεις άλλες από τα 40 mg.

Άλλα φάρμακα και Kromea

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Το Kromea μπορεί να ληφθεί μαζί με μεθοτρεξάτη ή συγκεκριμένα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (σουλφασαλαζίνη, υδροξυχλωροκίνη, λεφλουνομίδα και ενέσιμα σκευάσματα χρυσού), κορτικοστεροειδή ή αναλγητικά φάρμακα συμπεριλαμβανομένων των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ).

Δε θα πρέπει να λαμβάνετε Kromea με φάρμακα τα οποία περιέχουν τις δραστικές ουσίες anakinra ή abatacept, εξαιτίας του υψηλού κινδύνου εκδήλωσης σοβαρής λοίμωξης. Ο συνδυασμός adalimumab καθώς και άλλων TNF-ανταγωνιστών με anakinra ή abatacept δε συνιστάται λόγω του πιθανού υψηλού κινδύνου εκδήλωσης λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών λοιμώξεων και άλλων δυνητικών φαρμακολογικών αλληλεπιδράσεων. Εάν έχετε ερωτήσεις, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον γιατρό σας.

Κύηση και θηλασμός

Εάν νομίζετε ότι μπορείτε να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Συνιστάται να αποφύγετε να μείνετε έγκυος και πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη χρήση του Kromea και για τουλάχιστον 5 μήνες μετά την τελευταία ένεση του Kromea. Εάν μείνετε έγκυος, πρέπει να επισκεφτείτε τον γιατρό σας.

Το Kromea πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εφόσον χρειάζεται.

Σύμφωνα με μια μελέτη για την εγκυμοσύνη, δεν υπήρχε μεγαλύτερος κίνδυνος για συγγενείς δυσπλασίες όταν η μητέρα είχε λάβει adalimumab κατά την εγκυμοσύνη σε σύγκριση με τις μητέρες που έπασχαν από την ίδια νόσο και οι οποίες δεν έλαβαν adalimumab.

Το Kromea μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά την διάρκεια του θηλασμού.

Εάν λαμβάνετε Kromea κατά την εγκυμοσύνη σας, το μωρό σας μπορεί να διατρέχει μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης λοίμωξης. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τους γιατρούς του μωρού σας και άλλους επαγγελματίες υγείας σχετικά με τη χρήση Kromea κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας, πριν το μωρό σας λάβει κάποιο εμβόλιο (για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στην παράγραφο σχετικά με τον εμβολιασμό).

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Kromea μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητά σας για οδήγηση, ποδηλασία ή χειρισμού μηχανημάτων. Αίσθηση στροβιλισμού του δωματίου (ίλιγγος) και διαταραχές της όρασης μπορεί να προκύψουν μετά τη λήψη του Kromea.

Το Kromea περιέχει νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 0,8 ml δόσης, αυτό σημαίνει ότι

ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Kromea

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Το Kromea ενίεται κάτω από το δέρμα (υποδόρια χρήση). Οι ασθενείς στους οποίους απαιτείται δόση μικρότερη από τα 40 mg πρέπει να χρησιμοποιούν τη συσκευασία του Kromea φιαλίδιο 40 mg.

Οι συνιστώμενες δόσεις του Kromea για κάθε μία από τις εγκεκριμένες χρήσεις φαίνονται στον ακόλουθο πίνακα.

Ρευματοειδής αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα ή αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας		
Ηλικία ή σωματικό βάρος	Πόση ποσότητα και πόσο συχνά να λαμβάνεται;	Σχόλια
Ενήλικες	40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα	Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, η χορήγηση της μεθοτρεξάτης συνεχίζεται όσο χορηγείται το Kromea. Εάν ο γιατρός σας αποφασίσει ότι η χορήγηση της μεθοτρεξάτης είναι ακατάλληλη, τότε το Kromea μπορεί να χορηγηθεί μόνο του. Εάν πάσχετε από ρευματοειδή αρθρίτιδα και δε λαμβάνετε μεθοτρεξάτη μαζί με το Kromea, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας χορηγήσει 40 mg Kromea κάθε εβδομάδα ή 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα		
Ηλικία ή σωματικό βάρος	Πόση ποσότητα και πόσο συχνά να λαμβάνεται;	Σχόλια
Παιδιά, έφηβοι και ενήλικες ηλικίας από 2 ετών με βάρος 30 kg ή άνω	40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα	Δεν εφαρμόζεται
Παιδιά και έφηβοι ηλικίας από 2 ετών με βάρος από 10 kg έως λιγότερο από 30 kg	20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα	Δεν εφαρμόζεται

Αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα		
Ηλικία ή σωματικό βάρος	Πόση ποσότητα και πόσο συχνά να λαμβάνεται;	Σχόλια
Παιδιά, έφηβοι και ενήλικες ηλικίας από 6 ετών με βάρος 30 kg ή άνω	40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα	Δεν εφαρμόζεται
Παιδιά και έφηβοι ηλικίας από 6 ετών με βάρος από 15 kg έως λιγότερο από 30 kg	20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα	Δεν εφαρμόζεται

Ψωρίαση κατά πλάκας		
Ηλικία ή σωματικό βάρος	Πόση ποσότητα και πόσο συχνά να λαμβάνεται;	Σχόλια
Ενήλικες	Αρχική δόση 80 mg (ως δύο ενέσεις των 40 mg σε μία ημέρα), η οποία ακολουθείται από 40 mg χορηγούμενα κάθε δεύτερη εβδομάδα ξεκινώντας μια εβδομάδα μετά την αρχική δόση. Πρέπει να συνεχίσετε τις ενέσεις του Kromea για όσο χρόνο σας έχει υποδείξει ο γιατρός σας.	Εάν αυτή η δόση δεν έχει ικανοποιητική δράση, ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει τη δοσολογία σε 40 mg κάθε εβδομάδα ή 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.
Παιδιά και έφηβοι ηλικίας από 4 ετών έως 17 ετών με βάρος 30 kg ή άνω	Αρχική δόση 40 mg, ακολουθούμενη από 40 mg μια εβδομάδα μετά. Μετά, η συνήθης δόση είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα	Δεν εφαρμόζεται
Παιδιά και έφηβοι ηλικίας από 4 ετών έως 17 ετών με βάρος 15 kg έως λιγότερο από 30 kg	Αρχική δόση 20 mg, ακολουθούμενη από 20 mg μια εβδομάδα μετά. Μετά, η συνήθης δόση είναι 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.	Δεν εφαρμόζεται

Νόσος του Crohn		
Ηλικία ή σωματικό βάρος	Πόση ποσότητα και πόσο συχνά να λαμβάνεται;	Σχόλια
Παιδιά, έφηβοι και ενήλικες ηλικίας από 6 ετών με βάρος 40 kg ή άνω	Αρχική δόση 80 mg (ως δύο ενέσεις των 40 mg σε μία ημέρα) ακολουθούμενη από 40 mg δύο εβδομάδες μετά. Εάν απαιτείται ταχύτερη ανταπόκριση, ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει μία αρχική δόση των 160 mg (ως τέσσερις ενέσεις των 40 mg σε μία ημέρα ή ως δύο ενέσεις των 40 mg ημερησίως για δύο συνεχόμενες ημέρες), ακολουθούμενη από 80 mg (ως δύο ενέσεις των 40 mg σε μία ημέρα) δύο εβδομάδες μετά. Ακολουθώντας, η συνήθης δόση είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.	Εάν αυτή η δόση δεν έχει ικανοποιητική δράση, ο γιατρός σας είναι πιθανό να αυξήσει τη συχνότητα της δόσης σε 40 mg κάθε εβδομάδα ή 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας από 6 ετών έως 17 ετών με βάρος λιγότερο από 40 kg	Αρχική δόση 40 mg, ακολουθούμενη από 20 mg δύο εβδομάδες μετά. Εάν απαιτείται ταχύτερη ανταπόκριση, ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει μία αρχική δόση 80 mg (ως δύο ενέσεις των 40 mg σε μία ημέρα), ακολουθούμενη από 40 mg δύο εβδομάδες μετά. Ακολουθώντας, η συνήθης δόση είναι 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.	Εάν αυτή η δόση δεν έχει ικανοποιητική δράση, ο γιατρός σας είναι πιθανό να αυξήσει τη συχνότητα της δόσης σε 20 mg κάθε εβδομάδα.
--	---	--

Ελκώδης κολίτιδα		
Ηλικία ή σωματικό βάρος	Πόση ποσότητα και πόσο συχνά να λαμβάνεται;	Σχόλια
Ενήλικες	Αρχική δόση 160 mg (ως τέσσερις ενέσεις των 40 mg σε μία ημέρα ή δύο ενέσεις των 40 mg ημερησίως για δύο συνεχόμενες ημέρες), ακολουθούμενη από μία δόση των 80 mg (ως δύο ενέσεις των 40 mg σε μια ημέρα) δύο εβδομάδες μετά. Ακολουθώντας, η συνήθης δόση είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.	Εάν αυτή η δόση δεν έχει ικανοποιητική δράση, ο γιατρός σας είναι πιθανό να αυξήσει τη δοσολογία σε 40 mg κάθε εβδομάδα ή 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Μη-λοιμώδης ραγοειδίτιδα		
Ηλικία ή σωματικό βάρος	Πόση ποσότητα και πόσο συχνά να λαμβάνεται;	Σχόλια
Ενήλικες	Αρχική δόση 80 mg (ως δύο ενέσεις των 40 mg), ακολουθούμενη από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, αρχίζοντας μία εβδομάδα μετά την αρχική δόση. Πρέπει να συνεχίσετε τις ενέσεις Kromea για όσο διάστημα σας έχει υποδείξει ο γιατρός σας.	Τα κορτικοστεροειδή ή άλλα φάρμακα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να συνεχίζονται ενόσω χρησιμοποιείτε το Kromea. Το Kromea μπορεί επίσης να χορηγηθεί μόνο του.
Παιδιά και έφηβοι ηλικίας από 2 ετών με βάρος λιγότερο από 30 kg	20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα	Ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει μία αρχική δόση των 40 mg η οποία μπορεί να χορηγηθεί μία εβδομάδα πριν την έναρξη της συνήθους δόσης. Το Kromea συνιστάται για χρήση σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη.
Παιδιά και έφηβοι ηλικίας από 2 ετών με βάρος τουλάχιστον 30 kg	40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα	Ο γιατρός σας μπορεί επίσης να συνταγογραφήσει μία αρχική δόση των 80 mg η οποία μπορεί να χορηγηθεί μία εβδομάδα πριν την έναρξη της συνήθους δόσης. Το Kromea συνιστάται για χρήση σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη.

Τρόπος και οδός χορήγησης

Το Kromea χορηγείται με ένεση κάτω από το δέρμα (υποδόρια έγχυση).

Λεπτομερείς οδηγίες σχετικά με το πώς να ενέσετε το Kromea παρέχονται στην παράγραφο 7 «Οδηγίες Χρήσης».

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Kromea από την κανονική

Εάν κατά λάθος κάνετε την ένεση του Kromea πιο συχνά από ό,τι πρέπει, καλέστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας και εξηγήστε ότι πήρατε μεγαλύτερη δόση από την απαιτούμενη. Θα πρέπει να έχετε πάντοτε την εξωτερική συσκευασία του φαρμάκου μαζί σας, ακόμη και όταν είναι άδεια.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Kromea

Εάν ξεχάσετε να κάνετε την ένεση, θα πρέπει να κάνετε την ένεση για την επόμενη δόση του Kromea αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Κατόπιν θα συνεχίσετε την επόμενη δόση την ημέρα που είχε αρχικά προγραμματισθεί, εάν δεν είχατε ξεχάσει τη δόση.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Kromea

Η απόφαση να σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Kromea θα πρέπει να συζητηθεί με τον γιατρό σας. Τα συμπτώματά σας μπορεί να επανέλθουν μετά την διακοπή της θεραπείας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες έως μέτριες. Όμως κάποιες μπορεί να είναι σοβαρές και να απαιτούν θεραπεία. Ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν μέσα σε διάστημα 4 μηνών ή περισσότερο μετά την τελευταία ένεση του Kromeγa.

Αναζητήστε επειγόντως ιατρική βοήθεια, εάν παρατηρήσετε κάποιο από τα ακόλουθα σημεία αλλεργικής αντίδρασης ή καρδιακής ανεπάρκειας:

- σοβαρό εξάνθημα, κνίδωση,
- οίδημα προσώπου, χεριών, ποδιών,
- αναπνευστικό πρόβλημα, δυσκολία κατάποσης,
- δυσκολία αναπνοής κατά την άσκηση ή κατά την κατάκλιση ή οίδημα στα πόδια.

Ενημερώστε τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν, εάν παρατηρήσετε κάποιο από τα ακόλουθα:

- σημεία και συμπτώματα λοίμωξης, όπως πυρετός, αίσθημα ασθένειας, πληγές, οδοντικά προβλήματα, αίσθηση καύσου κατά την ούρηση, αίσθημα αδυναμίας ή κόπωσης ή βήχας,
- συμπτώματα νευρολογικών προβλημάτων όπως μυρμηκίαση, μούδιασμα, διπλωπία ή αδυναμία χεριών ή ποδιών,
- σημεία καρκίνου του δέρματος όπως τοπικό πρήξιμο, ή ανοιχτό έλκος το οποίο δε θεραπεύεται,
- σημεία και συμπτώματα ύποπτα για αιματολογικές διαταραχές, όπως παρατεταμένος πυρετός, μώλωπες, αιμορραγία, ωχρότητα.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, έχουν παρατηρηθεί με το adalimumab:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους)

- αντιδράσεις της θέσης ένεσης (που συμπεριλαμβάνουν άλγος, οίδημα, ερυθρότητα ή κνησμό),
- λοιμώξεις αναπνευστικού συστήματος (συμπεριλαμβάνονται κρυολόγημα, καταρροή, ιγμορίτιδα, πνευμονία),
- πονοκέφαλος,
- πόνος στην κοιλιά,
- ναυτία και έμετος,
- εξάνθημα,
- πόνος στους μύες.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους)

- σοβαρές λοιμώξεις (συμπεριλαμβάνεται σηψαιμία και γρίπη),
- εντερικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβάνεται γαστρεντερίτιδα)
- λοιμώξεις του δέρματος (συμπεριλαμβάνονται κυτταρίτιδα και έρπης),
- λοιμώξεις του αυτιού,
- λοιμώξεις του στόματος (συμπεριλαμβάνονται λοιμώξεις των δοντιών και έρπης),
- λοιμώξεις του αναπαραγωγικού συστήματος,
- λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος,
- μυκητιασικές λοιμώξεις,
- λοιμώξεις των αρθρώσεων,
- καλοήθεις όγκοι,
- καρκίνος δέρματος,

- αλλεργικές αντιδράσεις (συμπεριλαμβάνεται εποχική αλλεργία),
- αφυδάτωση,
- αλλαγές της διάθεσης (συμπεριλαμβάνεται κατάθλιψη),
- άγχος,
- δυσκολίες στον ύπνο,
- διαταραχές της αίσθησης όπως μυρμήγκιασμα, αίσθημα τσιμπήματος ή μούδιασμα,
- ημικρανία,
- συμπτώματα συμπίεσης της νευρικής ρίζας (συμπεριλαμβάνεται πόνος χαμηλά στη μέση και πόνος στο πόδι),
- διαταραχές όρασης,
- φλεγμονή του οφθαλμού,
- φλεγμονή των βλεφάρων και πρήξιμο του ματιού,
- ίλιγγος (αίσθηση ότι γυρίζει το δωμάτιο),
- αίσθημα γρήγορου καρδιακού παλμού,
- υψηλή αρτηριακή πίεση,
- κοκκίνισμα,
- αιμάτωμα (συμπαγές οίδημα με θρόμβο αίματος),
- βήχας,
- άσθμα,
- διακοπή της αναπνοής,
- γαστρεντερική αιμορραγία,
- δυσπεψία (φούσκωμα, καούρα),
- παλινδρόμηση,
- σύνδρομο ξηρότητας (συμπεριλαμβάνονται ξηρότητα στα μάτια και ξηροστομία),
- κνησμός,
- εξάνθημα με φαγούρα,
- μώλωπες,
- φλεγμονή του δέρματος (όπως έκζεμα),
- σπάσιμο των νυχιών του χεριού και του ποδιού,
- αυξημένη εφίδρωση,
- απώλεια μαλλιών,
- νέα εκδήλωση ή επιδείνωση των συμπτωμάτων ψωρίασης,
- μυϊκοί σπασμοί,
- αιματουρία,
- προβλήματα στους νεφρούς,
- πόνος στο στήθος,
- οίδημα (συσσώρευση υγρού στο σώμα που προκαλεί πρήξιμο στον προσβεβλημένο ιστό),
- πυρετός,
- μείωση των αιμοπεταλίων του αίματος που αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας ή εμφάνισης μολώπων,
- καθυστερημένη επούλωση.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους)

- ασυνήθεις λοιμώξεις (συμπεριλαμβάνονται φυματίωση και άλλες λοιμώξεις) που προκύπτουν όταν η αντίσταση στη νόσο είναι μειωμένη,
- νευρολογικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβάνεται η ιογενής μηνιγγίτιδα),
- λοιμώξεις του οφθαλμού,
- βακτηριακές λοιμώξεις,
- εκκολπωματίτιδα (φλεγμονή και λοίμωξη του παχέος εντέρου),
- καρκίνος, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου που επηρεάζει το λεμφικό σύστημα (λέμφωμα) και του μελανώματος (μία μορφή καρκίνου του δέρματος),

- διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος που μπορεί να επηρεάσουν τους πνεύμονες, το δέρμα και τους λεμφαδένες (συνηθέστερα ως μία κατάσταση που ονομάζεται σαρκοείδωση),
- αγγειίτιδα (φλεγμονή αιμοφόρων αγγείων),
- τρόμος,
- νευροπάθεια (βλάβη των νεύρων),
- εγκεφαλικό επεισόδιο,
- διπλωπία,
- απώλεια ακοής, βουητό,
- αίσθημα ανώμαλου καρδιακού ρυθμού όπως παράλειψη καρδιακών παλμών,
- καρδιολογικά προβλήματα που μπορεί να προκαλέσουν διακοπή της αναπνοής ή πρήξιμο των αστραγάλων,
- καρδιακή προσβολή,
- ένα σάκο στο τοίχωμα μιας μεγάλης αρτηρίας, φλεγμονή και θρόμβωση μίας φλέβας, απόφραξη ενός αιμοφόρου αγγείου,
- πνευμονικές νόσοι που προκαλούν διακοπή της αναπνοής (συμπεριλαμβάνεται φλεγμονή),
- πνευμονική εμβολή (απόφραξη μίας αρτηρίας των πνευμόνων),
- υπεζωκοτική συλλογή (μη φυσιολογική συλλογή υγρού στη περιοχή των πλευρών),
- φλεγμονή του παγκρέατος που προκαλεί σοβαρό πόνο στην κοιλιά και την πλάτη,
- δυσκολία στην κατάποση,
- οίδημα προσώπου (πρήξιμο),
- φλεγμονή της χοληδόχου κύστης, πέτρες στη χολή,
- λιπώδες ήπαρ (συσσώρευση λίπους στα ηπατικά κύτταρα),
- νυκτερινοί ιδρώτες,
- ουλή,
- μη φυσιολογική μυϊκή κατάπτωση,
- συστηματικός ερυθματώδης λύκος (μία διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος συμπεριλαμβανομένων φλεγμονών του δέρματος, της καρδιάς, του πνεύμονα, των αρθρώσεων και άλλων οργανικών συστημάτων),
- διαταραχές του ύπνου,
- ανικανότητα,
- φλεγμονές.

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους)

- λευχαιμία (καρκίνος που επηρεάζει το αίμα και το μυελό των οστών),
- σοβαρή αλλεργική αντίδραση με καταπληξία,
- σκλήρυνση κατά πλάκας,
- νευρολογικές διαταραχές (όπως φλεγμονή του οπτικού νεύρου του οφθαλμού, και σύνδρομο Guillain- Barré, μία κατάσταση που μπορεί να προκαλέσει μυϊκή αδυναμία, μη φυσιολογικές αισθήσεις), μυρμηκίαση στους βραχίονες και στο άνω μέρος του σώματος,
- καρδιακή ανακοπή,
- πνευμονική ίνωση (ουλές στον πνεύμονα),
- διάτρηση του εντέρου (τρύπα στο τοίχωμα του εντέρου),
- ηπατίτιδα (φλεγμονή του ήπατος),
- επανενεργοποίηση της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β,
- αυτοάνοση ηπατίτιδα (φλεγμονή του ήπατος που προκαλείται από το ανοσοποιητικό σύστημα),
- δερματική αγγειίτιδα (φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων του δέρματος),
- σύνδρομο Stevens-Johnson (απειλητική για τη ζωή αντίδραση με συμπτώματα που προσομοιάζουν με της γρίπης και κυψελώδες εξάνθημα),
- οίδημα προσώπου (πρήξιμο) που σχετίζεται με αλλεργικές αντιδράσεις,
- πολύμορφο ερύθημα (φλεγμονώδες εξάνθημα δέρματος),
- σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο,

- αγγειοοίδημα (τοπικό πρήξιμο δέρματος),
- λειχηνοειδής αντίδραση δέρματος (κνησμώνδες ερυθρό-μωβ εξάνθημα στο δέρμα).

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- ηπατοσπληνικό λέμφωμα εκ Τ-κυττάρων (ένα σπάνιο είδος καρκίνου του αίματος που συχνά είναι θανατηφόρο),
- καρκίνωμα εκ κυττάρων Merkel (τύπος καρκίνου του δέρματος),
- ηπατική ανεπάρκεια,
- επιδείνωση μίας κατάστασης η οποία ονομάζεται δερματομυοσίτιδα (εμφανίζεται ως δερματικό εξάνθημα συνοδευόμενο από μυϊκή αδυναμία).

Κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν με το adalimumab μπορεί να μην έχουν συμπτώματα και μπορεί να ανακαλυφθούν μόνο με εξετάσεις αίματος. Αυτές συμπεριλαμβάνουν:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους)

- χαμηλές τιμές των λευκοκυττάρων,
- χαμηλές τιμές των ερυθροκυττάρων,
- αυξημένα λιπίδια αίματος,
- αυξημένα ηπατικά ένζυμα.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους)

- υψηλές τιμές των λευκοκυττάρων,
- χαμηλές τιμές των αιμοπεταλίων του αίματος
- αυξημένο ουρικό οξύ αίματος,
- μη φυσιολογικές τιμές νατρίου του αίματος,
- χαμηλές τιμές ασβεστίου αίματος,
- χαμηλές τιμές φωσφόρου του αίματος,
- υψηλό σάκχαρο αίματος,
- υψηλές τιμές αίματος της γαλακτικής αφυδρογονάσης,
- παρουσία αυτοαντισωμάτων στο αίμα.
- χαμηλό κάλιο αίματος

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους)

- υψηλή μέτρηση χολερυθρίνης (ηπατικές δοκιμασίες αίματος)

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους)

- χαμηλές τιμές των λευκοκυττάρων, των ερυθροκυττάρων και των αιμοπεταλίων του αίματος.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών, μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Kromea

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση/στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Εναλλακτικές Συνθήκες Φύλαξης:

Όταν απαιτείται (για παράδειγμα, όταν ταξιδεύετε), η κάθε προγεμισμένη σύριγγα Kromea μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου (μέχρι 25°C) για μέγιστο χρονικό διάστημα έως 14 ημέρες - βεβαιωθείτε ότι η σύριγγα είναι προστατευμένη από το φως.

Αφού βγει από το ψυγείο με σκοπό να φυλαχθεί σε θερμοκρασία δωματίου, η προγεμισμένη σύριγγά σας **πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 14 ημερών ή να απορριφθεί**, έστω και αν αργότερα ξανατοποθετηθεί στο ψυγείο.

Θα πρέπει να καταγράφετε την ημερομηνία κατά την οποία η σύριγγα βγήκε για πρώτη φορά από το ψυγείο, καθώς και την ημερομηνία μετά από την οποία η σύριγγα θα πρέπει να απορριφθεί.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Kromea

- Η δραστική ουσία είναι το adalimumab. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 40 mg adalimumab σε διάλυμα των 0,8 ml.
- Τα άλλα συστατικά είναι διυδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο, φωσφορικό διυδρικό δινάτριο, μαννιτόλη, νάτριο χλωριούχο, κιτρικό οξύ μονοϋδρικό, νάτριο κιτρικό, πολυσορβικό 80, νατρίου υδροξειδίου και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Kromea και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Kromea 40 mg ενέσιμο διάλυμα (για ένεση) σε προγεμισμένη σύριγγα διατίθεται ως στείρο διαυγές, άχρωμο διάλυμα των 0,8 ml του adalimumab 40 mg.

Η προγεμισμένη σύριγγα Kromea διατίθεται ως μία γυάλινη σύριγγα με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας και κάλυμμα για να μην γλυστρούν τα δάκτυλα. Κάθε συσκευασία περιέχει 2 ή 6 προγεμισμένες σύριγγες και 2 ή 6 επιθέματα αλκοόλης, αντίστοιχα.

Το Kromea διατίθεται σε φιαλίδιο, σε προγεμισμένη σύριγγα και σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας.

Κάτοχος Αδειας Κυκλοφορίας

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

Γερμανία

Παρασκευαστής

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
Αυστρία

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Ιταλία.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

7. Οδηγίες χρήσης

Βεβαιωθείτε ότι διαβάσατε, κατανοήσατε και ακολουθήστε αυτές τις Οδηγίες Χρήσης πριν από την ένεση του Kromea. Ο επαγγελματίας υγείας σας πρέπει να σας δείξει πώς να προετοιμάσετε και να πραγματοποιήσετε την ένεση του Kromea κατάλληλα με τη χρήση της προγεμισμένης σύριγγας πριν την χρησιμοποιήσετε για πρώτη φορά. Επικοινωνήστε με τον επαγγελματία υγείας σας εάν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

7. Οδηγίες Χρήσης

Kromeya[®]

Προγεμισμένη σύριγγα
μίας χρήσης (adalimumab)
για υποδόρια ένεση
40mg



Σημείωση: οι εικόνες προορίζονται για επεξηγηματικούς λόγους μόνο

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρες τις παρούσες οδηγίες πριν χρησιμοποιήσετε το Kromeya προγεμισμένη σύριγγα.

Σημαντικές Πληροφορίες

- Χρησιμοποιήστε το Kromeya προγεμισμένη σύριγγα μόνο εάν ο επαγγελματίας υγείας σας σας έχει εκπαιδεύσει σχετικά με το πώς να χρησιμοποιήσετε σωστά την προγεμισμένη σύριγγα.
- Το Kromeya είναι μία προγεμισμένη σύριγγα για μία μόνο χρήση.
- Το Kromeya προγεμισμένη σύριγγα έχει ένα διάφανο προστατευτικό βελόνας που καλύπτει τη βελόνα μετά την ολοκλήρωση της ένεσης.
- Δεν επιτρέπεται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών να πραγματοποιούν μόνο τους την ένεση και η ένεση πρέπει να πραγματοποιείται από έναν εκπαιδευμένο ενήλικα.
- Φυλάσσετε το Kromeya προγεμισμένη σύριγγα και το δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.
- Μην ανακινείτε. Η ανακίνηση μπορεί να προκαλέσει ζημιά στην προγεμισμένη σύριγγα και στο φάρμακο.
- Μην χρησιμοποιήσετε το Kromeya προγεμισμένη σύριγγα εάν το υγρό φαίνεται θολό ή αποχρωματισμένο, ή εσωτερικά έχει σωματίδια ή νιφάδες. Το υγρό πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο.
- Μην προσπαθήσετε να ενεργοποιήσετε το διάφανο προστατευτικό της βελόνας πριν την ένεση.
- Μην τοποθετήσετε τα δάκτυλά σας στο άνοιγμα του διάφανου προστατευτικού της βελόνας.
- Μην χρησιμοποιήσετε μία προγεμισμένη σύριγγα του Kromeya που έχει καταψυχθεί ή αφεθεί σε άμεσο ηλιακό φως.
- Μην χρησιμοποιήσετε το Kromeya προγεμισμένη σύριγγα εάν έχει πέσει ή καταστραφεί, καθώς η προγεμισμένη σύριγγα ενδέχεται να είναι σπασμένη ακόμα και εάν δεν μπορείτε να δείτε το σπάσιμο.

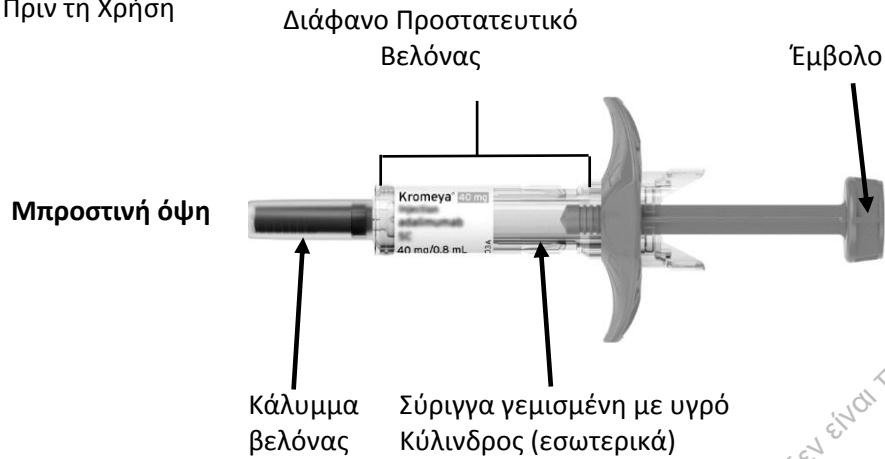
Αντ' αυτού χρησιμοποιήστε μία νέα προγεμισμένη σύριγγα.

Πληροφορίες Φύλαξης

- Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί της για να προστατεύεται από το φως.
- Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα σε ψυγείο μεταξύ 2°C έως 8°C.
- Εάν απαιτείται, για παράδειγμα όταν ταξιδεύετε, η κάθε προγεμισμένη σύριγγα μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου για έως και 14 ημέρες.

Εξοικειωθείτε με το Kromea Προγεμισμένη Σύριγγα

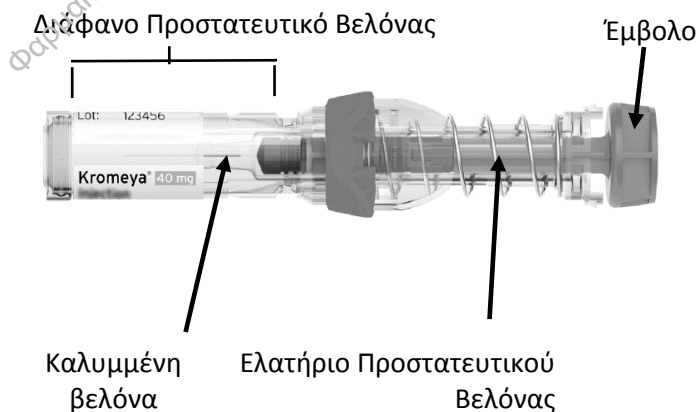
Πριν τη Χρήση



Πίσω όψη



Μετά τη Χρήση



Βήμα 1 Προετοιμαστείτε για την ένεσή σας

Κάθε κουτί Kromea προγεμισμένη σύριγγα διατίθεται με δυο ή έξι σύριγγες.

1.1 Ετοιμάστε μία καθαρή επίπεδη επιφάνεια, όπως ένα τραπέζι ή έναν πάγκο εργασίας, σε έναν καλά φωτισμένο χώρο.

1.2 Θα χρειαστείτε επίσης (Εικόνα Α):

- ένα επίθεμα αλκοόλης (περιλαμβάνεται στο κουτί)
- ένα κομμάτι βαμβάκι ή γάζα, και
- ένα δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.

Ανοίξτε το δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων ώστε να είναι έτοιμο προς χρήση.



Εικόνα Α

1.3 Βγάλτε το κουτί από το ψυγείο (Εικόνα Β).

1.4 Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης στο πλάι του κουτιού (Εικόνα Β).

Προειδοποίηση: Μην χρησιμοποιήσετε εάν η ημερομηνία λήξης έχει παρέλθει.



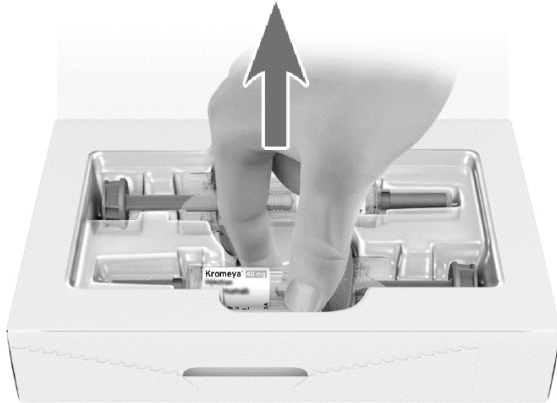
Εικόνα Β

1.5 Προσοχή: Μην πιάνετε την σύριγγα από το έμβολο ή από το κάλυμμα της βελόνας. Εάν το κάνετε αυτό, μπορεί να προκληθεί ζημιά στην σύριγγα ή να ενεργοποιηθεί το διάφανο προστατευτικό της βελόνας.

Βγάλετε μία σύριγγα από το εξωτερικό κουτί:

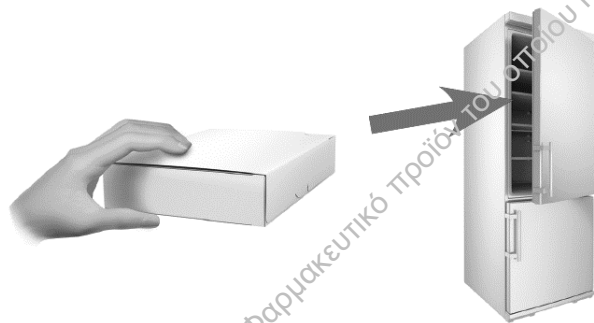
- τοποθετήστε δυο δάκτυλα στο μέσο του διαφανούς προστατευτικού της βελόνας
- τραβήξτε την σύριγγα ευθεία προς τα πάνω και έξω από τη συσκευασία (Εικόνα C).

Τοποθετήστε την σε μία καθαρή επίπεδη επιφάνεια.



Εικόνα C

1.6 Τοποθετήστε την εναπομένονσα σύριγγα στο εξωτερικό κουτί της και πίσω στο ψυγείο (Εικόνα D). Ανατρέξτε στις Πληροφορίες Φύλαξης για το πώς να φυλάσσετε την αχρησιμοποίητη σύριγγά σας.



Εικόνα D

1.7 Αφήστε την σύριγγα σε θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά ώστε το φάρμακο να ζεσταθεί. Η ένεση κρύου φαρμάκου μπορεί να είναι επώδυνη (Εικόνα E).



Εικόνα E

Προειδοποίηση: Μην θερμαίνετε την σύριγγα με οποιονδήποτε άλλο τρόπο, όπως σε φούρνο μικροκυμάτων, σε ζεστό νερό, ή σε άμεσο ηλιακό φως.

Προειδοποίηση: Μην απομακρύνετε το κάλυμμα της βελόνας ενόσω η σύριγγα έχει αφεθεί να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου.

Βήμα 2 Πλύντε τα χέρια σας

2.1 Πλύντε καλά τα χέρια σας με σαπούνι και νερό (Εικόνα F) και στεγνώστε τα.

Προειδοποίηση: Τα γάντια δεν θα αντικαταστήσουν την ανάγκη για πλύσιμο των χεριών.

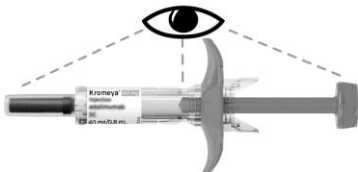


Εικόνα F

Βήμα 3 Ελέγξτε την Σύριγγα

3.1 Ελέγξτε την σύριγγα ώστε να διασφαλίσετε ότι:

- Η σύριγγα, το διάφανο προστατευτικό της βελόνας, και το κάλυμμα της βελόνας δεν είναι ραγισμένα ή έχουν υποστεί ζημιά (Εικόνα G).



Εικόνα G

- Το κάλυμμα της βελόνας είναι προσαρτημένο με ασφάλεια (Εικόνα Η).



Εικόνα Η

- Το ελατήριο του προστατευτικού της βελόνας δεν είναι επιμηκυμένο (Εικόνα Ι).



Εικόνα Ι

Προειδοποίηση: Μην χρησιμοποιήσετε την σύριγγα εάν εμφανίζει οποιαδήποτε σημεία φθοράς.

Εάν εμφανίζει, πετάξτε την σύριγγα σε ένα δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων και επικοινωνήστε με τον επαγγελματία υγείας σας ή τον φαρμακοποιό σας.

3.2 Ελέγξτε το υγρό ώστε να διασφαλίσετε ότι:

- Το υγρό είναι διαυγές, άχρωμο και ελεύθερο σωματιδίων (Εικόνα J).

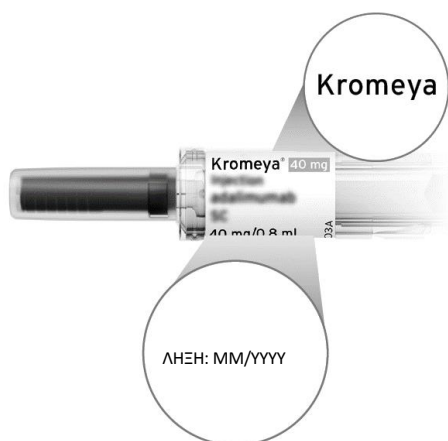
Προειδοποίηση: Μην χρησιμοποιήσετε την σύριγγα εάν το υγρό περιέχει σωματίδια, ή είναι θολό ή εάν είναι χρωματισμένο ή έχει νιφάδες εσωτερικά.



Εικόνα J

3.3 Ελέγξτε την ετικέτα ώστε να διασφαλίσετε ότι:

- Η ονομασία πάνω στην σύριγγα γράφει Kromea (Εικόνα K).
- Η ημερομηνία λήξης της σύριγγας δεν έχει παρέλθει (Εικόνα K).



Εικόνα Κ

Προειδοποίηση: Μην χρησιμοποιήσετε την σύριγγα εάν:

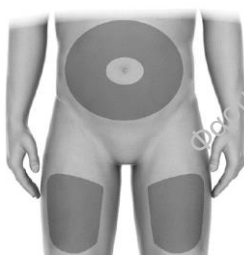
- Η ονομασία πάνω στην σύριγγα δεν είναι Kromea.
- Η ημερομηνία λήξης της σύριγγας έχει παρέλθει.

Εάν αυτό συμβεί, πετάξτε την σύριγγα σε ένα δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων και επικοινωνήστε με τον επαγγελματία υγείας σας ή τον φαρμακοποιό σας.

Βήμα 4 Επιλέξτε τη Θέση Ένεσης

4.1 Επιλέξτε μία θέση ένεσης (Εικόνα L):

- Στο άνω μέρος των μηρών.
- Στην περιοχή της κοιλιάς (πραγματοποιήστε την ένεση τουλάχιστον 5 εκατοστά από τον αφαλό).



Εικόνα L

4.2 Επιλέξτε μία διαφορετική θέση κάθε φορά (τουλάχιστον 2,5 εκατοστά από την προηγούμενη θέση ένεσης) ώστε να μειωθεί η ερυθρότητα, ο ερεθισμός ή άλλα δερματικά προβλήματα.

Προειδοποίηση: Μην πραγματοποιήσετε την ένεση σε περιοχή με πληγές (ευαίσθητη), με μώλωπες, ερυθρότητα, σκληρή, με ουλές ή σε περιοχές που έχετε ραγάδες.

Προειδοποίηση: Εάν έχετε ψωρίαση, μην πραγματοποιήσετε την ένεση σε οποιοσδήποτε περιοχές με βλάβες ή ερυθρότητα, παχύνσεις, διόγκωση ή φολιδώδεις βλάβες.

Βήμα 5

Καθαρίστε τη Θέση Ένεσης

5.1 Σκουπίστε το δέρμα σας στη θέση ένεσης με ένα επίθεμα αλκοόλης για να το καθαρίσετε. (Εικόνα Μ)

Προειδοποίηση: Μην φυσάτε πάνω στη θέση ένεσης ή την αγγίζετε μετά τον καθαρισμό.



Εικόνα Μ

Βήμα 6

Πραγματοποιήστε την Ένεσή σας

6.1 Αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνας

- Πάντοτε να κρατάτε την σύριγγα από το διάφανο προστατευτικό της βελόνας.
- Κρατήστε την σύριγγα με φορά προς τα πάνω και τραβήξτε ευθεία προς τα έξω το κάλυμμα της βελόνας (Εικόνα Ν).



Εικόνα Ν

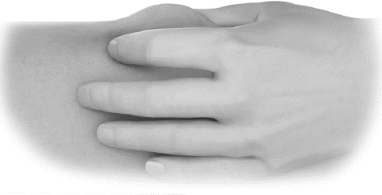
Ενδέχεται να δείτε σταγόνες υγρού στο άκρο της βελόνας.

- Πετάξτε το κάλυμμα της βελόνας.

Προειδοποίηση: Μην αγγίζετε τη βελόνα.

6.2 Ανυψώστε το δέρμα

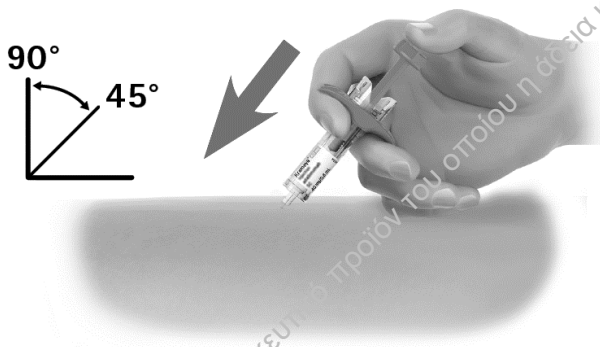
- Κρατήστε την σύριγγα όπως ένα μολύβι.
- Με το άλλο σας χέρι ανυψώστε απαλά το δέρμα (χωρίς να το πιέξετε) για να αποφύγετε την ένεση σε μυ (Εικόνα O).



Εικόνα O

6.3 Εισάγετε τη βελόνα

- Με μία γρήγορη, κοφτή κίνηση, σπρώξτε ολόκληρη τη βελόνα στο δέρμα σε μία γωνία μεταξύ 45° και 90° (Εικόνα P).



Εικόνα P

- Μετά την είσοδο της βελόνας, ελευθερώστε το δέρμα που ανυψώσατε.

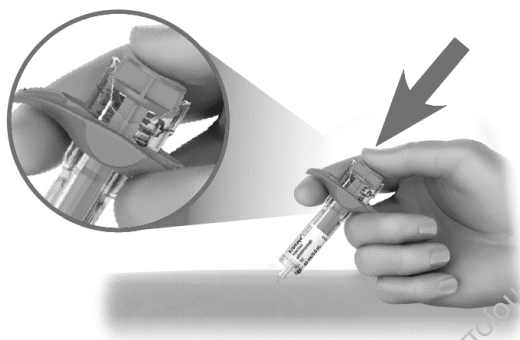
6.4 Πραγματοποιήστε την ένεση

- Χρησιμοποιήστε τον αντίχειρά σας για να πιέσετε απαλά το έμβολο μέχρι κάτω (Εικόνα Q).



Εικόνα Q

- Δώστε στο έμβολο ένα τελικό σπρώξιμο για να διασφαλίσετε ότι ολόκληρη η δόση έχει ενεθεί (Εικόνα R).
- Κρατήστε σταθερά την σύριγγα χωρίς να την κινείτε, στην ίδια γωνία (Εικόνα R).

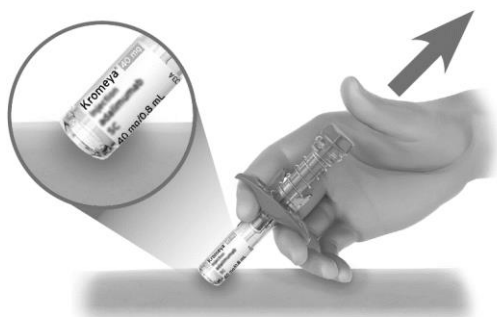


Εικόνα R

Μην απομακρύνετε τη βελόνα από το δέρμα όταν το έμβολο φτάσει στο τέρμα.

Απελευθερώστε αργά προς τα πάνω τον αντίχειρά σας.

Αυτό θα επιτρέψει στη βελόνα να κινηθεί προς τα πάνω εντός του διάφανου προστατευτικού της βελόνας και να καλύψει ολόκληρη τη βελόνα (Εικόνα S).



Εικόνα S

Προειδοποίηση: Επικοινωνήστε με τον επαγγελματία υγείας σας ή τον φαρμακοποιό σας εάν:

- Δεν ενέσατε ολόκληρη τη δόση ή
- Το διάφανο προστατευτικό της βελόνας δεν ενεργοποιήθηκε μετά την ένεση.

Προειδοποίηση: Μην επαναχρησιμοποιήσετε τη σύριγγα σε περίπτωση μερικής ένεσης.

Μην προσπαθήσετε να καλύψετε πάλι τη βελόνα καθώς μπορεί να οδηγήσει σε τραυματισμό από τη βελόνα.

6.5 Εάν υπάρχει αίμα ή υγρό στη θέση ένεσης, πιέστε απαλά το δέρμα με ένα κομμάτι βαμβάκι ή με μία γάζα (Εικόνα T).



Εικόνα T

Βήμα 7

Πετάξτε την Σύριγγά σας

7.1 Πετάξτε την χρησιμοποιημένη σας σύριγγα σε ένα δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων αμέσως μετά την χρήση (Εικόνα U).



Εικόνα U

Προειδοποίηση: Φυλάσσετε το δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων σε μέρη που δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Προειδοποίηση: Μην πετάτε την σύριγγα στα οικιακά σας απορρίμματα.

Εάν δεν έχετε δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων, θα μπορούσατε να χρησιμοποιήσετε ένα δοχείο οικιακής χρήσης που:

- Είναι φτιαγμένο από πλαστικό βαρέως τύπου,
- Μπορεί να κλείνει με ένα στεγανό, ανθεκτικό σε διάτρηση καπάκι, το οποίο θα εμποδίζει τα αιχμηρά αντικείμενα να εξέρχονται,
- Είναι σε όρθια θέση και σταθερό κατά τη χρήση,
- Δεν στάζει και
- Έχει κατάλληλη σήμανση ώστε να προειδοποιεί για επικίνδυνα απόβλητα εντός του δοχείου.

7.2 Όταν το δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων είναι σχεδόν γεμάτο, θα χρειαστεί να ακολουθήσετε τις τοπικές ισχύουσες σχετικές διατάξεις για τον σωστό τρόπο απόρριψης του δοχείου απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.

Μην ανακυκλώνετε το χρησιμοποιημένο δοχείο σας απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.

Βήμα 8

Καταγράψτε την Ένεσή σας

8.1 Για να σας βοηθήσει να θυμάστε πότε και πού πρέπει να πραγματοποιηθεί η επόμενη σας ένεση, πρέπει να κρατάτε ένα αρχείο με τις ημερομηνίες και τις θέσεις ένεσης που χρησιμοποιήθηκαν για τις ενέσεις σας (Εικόνα V).



Εικόνα V

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Kromea 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας adalimumab

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Ο γιατρός σας θα σας δώσει μια κάρτα υπενθύμισης ασθενούς, η οποία περιέχει σημαντικές πληροφορίες για την ασφάλεια του φαρμάκου τις οποίες θα πρέπει να γνωρίζετε πριν λάβετε Kromea καθώς και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Kromea. Έχετε μαζί σας αυτήν την κάρτα υπενθύμισης ασθενούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες μετά την τελευταία ένεσή σας (ή του παιδιού σας) με Kromea.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, παρακαλείσθε να ρωτήσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης (βλέπε παράγραφο 4).

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Kromea και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Kromea
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Kromea
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Kromea
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες
7. Οδηγίες χρήσης

1. Τι είναι το Kromea και ποια είναι η χρήση του

Το Kromea περιέχει τη δραστική ουσία adalimumab, ένα φάρμακο που δρα στο ανοσοποιητικό σύστημα (άμυνα) του σώματός σας.

Το Kromea προορίζεται για τη θεραπεία των ακόλουθων φλεγμονωδών νοσημάτων:

- ρευματοειδής αρθρίτιδα,
- πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα,
- αρθρίτιδα σχετιζόμενης με ενθεσίτιδα,
- αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα,
- αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας,
- ψωριασική αρθρίτιδα,
- ψωρίαση,
- νόσος του Crohn,
- ελκώδης κολίτιδα και
- μη-λοιμώδης ραγοειδίτιδα.

Το δραστικό συστατικό του Kromea, το adalimumab, είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα. Τα μονοκλωνικά αντισώματα είναι πρωτεΐνες που προσδένονται σε ένα συγκεκριμένο στόχο στο σώμα.

Το adalimumab έχει ως στόχο του μια άλλη πρωτεΐνη που ονομάζεται παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNFα), η οποία βρίσκεται σε αυξημένα επίπεδα στις φλεγμονώδεις ασθένειες που αναφέρονται παραπάνω. Με την πρόσδεση στο TNFα, το Kromea εμποδίζει τη δράση της και ελαττώνει την φλεγμονή σε αυτές τις ασθένειες.

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μια φλεγμονώδης νόσος των αρθρώσεων.

Το Kromea χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας στους ενήλικες. Εάν υποφέρετε από μετρίως έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, μπορεί αρχικά να σας χορηγηθούν άλλα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα, όπως η μεθοτρεξάτη. Εάν αυτά τα φάρμακα δεν δράσουν ικανοποιητικά, θα σας χορηγηθεί το Kromea για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Το Kromea μπορεί επίσης να χορηγηθεί για τη θεραπεία της σοβαρής, ενεργού και εξελισσόμενης ρευματοειδούς αρθρίτιδας χωρίς να έχει προηγηθεί θεραπεία με μεθοτρεξάτη.

Το Kromea μπορεί να επιβραδύνει τις βλάβες στο χόνδρο και στα οστά των αρθρώσεών σας που προκαλούνται από τη νόσο και βελτιώνει τη λειτουργικότητα.

Συνήθως το Kromea χορηγείται με μεθοτρεξάτη. Εάν ο γιατρός σας θεωρήσει ότι η χορήγηση της μεθοτρεξάτης είναι ακατάλληλη, τότε το Kromea μπορεί να χορηγηθεί μόνο του.

Πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα και αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα

Η πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα και η αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα είναι φλεγμονώδη νοσήματα των αρθρώσεων που συνήθως πρωτοεμφανίζονται στην παιδική ηλικία.

Το Kromea χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πολυαρθρικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 2 έως 17 ετών και της αρθρίτιδας σχετιζόμενης με ενθεσίτιδα σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 6 έως 17 ετών. Οι ασθενείς μπορεί να λάβουν πρώτα άλλα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα όπως μεθοτρεξάτη. Εάν αυτά τα φάρμακα δεν δράσουν αρκετά καλά, θα χορηγηθεί στους ασθενείς το Kromea για τη θεραπεία της πολυαρθρικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας τους ή της αρθρίτιδας σχετιζόμενης με ενθεσίτιδα.

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας

Η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και η αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας είναι φλεγμονώδεις νόσοι της σπονδυλικής στήλης.

Το Kromea χρησιμοποιείται σε ενήλικες για τη θεραπεία αυτών των καταστάσεων. Εάν πάσχετε από αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα ή αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας, θα σας χορηγηθούν αρχικά άλλα φάρμακα. Εάν αυτά τα φάρμακα δεν δράσουν αρκετά καλά, θα σας χορηγηθεί το Kromea ώστε να μειωθούν τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου σας.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Η ψωριασική αρθρίτιδα είναι μια φλεγμονώδης νόσος των αρθρώσεων που συνδέεται με ψωρίαση.

Το Kromea χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας στους ενήλικες. Το Kromea μπορεί να επιβραδύνει τις βλάβες στο χόνδρο και στα οστά των αρθρώσεων σας που προκαλούνται από τη νόσο και βελτιώνει τη λειτουργικότητα.

Ψωρίαση κατά πλάκας σε ενήλικες και παιδιά

Η ψωρίαση κατά πλάκας είναι μια φλεγμονώδης δερματοπάθεια που προκαλεί ερυθρές, φολιδωτές, λεπιδώδεις πλάκες δέρματος που καλύπτονται από αργυρόχρωα λέπια. Η ψωρίαση κατά πλάκας μπορεί επίσης να προσβάλει τα νύχια, προκαλώντας απώλεια του νυχιού, πάχυνση και αποκόλληση από την κοίτη του νυχιού, το οποίο μπορεί να είναι επώδυνο. Η ψωρίαση πιστεύεται ότι προκαλείται από ένα πρόβλημα στο ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού, που οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή επιδερμικών κυττάρων.

Το Kromea χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας στους ενήλικες. Το Kromea χρησιμοποιείται και για τη θεραπεία της σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 4 έως 17 ετών στους οποίους τα φάρμακα που εφαρμόζονται στο δέρμα και η φωτοθεραπεία με υπεριώδεις ακτίνες είτε δεν λειτούργησαν πολύ καλά ή δεν ήταν κατάλληλες.

Νόσος του Crohn σε ενήλικες και παιδιά

Η νόσος του Crohn είναι μια φλεγμονώδης νόσος του εντέρου.

Το Kromea χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της νόσου του Crohn σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας 6 έως 17 ετών. Εάν πάσχετε από νόσο του Crohn θα πρέπει να σας δοθεί αρχικά άλλη φαρμακευτική αγωγή. Εάν δεν ανταποκριθείτε αρκετά καλά σε αυτή τη φαρμακευτική αγωγή, θα σας δοθεί Kromea ώστε να μειωθούν τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου του Crohn.

Ελκώδης κολίτιδα

Η ελκώδης κολίτιδα είναι μία φλεγμονώδης νόσος του εντέρου.

Το Kromea χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας στους ενήλικες. Αν έχετε ελκώδη κολίτιδα, θα πρέπει πρώτα να σας χορηγηθούν άλλα φάρμακα. Εάν αυτά τα φάρμακα δεν δράσουν αρκετά καλά, θα σας δοθεί το Kromea για να μειωθούν τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου σας.

Μη-λοιμώδης ραγοειδίτιδα σε ενήλικες και παιδιά

Η μη-λοιμώδης ραγοειδίτιδα είναι μία φλεγμονώδης ασθένεια που επηρεάζει ορισμένα τμήματα του οφθαλμού. Η φλεγμονή αυτή οδηγεί σε μείωση της όρασης και/ή στην παρουσία εξιδρωμάτων στον οφθαλμό (μαύρες κουκίδες ή ψιλές γραμμές που κινούνται σε όλο το πεδίο της όρασης). Το Kromea δρα μειώνοντας αυτή τη φλεγμονή.

Το Kromea χρησιμοποιείται για τη θεραπεία:

- σε ενήλικες με μη-λοιμώδη ραγοειδίτιδα με φλεγμονή που επηρεάζει το οπίσθιο μέρος του οφθαλμού
- σε παιδιά από την ηλικία των 2 ετών με χρόνια μη-λοιμώδη ραγοειδίτιδα με φλεγμονή που επηρεάζει το πρόσθιο μέρος του οφθαλμού.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Kromea

Μην χρησιμοποιήσετε το Kromea

- σε περίπτωση αλλεργίας στο adalimumab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση σοβαρής λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένης και της φυματίωσης, της σηψαιμίας (δηλητηρίαση αίματος) ή άλλων ευκαιριακών λοιμώξεων (ασυνήθιστες λοιμώξεις που σχετίζονται με ένα αποδυναμωμένο ανοσοποιητικό σύστημα). Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν έχετε συμπτώματα λοίμωξης, όπως π.χ. πυρετό, πληγές, αίσθημα κόπωσης ή οδοντικά προβλήματα (βλ. «Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις»).
- σε περίπτωση μέτριας ή σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν είχατε ή έχετε σοβαρή καρδιακή νόσο (βλέπε «Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις»).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Kromea

Αλλεργική αντίδραση

- Εάν έχετε αλλεργικές αντιδράσεις με συμπτώματα όπως αίσθημα σφιξίματος στο θώρακα, δύσπνοια, ζάλη, οίδημα ή εξάνθημα διακόψτε τις ενέσεις Kromea και επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας καθώς, σε σπάνιες περιπτώσεις, αυτές οι αντιδράσεις μπορεί να είναι δυνητικά απειλητικές για την ζωή.

Λοίμωξη

- Εάν έχετε μια λοίμωξη, συμπεριλαμβανομένων των χρόνιων ή των τοπικών λοιμώξεων (για παράδειγμα, έλκος κνήμης) συμβουλευθείτε τον γιατρό σας πριν αρχίσετε την αγωγή με το Kromea. Εάν δεν είστε βέβαιος, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.
- Μπορεί να εμφανίσετε λοιμώξεις ευκολότερα ενώ λαμβάνετε τη θεραπεία Kromea. Ο κίνδυνος ενδέχεται να αυξηθεί εάν η πνευμονική λειτουργία σας είναι μειωμένη. Οι λοιμώξεις αυτές μπορεί να είναι πιο σοβαρές και συμπεριλαμβάνουν φυματίωση, λοιμώξεις που προκαλούνται από ιούς, μύκητες ή βακτήρια ή άλλους ασυνήθεις λοιμώδεις οργανισμούς και σηψαιμία (δηλητηρίαση αίματος). Σε σπάνιες περιπτώσεις είναι πιθανό αυτές οι λοιμώξεις να είναι απειλητικές για τη ζωή. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε συμπτώματα όπως πυρετό, πληγές, αίσθημα κόπωσης ή οδοντικά προβλήματα. Ο γιατρός σας είναι πιθανό να συστήσει προσωρινή διακοπή του Kromea.

Φυματίωση (TB)

- Επειδή έχουν αναφερθεί περιπτώσεις φυματίωσης σε ασθενείς που έλαβαν το adalimumab, ο γιατρός σας θα σας εξετάσει για σημεία και συμπτώματα φυματίωσης πριν αρχίσετε να λαμβάνετε το Kromea. Η εξέταση αυτή θα περιλαμβάνει πλήρη ιατρική εκτίμηση συμπεριλαμβανομένου του ιατρικού ιστορικού σας και έλεγχο (για παράδειγμα, ακτινογραφία θώρακος και δοκιμασία φυματίνης). Τα αποτελέσματα αυτών των δοκιμασιών θα πρέπει να καταγράφονται στην κάρτα υπενθύμισης ασθενούς. Είναι πολύ σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν είχατε ποτέ φυματίωση ή εάν ήλθατε σε στενή επαφή με κάποιον που είχε φυματίωση. Φυματίωση μπορεί να αναπτυχθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας ακόμη και εάν

έχετε κάνει προληπτική θεραπεία για φυματίωση. Εάν συμπτώματα φυματίωσης (επίμονος βήχας, απώλεια βάρους, αηρημάδα, ήπιος πυρετός) ή οποιαδήποτε άλλη λοίμωξη εμφανισθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή μετά από αυτή θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας.

Ταξιδιωτική/υποτροπιάζουσα λοίμωξη

- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε ζήσει ή ταξιδέψει σε περιοχές όπου μυκητιασικές λοιμώξεις, όπως ιστοπλάσμωση, κοκκιδιοειδομυκητίαση ή βλαστομυκητίαση είναι συχνές.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε ιστορικό υποτροπιάζουσών λοιμώξεων ή άλλες καταστάσεις που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο για λοιμώξεις.

Ιός της ηπατίτιδας Β

- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είστε φορέας του ιού της ηπατίτιδας Β, εάν έχετε ενεργό λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β, ή υποψιάζεστε ότι βρίσκεστε σε κίνδυνο να μολυνθείτε με τον ιό της ηπατίτιδας Β. Ο γιατρός σας θα πρέπει να σας εξετάσει για ιό της ηπατίτιδας Β. Το adalimumab είναι πιθανό να επανενεργοποιήσει τη λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς οι οποίοι μεταφέρουν τον ιό. Σε κάποιες σπάνιες περιπτώσεις, ειδικά εάν λαμβάνετε και άλλα φάρμακα τα οποία καταστέλλουν το ανοσοποιητικό σύστημα, η επανενεργοποίηση της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β, είναι πιθανό να αποδειχθεί απειλητική για τη ζωή.

Ηλικία άνω των 65 ετών

- Εάν είστε ηλικίας άνω των 65 ετών μπορεί να είστε πιο ευάλωτοι σε λοιμώξεις ενώ λαμβάνετε Kromea. Εσείς και ο γιατρός σας πρέπει να δείξετε ιδιαίτερη προσοχή σε σημεία λοίμωξης ενώ λαμβάνετε θεραπεία με Kromea. Είναι σημαντικό να πείτε στον γιατρό σας εάν έχετε συμπτώματα λοίμωξης, όπως είναι ο πυρετός, τραύματα, αίσθημα κόπωσης ή προβλήματα στα δόντια.

Χειρουργική επέμβαση ή επέμβαση στα δόντια

- Εάν πρόκειται να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση ή επέμβαση στα δόντια ενημερώστε τον γιατρό σας ότι λαμβάνετε το Kromea. Ο γιατρός σας είναι πιθανό να συστήσει προσωρινή διακοπή του Kromea.

Απομυελινωτική νόσος

- Εάν υποφέρετε ή εμφανίσετε απομυελινωτική νόσο (μία νόσο που επηρεάζει το μονωτικό στρώμα γύρω από τα νεύρα, όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας), ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν πρέπει να λάβετε ή να συνεχίσετε να λαμβάνετε το Kromea. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε συμπτώματα, όπως αλλαγές στην όραση, αδυναμία στα χέρια ή στα πόδια, ή μούδιασμα ή μυρμήγκιασμα σε οποιοδήποτε μέρος του σώματός σας.

Εμβόλια

- Ορισμένα εμβόλια περιέχουν ζωντανές αλλά ασθενείς μορφές βακτηρίων ή ιών που προκαλούν νόσους και δε θα πρέπει να χορηγούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Kromea σε περιπτώσεις που προκαλούν λοιμώξεις. Ελέγξτε με τον γιατρό σας πριν λάβετε οποιοδήποτε εμβόλιο. Συνιστάται, εφ' όσον είναι εφικτό, να έχουν πραγματοποιηθεί στα παιδιά όλοι οι προγραμματισμένοι εμβολιασμοί για την ηλικία τους πριν από την έναρξη της θεραπείας τους με Kromea. Εάν λάβετε Kromea ενόσω είστε έγκυος, το μωρό σας μπορεί να διατρέχει μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης μίας λοίμωξης για διάστημα έως πέντε περίπου μήνες μετά την

τελευταία δόση που λάβατε κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τους γιατρούς του μωρού σας και άλλους επαγγελματίες υγείας σχετικά με τη χρήση Kromea κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας, ώστε να μπορούν να αποφασίζουν πότε το μωρό σας θα πρέπει να λάβει κάποιο εμβόλιο.

Καρδιακή ανεπάρκεια

- Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν είχατε στο παρελθόν ή έχετε σοβαρό καρδιακό πρόβλημα. Εάν υποφέρετε από ήπια καρδιακή ανεπάρκεια και λαμβάνετε θεραπεία με Kromea, η καρδιακή ανεπάρκεια θα πρέπει να παρακολουθείται στενά από τον γιατρό σας. Εάν παρουσιάσετε νέα συμπτώματα ή επιδείνωση των συμπτωμάτων της καρδιακής ανεπάρκειας (π.χ. δύσπνοια ή πρήξιμο ποδιών) θα πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με τον γιατρό σας.

Πυρετός, μώλωπες, αιμορραγία και χλωμάδα

- Σε μερικούς ασθενείς ο οργανισμός είναι πιθανό να αποτύχει να παραγάγει αρκετή ποσότητα των κυττάρων του αίματος που αντιμετωπίζουν τις λοιμώξεις ή βοηθούν στη διακοπή της αιμορραγίας. Εάν εμφανίσετε πυρετό ο οποίος δεν υποχωρεί, ή εμφανίσετε μώλωπες ή αιμορραγείτε πολύ εύκολα ή φαίνεστε πολύ χλωμοί, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας αμέσως. Ο γιατρός σας είναι πιθανό να αποφασίσει να διακόψει τη θεραπεία.

Καρκίνος

- Υπάρχουν πολύ σπάνιες περιπτώσεις εμφάνισης συγκεκριμένων μορφών καρκίνου σε παιδιά και ενήλικες που λαμβάνουν adalimumab ή άλλους TNFα-ανταγωνιστές. Άτομα με πιο σοβαρή ρευματοειδή αρθρίτιδα οι οποίοι πάσχουν από μακροχρόνια νόσο είναι πιθανό να έχουν μεγαλύτερο του μέσου όρου κίνδυνο εμφάνισης λεμφώματος και λευχαιμίας (μορφές καρκίνου που επηρεάζουν το αίμα και το μυελό των οστών). Αν πάρετε το Kromea, μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης λεμφώματος, λευχαιμίας ή άλλων μορφών καρκίνου. Σε σπάνιες περιπτώσεις, ένας ειδικός και σοβαρός τύπος λεμφώματος έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν adalimumab. Σε κάποιους από αυτούς τους ασθενείς χορηγήθηκαν επίσης τα φάρμακα αζαθειοπρίνη ή μερκαπτοπουρίνη. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε αζαθειοπρίνη ή 6-μερκαπτοπουρίνη με Kromea.
- Επιπροσθέτως, περιπτώσεις μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν adalimumab. Εάν εμφανιστούν νέες περιοχές δέρματος με βλάβες κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία ή εάν υπάρχουν σημάδια ή περιοχές με βλάβες αλλάζουν μορφή, ενημερώστε τον γιατρό σας.
- Υπήρξαν περιπτώσεις καρκίνων, εκτός του λεμφώματος, σε ασθενείς με συγκεκριμένου τύπου πνευμονοπάθεια η οποία καλείται χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) στους οποίους έχει χορηγηθεί άλλος TNFα-ανταγωνιστής. Εάν πάσχετε από ΧΑΠ ή καπνίζετε πολύ, θα πρέπει να συζητήσετε με τον γιατρό σας εάν η θεραπεία με έναν TNFα-ανταγωνιστή είναι κατάλληλη για εσάς.
- Σε σπάνιες περιπτώσεις, η θεραπεία με το Kromea μπορεί να οδηγήσει σε σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρατηρηθούν συμπτώματα όπως επίμονο ανεξήγητο εξάνθημα, πυρετός, πόνος στις αρθρώσεις ή κόπωση.

Παιδιά και έφηβοι

- Εμβολιασμοί: εάν είναι δυνατόν το παιδί σας θα πρέπει να έχει πραγματοποιήσει τους απαραίτητους εμβολιασμούς πριν χρησιμοποιήσει το Kromea.

- Μην χορηγείτε Kromea σε παιδιά με πολυαρθρική νεανική αρθρίτιδα ηλικίας κάτω των 2 ετών.
- Μην χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη σύριγγα των 40 mg ή την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας των 40 mg εάν συνιστώνται δόσεις άλλες από τα 40 mg.

Άλλα φάρμακα και Kromea

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Το Kromea μπορεί να ληφθεί μαζί με μεθοτρεξάτη ή με συγκεκριμένα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (σουλφασαλαζίνη, υδροξυχλωροκίνη, λεφλουνομίδη και ενέσιμα σκευάσματα χρυσού), κορτικοστεροειδή ή αναλγητικά φάρμακα συμπεριλαμβανομένων των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ).

Δε θα πρέπει να λαμβάνετε Kromea με φάρμακα τα οποία περιέχουν τις δραστικές ουσίες anakinra ή abatacept, εξαιτίας του υψηλού κινδύνου εκδήλωσης σοβαρής λοίμωξης. Ο συνδυασμός adalimumab καθώς και άλλων TNF-ανταγωνιστών με anakinra ή abatacept δε συνιστάται λόγω του πιθανού υψηλού κινδύνου εκδήλωσης λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών λοιμώξεων και άλλων δυνητικών φαρμακολογικών αλληλεπιδράσεων. Εάν έχετε ερωτήσεις, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον γιατρό σας.

Κύηση και θηλασμός

Εάν νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Συνιστάται να αποφύγετε να μείνετε έγκυος και πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη χρήση του Kromea και για τουλάχιστον 5 μήνες μετά την τελευταία ένεση του Kromea. Εάν μείνετε έγκυος, πρέπει να επισκεφτείτε τον γιατρό σας.

Το Kromea πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εφόσον χρειάζεται.

Σύμφωνα με μια μελέτη για την εγκυμοσύνη, δεν υπήρχε μεγαλύτερος κίνδυνος για συγγενείς δυσπλασίες όταν η μητέρα είχε λάβει adalimumab κατά την εγκυμοσύνη σε σύγκριση με τις μητέρες που έπασχαν από την ίδια νόσο και οι οποίες δεν έλαβαν adalimumab.

Το Kromea μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά την διάρκεια του θηλασμού.

Εάν λαμβάνετε Kromea κατά την εγκυμοσύνη σας, το μωρό σας μπορεί να διατρέχει μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης λοίμωξης. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τους γιατρούς του μωρού σας και άλλους επαγγελματίες υγείας σχετικά με τη χρήση Kromea κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας, πριν το μωρό σας λάβει κάποιο εμβόλιο (για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στην παράγραφο σχετικά με τον εμβολιασμό).

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Kromea μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητά σας για οδήγηση, ποδηλασία ή χειρισμό μηχανημάτων. Αίσθηση στροβιλισμού του δωματίου (ίλιγγος) και διαταραχές της όρασης μπορεί να προκύψουν μετά τη λήψη του Kromea.

Το Kromea περιέχει νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 0,8 ml δόσης, αυτό σημαίνει ότι

ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Kromea

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Το Kromea ενίεται κάτω από το δέρμα (υποδόρια χρήση). Οι ασθενείς στους οποίους απαιτείται δόση μικρότερη από τα 40 mg πρέπει να χρησιμοποιούν τη συσκευασία του Kromea φιαλίδιο 40 mg.

Οι συνιστώμενες δόσεις του Kromea για κάθε μία από τις εγκεκριμένες χρήσεις φαίνονται στον ακόλουθο πίνακα.

Ρευματοειδής αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα ή αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας		
Ηλικία ή σωματικό βάρος	Πόση ποσότητα και πόσο συχνά να λαμβάνεται;	Σχόλια
Ενήλικες	40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα	Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, η χορήγηση της μεθοτρεξάτης συνεχίζεται όσο χορηγείται το Kromea. Εάν ο γιατρός σας αποφασίσει ότι η χορήγηση της μεθοτρεξάτης είναι ακατάλληλη, τότε το Kromea μπορεί να χορηγηθεί μόνο του. Εάν πάσχετε από ρευματοειδή αρθρίτιδα και δε λαμβάνετε μεθοτρεξάτη μαζί με το Kromea, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας χορηγήσει 40 mg Kromea κάθε εβδομάδα ή 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα		
Ηλικία ή σωματικό βάρος	Πόση ποσότητα και πόσο συχνά να λαμβάνεται;	Σχόλια
Παιδιά, έφηβοι και ενήλικες ηλικίας από 2 ετών με βάρος 30 kg ή άνω	40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα	Δεν εφαρμόζεται
Παιδιά και έφηβοι ηλικίας από 2 ετών με βάρος από 10 kg έως λιγότερο από 30 kg	20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα	Δεν εφαρμόζεται

Αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα		
Ηλικία ή σωματικό βάρος	Πόση ποσότητα και πόσο συχνά να λαμβάνεται;	Σχόλια
Παιδιά, έφηβοι και ενήλικες ηλικίας από 6 ετών με βάρος 30 kg ή άνω	40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα	Δεν εφαρμόζεται
Παιδιά και έφηβοι ηλικίας από 6 ετών με βάρος από 15 kg έως λιγότερο από 30 kg	20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα	Δεν εφαρμόζεται

Ψωρίαση κατά πλάκας		
Ηλικία ή σωματικό βάρος	Πόση ποσότητα και πόσο συχνά να λαμβάνεται;	Σχόλια
Ενήλικες	Αρχική δόση 80 mg (ως δύο ενέσεις των 40 mg σε μία ημέρα), η οποία ακολουθείται από 40 mg χορηγούμενα κάθε δεύτερη εβδομάδα ξεκινώντας μια εβδομάδα μετά την αρχική δόση. Πρέπει να συνεχίσετε τις ενέσεις του Kromea για όσο χρόνο σας έχει υποδείξει ο γιατρός σας.	Εάν αυτή η δόση δεν έχει ικανοποιητική δράση, ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει τη δοσολογία σε 40 mg κάθε εβδομάδα ή 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.
Παιδιά και έφηβοι ηλικίας από 4 ετών έως 17 ετών με βάρος 30 kg ή άνω	Αρχική δόση 40 mg, ακολουθούμενη από 40 mg μια εβδομάδα μετά. Μετά, η συνήθης δόση είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα	Δεν εφαρμόζεται
Παιδιά και έφηβοι ηλικίας από 4 ετών έως 17 ετών με βάρος 15 kg έως λιγότερο από 30 kg	Αρχική δόση 20 mg, ακολουθούμενη από 20 mg μια εβδομάδα μετά. Μετά, η συνήθης δόση είναι 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.	Δεν εφαρμόζεται

Νόσος του Crohn		
Ηλικία ή σωματικό βάρος	Πόση ποσότητα και πόσο συχνά να λαμβάνεται;	Σχόλια
Παιδιά, έφηβοι και ενήλικες ηλικίας από 6 ετών με βάρος 40 kg ή άνω	Αρχική δόση 80 mg (ως δύο ενέσεις των 40 mg σε μία ημέρα) ακολουθούμενη από 40 mg δύο εβδομάδες μετά. Εάν απαιτείται ταχύτερη ανταπόκριση, ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει μία αρχική δόση των 160 mg (ως τέσσερις ενέσεις των 40 mg σε μία ημέρα ή ως δύο ενέσεις των 40 mg ημερησίως για δύο συνεχόμενες ημέρες), ακολουθούμενη από 80 mg (ως δύο ενέσεις των 40 mg σε μία ημέρα) δύο εβδομάδες μετά. Ακολουθώντας, η συνήθης δόση είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.	Εάν αυτή η δόση δεν έχει ικανοποιητική δράση, ο γιατρός σας είναι πιθανό να αυξήσει τη συχνότητα της δόσης σε 40 mg κάθε εβδομάδα ή 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας από 6 ετών έως 17 ετών με βάρος λιγότερο από 40 kg	Αρχική δόση 40 mg, ακολουθούμενη από 20 mg δύο εβδομάδες μετά. Εάν απαιτείται ταχύτερη ανταπόκριση, ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει μία αρχική δόση 80 mg (ως δύο ενέσεις των 40 mg σε μία ημέρα), ακολουθούμενη από 40 mg δύο εβδομάδες μετά. Ακολουθώντας, η συνήθης δόση είναι 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.	Εάν αυτή η δόση δεν έχει ικανοποιητική δράση, ο γιατρός σας είναι πιθανό να αυξήσει τη συχνότητα της δόσης σε 20 mg κάθε εβδομάδα.
--	---	--

Ελκώδης κολίτιδα		
Ηλικία ή σωματικό βάρος	Πόση ποσότητα και πόσο συχνά να λαμβάνεται;	Σχόλια
Ενήλικες	Αρχική δόση 160 mg (ως τέσσερις ενέσεις των 40 mg σε μία ημέρα ή δύο ενέσεις των 40 mg ημερησίως για δύο συνεχόμενες ημέρες), ακολουθούμενη από μία δόση των 80 mg (ως δύο ενέσεις των 40 mg σε μια ημέρα) δύο εβδομάδες μετά. Ακολουθώντας, η συνήθης δόση είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.	Εάν αυτή η δόση δεν έχει ικανοποιητική δράση, ο γιατρός σας είναι πιθανό να αυξήσει τη δοσολογία σε 40 mg κάθε εβδομάδα ή 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Μη-λοιμώδης ραγοειδίτιδα		
Ηλικία ή σωματικό βάρος	Πόση ποσότητα και πόσο συχνά να λαμβάνεται;	Σχόλια
Ενήλικες	Αρχική δόση 80 mg (ως δύο ενέσεις των 40 mg), ακολουθούμενη από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, αρχίζοντας μία εβδομάδα μετά την αρχική δόση. Πρέπει να συνεχίσετε τις ενέσεις Kromea για όσο διάστημα σας έχει υποδείξει ο γιατρός σας.	Τα κορτικοστεροειδή ή άλλα φάρμακα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να συνεχίζονται ενόσω χρησιμοποιείτε το Kromea. Το Kromea μπορεί επίσης να χορηγηθεί μόνο του.
Παιδιά και έφηβοι ηλικίας από 2 ετών με βάρος λιγότερο από 30 kg	20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα	Ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει μία αρχική δόση των 40 mg η οποία μπορεί να χορηγηθεί μία εβδομάδα πριν την έναρξη της συνήθους δόσης. Το Kromea συνιστάται για χρήση σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη.
Παιδιά και έφηβοι ηλικίας από 2 ετών με βάρος τουλάχιστον 30 kg	40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα	Ο γιατρός σας μπορεί επίσης να συνταγογραφήσει μία αρχική δόση των 80 mg η οποία μπορεί να χορηγηθεί μία εβδομάδα πριν την έναρξη της συνήθους δόσης. Το Kromea συνιστάται για χρήση σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη.

Τρόπος και οδός χορήγησης

Το Kromea χορηγείται με ένεση κάτω από το δέρμα (υποδόρια έγχυση).

Λεπτομερείς οδηγίες σχετικά με το πώς να ενέσετε το Kromea παρέχονται στην παράγραφο 7 «Οδηγίες Χρήσης».

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Kromea από την κανονική

Εάν κατά λάθος κάνετε την ένεση του Kromea πιο συχνά από ό,τι πρέπει, καλέστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας και εξηγήστε ότι πήρατε μεγαλύτερη δόση από την απαιτούμενη. Θα πρέπει να έχετε πάντοτε την εξωτερική συσκευασία ή την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας του φαρμάκου μαζί σας, ακόμη και όταν είναι άδεια.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Kromea

Εάν ξεχάσετε να κάνετε την ένεση, θα πρέπει να κάνετε την ένεση για την επόμενη δόση του Kromea αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Κατόπιν θα συνεχίσετε την επόμενη δόση την ημέρα που είχε αρχικά προγραμματισθεί, εάν δεν είχατε ξεχάσει τη δόση.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Kromea

Η απόφαση να σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Kromea θα πρέπει να συζητηθεί με τον γιατρό σας. Τα συμπτώματά σας μπορεί να επανέλθουν μετά την διακοπή της θεραπείας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες έως μέτριες. Όμως κάποιες μπορεί να είναι σοβαρές και να απαιτούν θεραπεία. Ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν μέσα σε διάστημα 4 μηνών ή περισσότερο μετά την τελευταία ένεση του Kromea.

Αναζητήστε επειγόντως ιατρική βοήθεια, εάν παρατηρήσετε κάποιο από τα ακόλουθα σημεία αλλεργικής αντίδρασης ή καρδιακής ανεπάρκειας:

- σοβαρό εξάνθημα, κνίδωση,
- οίδημα προσώπου, χεριών, ποδιών,
- αναπνευστικό πρόβλημα, δυσκολία κατάποσης,
- δυσκολία αναπνοής κατά την άσκηση ή κατά την κατάκλιση ή οίδημα στα πόδια.

Ενημερώστε τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν, εάν παρατηρήσετε κάποιο από τα ακόλουθα:

- σημεία και συμπτώματα λοίμωξης, όπως πυρετός, αίσθημα ασθένειας, πληγές, οδοντικά προβλήματα, αίσθηση καύσου κατά την ούρηση, αίσθημα αδυναμίας ή κόπωσης ή βήχας,
- συμπτώματα νευρολογικών προβλημάτων όπως μυρμηκίαση μούδιασμα, διπλωπία ή αδυναμία χεριών ή ποδιών,
- σημεία καρκίνου του δέρματος όπως τοπικό πρήξιμο ή ανοιχτό έλκος το οποίο δε θεραπεύεται,
- σημεία και συμπτώματα ύποπτα για αιματολογικές διαταραχές όπως παρατεταμένος πυρετός, μώλωπες, αιμορραγία, ωχρότητα.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί με το adalimumab:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους)

- αντιδράσεις της θέσης ένεσης (που συμπεριλαμβάνουν άλγος, οίδημα, ερυθρότητα ή κνησμό),
- λοιμώξεις αναπνευστικού συστήματος (συμπεριλαμβάνονται κρυολόγημα, καταρροή, ιγμορίτιδα, πνευμονία),
- πονοκέφαλος,
- πόνος στην κοιλιά,
- ναυτία και έμετος,
- εξάνθημα,
- πόνος στους μύες.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους)

- σοβαρές λοιμώξεις (συμπεριλαμβάνεται σηψαιμία και γρίπη),
- εντερικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβάνεται γαστρεντερίτιδα),
- λοιμώξεις του δέρματος (συμπεριλαμβάνονται κυτταρίτιδα και έρπης),
- λοιμώξεις του αυτιού,
- λοιμώξεις του στόματος (συμπεριλαμβάνονται λοιμώξεις των δοντιών και έρπης),
- λοιμώξεις του αναπαραγωγικού συστήματος,
- λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος,
- μυκητιασικές λοιμώξεις,
- λοιμώξεις των αρθρώσεων,
- καλοήθεις όγκοι,
- καρκίνος δέρματος,
- αλλεργικές αντιδράσεις (συμπεριλαμβάνεται εποχική αλλεργία),
- αφυδάτωση,
- αλλαγές της διάθεσης (συμπεριλαμβάνεται κατάθλιψη),

- άγχος,
- δυσκολίες στον ύπνο,
- διαταραχές της αίσθησης όπως μυρμήγκιασμα, αίσθημα τσιμπήματος ή μούδιασμα,
- ημικρανία,
- συμπτώματα συμπίεσης της νευρικής ρίζας (συμπεριλαμβάνεται πόνος χαμηλά στη μέση και πόνος στο πόδι),
- διαταραχές όρασης,
- φλεγμονή του οφθαλμού,
- φλεγμονή των βλεφάρων και πρήξιμο του ματιού,
- ίλιγγος (αίσθηση ότι γυρίζει το δωμάτιο),
- αίσθημα γρήγορου καρδιακού παλμού,
- υψηλή αρτηριακή πίεση,
- κοκκίνισμα,
- αιμάτωμα (συμπαγές οίδημα με θρόμβο αίματος),
- βήχας,
- άσθμα,
- διακοπή της αναπνοής,
- γαστρεντερική αιμορραγία,
- δυσπενία (φούσκωμα, καούρα),
- παλινδρόμηση,
- σύνδρομο ξηρότητας (συμπεριλαμβάνονται ξηρότητα στα μάτια και ξηροστομία),
- κνησμός,
- εξάνθημα με φαγούρα,
- μώλωπες,
- φλεγμονή του δέρματος (όπως έκζεμα),
- σπάσιμο των νυχιών του χεριού και του ποδιού,
- αυξημένη εφίδρωση,
- απώλεια μαλλιών,
- νέα εκδήλωση ή επιδείνωση των συμπτωμάτων ψωρίασης,
- μυϊκοί σπασμοί,
- αιματουρία,
- προβλήματα στους νεφρούς,
- πόνος στο στήθος,
- οίδημα (συσσώρευση υγρού στο σώμα που προκαλεί πρήξιμο στον προσβεβλημένο ιστό),
- πυρετός,
- μείωση των αιμοπεταλίων του αίματος που αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας ή εμφάνισης μολώπων,
- καθυστερημένη επούλωση.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους)

- ασυνήθεις λοιμώξεις (συμπεριλαμβάνονται φυματίωση και άλλες λοιμώξεις) που προκύπτουν όταν η αντίσταση στη νόσο είναι μειωμένη,
- νευρολογικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβάνεται η ιογενής μηνιγγίτιδα),
- λοιμώξεις του οφθαλμού,
- βακτηριακές λοιμώξεις,
- εκκολπωματίτιδα (φλεγμονή και λοίμωξη του παχέος εντέρου),
- καρκίνος, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου που επηρεάζει το λεμφικό σύστημα (λέμφωμα) και του μελανώματος (μία μορφή καρκίνου του δέρματος),
- διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος που μπορεί να επηρεάσουν τους πνεύμονες, το δέρμα και τους λεμφαδένες (συνηθέστερα ως μία κατάσταση που ονομάζεται σαρκοειδωση),

- αγγειίτιδα (φλεγμονή αιμοφόρων αγγείων),
- τρόμος,
- νευροπάθεια (βλάβη των νεύρων),
- εγκεφαλικό επεισόδιο,
- διπλωπία,
- απώλεια ακοής, βουητό,
- αίσθημα ανώμαλου καρδιακού ρυθμού όπως παράλειψη καρδιακών παλμών,
- καρδιολογικά προβλήματα που μπορεί να προκαλέσουν διακοπή της αναπνοής ή πρήξιμο των αστραγάλων,
- καρδιακή προσβολή,
- ένα σάκο στο τοίχωμα μιας μεγάλης αρτηρίας, φλεγμονή και θρόμβωση μίας φλέβας, απόφραξη ενός αιμοφόρου αγγείου,
- πνευμονικές νόσοι που προκαλούν διακοπή της αναπνοής (συμπεριλαμβάνεται φλεγμονή),
- πνευμονική εμβολή (απόφραξη μίας αρτηρίας των πνευμόνων),
- υπεζωκοτική συλλογή (μη φυσιολογική συλλογή υγρού στη περιοχή των πλευρών),
- φλεγμονή του παγκρέατος που προκαλεί σοβαρό πόνο στην κοιλιά και την πλάτη,
- δυσκολία στην κατάποση,
- οίδημα προσώπου (πρήξιμο),
- φλεγμονή της χοληδόχου κύστης, πέτρες στη χολή,
- λιπώδες ήπαρ (συσσώρευση λίπους στα ηπατικά κύτταρα),
- νυκτερινοί ιδρώτες,
- ουλή,
- μη φυσιολογική μυϊκή κατάπτωση,
- συστηματικός ερυθρελάτης λύκος (μία διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος συμπεριλαμβανομένων φλεγμονών του δέρματος, της καρδιάς, του πνεύμονα, των αρθρώσεων και άλλων οργανικών συστημάτων),
- διαταραχές του ύπνου,
- ανικανότητα,
- φλεγμονές.

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους)

- λευχαιμία (καρκίνος που επηρεάζει το αίμα και το μυελό των οστών),
- σοβαρή αλλεργική αντίδραση με καταπληξία,
- σκλήρυνση κατά πλάκας,
- νευρολογικές διαταραχές (όπως φλεγμονή του οπτικού νεύρου του οφθαλμού, και σύνδρομο Guillain- Barré που μπορεί να προκαλέσει μυϊκή αδυναμία, μη φυσιολογικές αισθήσεις), μυρμηκίαση στους βραχίονες και στο άνω μέρος του σώματος,
- καρδιακή ανακοπή,
- πνευμονική ίνωση (ουλές στον πνεύμονα),
- διάτρηση του εντέρου (τρύπα στο τοίχωμα του εντέρου),
- ηπατίτιδα (φλεγμονή του ήπατος),
- επανενεργοποίηση της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β,
- αυτοάνοση ηπατίτιδα (φλεγμονή του ήπατος που προκαλείται από το ανοσοποιητικό σας σύστημα),
- δερματική αγγειίτιδα (φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων του δέρματος),
- σύνδρομο Stevens-Johnson (απειλητική για τη ζωή αντίδραση με συμπτώματα που προσομοιάζουν με της γρίπης και κυψελώδες εξάνθημα),
- οίδημα προσώπου (πρήξιμο) που σχετίζεται με αλλεργικές αντιδράσεις,
- πολύμορφο ερύθημα (φλεγμονώδες εξάνθημα δέρματος),
- σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο,
- αγγειοοίδημα (τοπικό πρήξιμο δέρματος),
- λειχηνοειδής αντίδραση δέρματος (κνησμώδες ερυθρό-μωβ εξάνθημα στο δέρμα).

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- ηπατοσπληνικό λέμφωμα εκ Τ-κυττάρων (ένα σπάνιο είδος καρκίνου του αίματος που συχνά είναι θανατηφόρο),
- καρκίνωμα εκ κυττάρων Merkel (τύπος καρκίνου του δέρματος),
- ηπατική ανεπάρκεια,
- επιδείνωση μίας κατάστασης η οποία ονομάζεται δερματομυοσίτιδα (εμφανίζεται ως δερματικό εξάνθημα συνοδευόμενο από μυϊκή αδυναμία).

Κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν με το adalimumab μπορεί να μην έχουν συμπτώματα και μπορεί να ανακαλυφθούν μόνο με εξετάσεις αίματος. Αυτές συμπεριλαμβάνουν:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους)

- χαμηλές τιμές των λευκοκυττάρων,
- χαμηλές τιμές των ερυθροκυττάρων,
- αυξημένα λιπίδια αίματος,
- αυξημένα ηπατικά ένζυμα.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους)

- υψηλές τιμές των λευκοκυττάρων,
- χαμηλές τιμές των αιμοπεταλίων του αίματος,
- αυξημένο ουρικό οξύ αίματος,
- μη φυσιολογικές τιμές νατρίου του αίματος,
- χαμηλές τιμές ασβεστίου αίματος,
- χαμηλές τιμές φωσφόρου του αίματος,
- υψηλό σάκχαρο αίματος,
- υψηλές τιμές αίματος της γαλακτικής αφυδρογόνωσης,
- παρουσία αυτοαντισωμάτων στο αίμα.
- χαμηλό κάλιο αίματος

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους)

- υψηλή μέτρηση χολερυθρίνης (ηπατικές δοκιμασίες αίματος)

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους)

- χαμηλές τιμές των λευκοκυττάρων, των ερυθροκυττάρων και των αιμοπεταλίων του αίματος.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών, μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Kromeysa

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση/στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Εναλλακτικές Συνθήκες Φύλαξης:

Όταν απαιτείται (για παράδειγμα, όταν ταξιδεύετε), το Kromea μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου (μέχρι 25°C) για μέγιστο χρονικό διάστημα έως 14 ημέρες - βεβαιωθείτε ότι η σύριγγα είναι προστατευμένη από το φως.

Αφού βγει από το ψυγείο με σκοπό να φυλαχθεί σε θερμοκρασία δωματίου, η προγεμισμένη συσκευή σας τύπου πέννας **πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 14 ημερών ή να απορριφθεί**, έστω και αν αργότερα ξανατοποθετηθεί στο ψυγείο.

Θα πρέπει να καταγράφετε την ημερομηνία κατά την οποία η συσκευή τύπου πέννας βγήκε για πρώτη φορά από το ψυγείο, καθώς και την ημερομηνία μετά από την οποία η συσκευή τύπου πέννας θα πρέπει να απορριφθεί.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Kromea

- Η δραστική ουσία είναι adalimumab. Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας περιέχει 40 mg adalimumab σε διάλυμα των 0,8 ml.
- Τα άλλα συστατικά είναι διυδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο, φωσφορικό διυδρικό δινάτριο, μαννιτόλη, νάτριο χλωριούχο, κιτρικό οξύ μονοϋδρικό, νάτριο κιτρικό, πολυσορβικό 80, νατρίου υδροξείδιο και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Kromea και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Kromea 40 mg ενέσιμο διάλυμα (για ένεση) σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας διατίθεται ως στείρο, διαυγές, άχρωμο διάλυμα των 0,8 ml του adalimumab 40 mg.

Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας Kromea περιέχει μία προγεμισμένη σύριγγα με Kromea. Κάθε συσκευασία περιέχει 2 προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας με 2 επιθέματα αλκοόλης.

Το Kromea διατίθεται σε φιαλίδιο, σε προγεμισμένη σύριγγα και σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
Αυστρία

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italy.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Οδηγίες χρήσης

Βεβαιωθείτε ότι διαβάσατε, κατανοήσατε και ακολουθήσατε αυτές τις Οδηγίες Χρήσης πριν από την ένεση του Kromea. Ο επαγγελματίας υγείας σας πρέπει να σας δείξει πώς να προετοιμάσετε και να πραγματοποιήσετε την ένεση του Kromea κατάλληλα με τη χρήση της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας πριν την χρησιμοποιήσετε για πρώτη φορά. Επικοινωνήστε με τον επαγγελματία υγείας σας εάν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας έχει πλέον σε ισχύ

7. Οδηγίες Χρήσης

Kromea[®]

Προγεμισμένη συσκευή τύπου
πένας μίας χρήσης
(adalimumab)
για υποδόρια ένεση
40mg



Σημείωση: οι εικόνες προορίζονται για επεξηγηματικούς λόγους μόνο

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρες τις παρούσες οδηγίες πριν χρησιμοποιήσετε το Kromea προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας.

Σημαντικές Πληροφορίες

Χρησιμοποιήστε το Kromea προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας μόνο εάν ο επαγγελματίας υγείας σας σας έχει εκπαιδεύσει σχετικά με το πώς να την χρησιμοποιείτε σωστά.

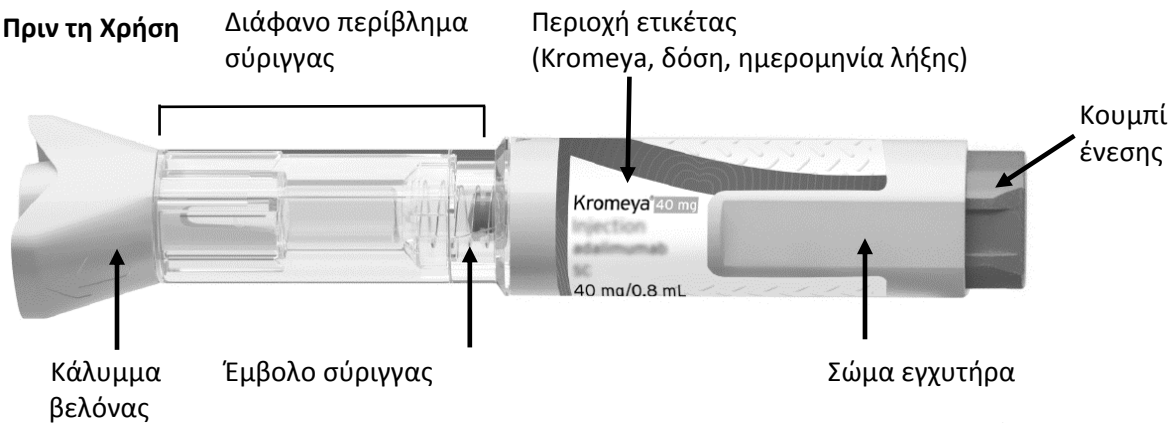
- Το Kromea προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας διατίθεται ως έτοιμη προς μία μόνο χρήση προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας ώστε να παρέχει μία πλήρη δόση adalimumab.
- Πάντοτε να πραγματοποιείτε την ένεση χρησιμοποιώντας την τεχνική που σας έμαθε ο επαγγελματίας υγείας σας.
- Δεν επιτρέπεται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών να πραγματοποιούν μόνο τους την ένεση και η ένεση πρέπει να πραγματοποιείται από έναν εκπαιδευμένο ενήλικα.
- Φυλάσσετε το Kromea προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας σε μέρη που δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- **Μην** τοποθετήσετε τα δάκτυλά σας στο άνοιγμα του προστατευτικού ασφαλείας.
- **Μην** χρησιμοποιήσετε μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας του Kromea που έχει καταψυχθεί ή αφεθεί σε άμεσο ηλιακό φως.
- Επικοινωνήστε με τον επαγγελματία υγείας σας εάν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις ή αμφιβολίες.

Πληροφορίες Φύλαξης

- Φυλάσσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας στο εξωτερικό κουτί της για να προστατεύεται από το φως.
- Φυλάσσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας σε ψυγείο μεταξύ 2°C έως 8°C.
- Εάν απαιτείται, για παράδειγμα όταν ταξιδεύετε, η κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου για έως και 14 ημέρες.

Εξοικειωθείτε με το Kromea Προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

Πριν τη Χρήση



Μετά τη Χρήση



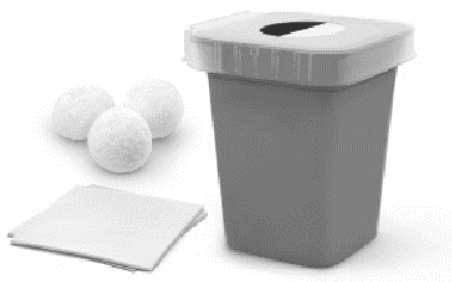
Βήμα 1 Προετοιμαστείτε για την ένεσή σας

Κάθε κουτί του Kromea προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας διατίθεται με δυο ή έξι προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας.

1.1 Ετοιμάστε μία καθαρή επίπεδη επιφάνεια, όπως ένα τραπέζι ή έναν πάγκο εργασίας, σε έναν καλά φωτισμένο χώρο.

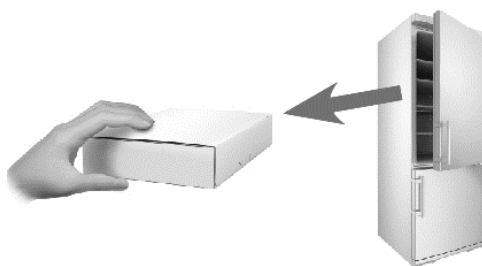
1.2 Θα χρειαστείτε επίσης (Εικόνα Α):

- ένα επίθεμα αλκοόλης (περιλαμβάνεται στο κουτί)
- ένα κομμάτι βαμβάκι ή γάζα, και
- ένα δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.



Εικόνα Α

1.3 Βγάλτε το κουτί από το ψυγείο (Εικόνα Β).



Εικόνα Β

1.4 Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης στο πλάι του κουτιού (Εικόνα C).

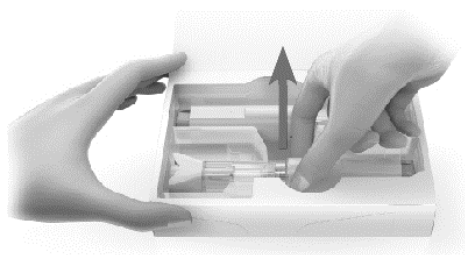


Εικόνα C

Προειδοποίηση: Μην χρησιμοποιήσετε εάν η ημερομηνία λήξης έχει παρέλθει.

1.5 Βγάλτε μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας από το εξωτερικό κουτί:

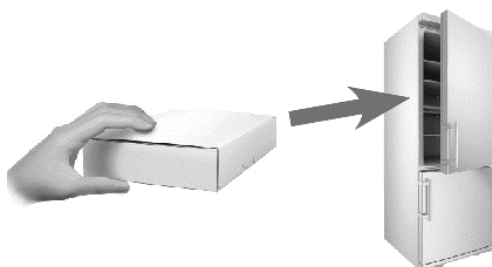
- τοποθετήστε δυο δάκτυλα στην περιοχή της ετικέτας
- τραβήξτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας ευθεία προς τα πάνω και έξω από τη συσκευασία (Εικόνα D).



Εικόνα D

Τοποθετήστε την σε μία καθαρή επίπεδη επιφάνεια.

1.6 Τοποθετήστε τις εναπομένουσες προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας στο εξωτερικό κουτί τους και πίσω στο ψυγείο (Εικόνα E).



Εικόνα E

Ανατρέξτε στις Πληροφορίες Φύλαξης για το πώς να φυλάσσετε τις χρησιμοποιήσιμες προγεμισμένες συσκευές σας τύπου πένας.

1.7 Αφήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας σε θερμοκρασία δωματίου τουλάχιστον για 30 λεπτά ώστε το φάρμακο να ζεσταθεί (Εικόνα F).



Εικόνα F

Η ένεση κρύου φαρμάκου μπορεί να είναι επώδυνη.

Προειδοποίηση: Μην θερμαίνετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας με οποιονδήποτε άλλο τρόπο, όπως σε φούρνο μικροκυμάτων, σε ζεστό νερό, ή σε άμεσο ηλιακό φως.

Προειδοποίηση: Μην απομακρύνετε το κάλυμμα της βελόνας έως ότου είστε έτοιμοι να πραγματοποιήσετε την ένεση.

Βήμα 2 Πλύντε τα χέρια σας

2.1 Πλύντε τα χέρια σας με σαπούνι και νερό (Εικόνα G) και στεγνώστε τα καλά.

Προειδοποίηση: Τα γάντια δεν αντικαθιστούν την ανάγκη για πλύσιμο των χεριών.

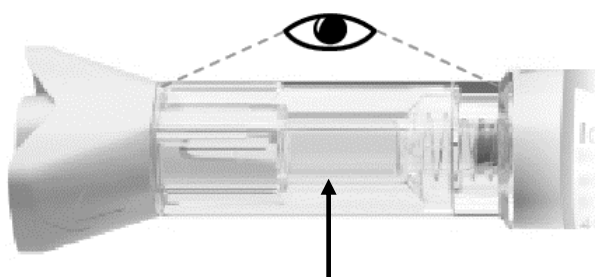
Εικόνα G



Βήμα 3 Ελέγξτε την Προγεμισμένη συσκευή τύπου Πένας

3.1 Ελέγξτε το διάφανο περίβλημα της σύριγγας ώστε να διασφαλίσετε ότι:

- Το υγρό είναι διαυγές, άχρωμο και ελεύθερο σωματιδίων (Εικόνα Η).
- Το γυαλί της σύριγγας δεν είναι ραγισμένο ή σπασμένο (Εικόνα Η).



Διάφανο περίβλημα σύριγγας

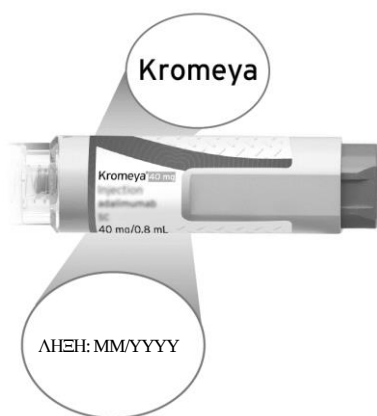
Εικόνα Η

Προειδοποίηση: Μην χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας εάν το υγρό περιέχει σωματίδια, ή είναι θολό ή εάν είναι χρωματισμένο, ή έχει νιφάδες εσωτερικά ή εμφανίζει οποιαδήποτε σημεία φθοράς.

Εάν αυτό συμβεί, πετάξτε την σε ένα δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων και επικοινωνήστε με τον επαγγελματία υγείας σας ή τον φαρμακοποιό σας.

3.2 Ελέγξτε την ετικέτα ώστε να διασφαλίσετε ότι:

- Η ονομασία πάνω στην προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας γράφει Kromea (Εικόνα Ι).
- Η ημερομηνία λήξης της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας δεν έχει παρέλθει (Εικόνα Ι).



Εικόνα I

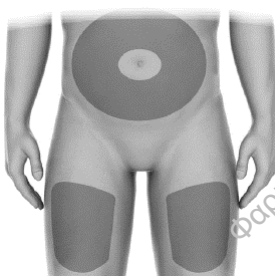
Προειδοποίηση: Μην χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας εάν η ονομασία πάνω στην ετικέτα δεν είναι Kromea και/ή η ημερομηνία λήξης στην ετικέτα έχει παρέλθει.

Εάν αυτό συμβεί, πετάξτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας σε ένα δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων και επικοινωνήστε με τον επαγγελματία υγείας σας ή τον φαρμακοποιό σας.

Βήμα 4 Επιλέξτε τη Θέση Ένεσης

4.1 Επιλέξτε μία θέση ένεσης (Εικόνα J):

- Στο άνω μέρος των μηρών.
- Στην περιοχή της κοιλιάς (πραγματοποιήστε την ένεση τουλάχιστον 5 εκατοστά από τον αφαλό).



Εικόνα J

4.2 Επιλέξτε μία διαφορετική θέση κάθε φορά (τουλάχιστον 2,5 εκατοστά από την προηγούμενη θέση ένεσης) ώστε να μειωθεί η ερυθρότητα, ο ερεθισμός ή άλλα δερματικά προβλήματα.

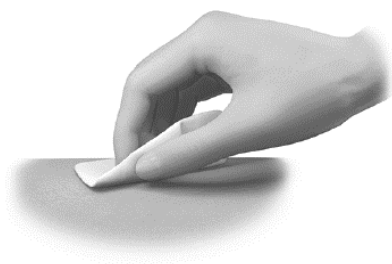
Προειδοποίηση: Μην πραγματοποιήσετε την ένεση σε περιοχή με πληγές (ευαίσθητη), με μώλωπες, ερυθρότητα, σκληρή, με ουλές ή σε περιοχές που έχετε ραγάδες.

Προειδοποίηση: Εάν έχετε ψωρίαση, μην πραγματοποιήσετε την ένεση σε οποιοσδήποτε περιοχές με βλάβες ή ερυθρότητα, παχύνσεις, διόγκωση ή φολιδώδεις βλάβες.

Βήμα 5 Καθαρίστε τη Θέση Ένεσης

5.1 Σκουπίστε το δέρμα σας στη θέση ένεσης με ένα επίθεμα αλκοόλης για να το καθαρίσετε (Εικόνα Κ).

Προειδοποίηση: Μην φυσάτε πάνω στη θέση ένεσης ή την αγγίζετε μετά τον καθαρισμό.

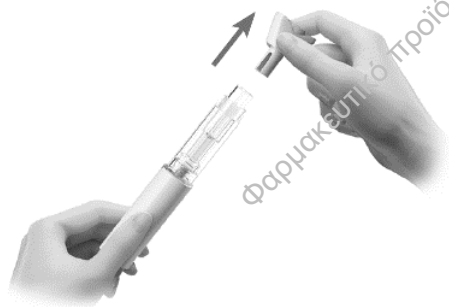


Εικόνα Κ

Βήμα 6 Πραγματοποιήστε την Ένυσή σας

6.1 Αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνας

- Κρατήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας με φορά προς τα πάνω και τραβήξτε ευθεία προς τα έξω το κάλυμμα της βελόνας (Εικόνα Λ).



Εικόνα Λ

Ενδέχεται να δείτε σταγόνες υγρού στο άκρο της βελόνας.

- Πετάξτε το κάλυμμα της βελόνας.

Προειδοποίηση: Μην περιστρέφετε το κάλυμμα.

Προειδοποίηση: Μην καλύπτετε πάλι την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας.

6.2 Τοποθετήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας

- Κρατήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας έτσι ώστε να μπορείτε να βλέπετε το διάφανο περίβλημα της σύριγγας.
- Τοποθετήστε τον αντίχειρά σας (χωρίς να το αγγίζει) πάνω από το κίτρινο κουμπί ένεσης (Εικόνα Μ).



Εικόνα Μ

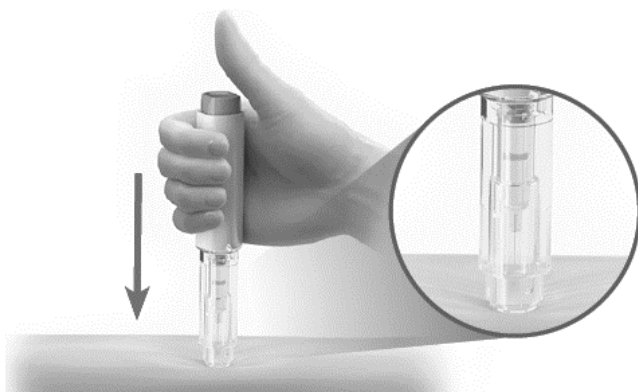
- Τοποθετήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας πάνω στο δέρμα σας σε μία γωνία 90° (Εικόνα Ν).



Εικόνα Ν

Πριν την Ένεση

- Πιέστε και κρατήστε σταθερά την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας πάνω στο δέρμα σας έως ότου το προστατευτικό ασφαλείας να πιεστεί πλήρως. Αυτό θα ξεκλειδώσει το κουμπί ένεσης (Εικόνα Ο).

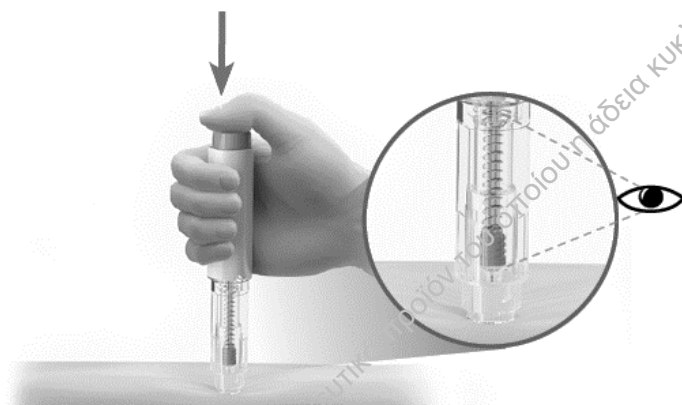


Εικόνα Ο

Πριν την Ένεση

6.3 Χορηγήστε την Ένεση

- Πιέστε το κουμπί ένεσης (Εικόνα Ρ).
Θα ακούσετε ένα δυνατό κλικ, που σημαίνει ότι η ένεση έχει ξεκινήσει.
- Συνεχίστε να **ΚΡΑΤΑΤΕ** σταθερά την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας.
- **ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΤΕ** το έμβολο της σύριγγας για να διασφαλίσετε ότι κινείται σε όλο το μήκος έως κάτω (Εικόνα Ρ).



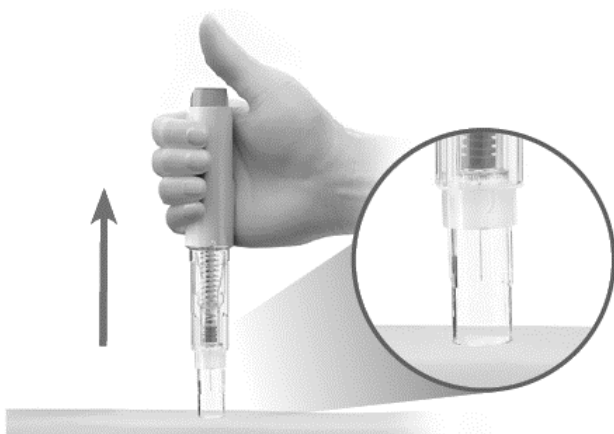
Εικόνα Ρ

Μετά την Ένεση

Προειδοποίηση: Μην ανασηκώνετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας από το δέρμα έως ότου το έμβολο να κινηθεί σε όλο το μήκος έως κάτω και να ενεθεί όλο το υγρό.

- Όταν το έμβολο της σύριγγας κινηθεί έως κάτω και σταματήσει να κινείται, συνεχίστε να το κρατάτε για 5 δευτερόλεπτα.
- Ανασηκώστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας από το δέρμα σας (Εικόνα Q).

Το προστατευτικό ασφαλείας θα κινηθεί προς τα κάτω και θα κλειδώσει για να σας προστατεύσει από τη βελόνα (Εικόνα Q).



Εικόνα Q

Προειδοποίηση: Επικοινωνήστε με τον επαγγελματία υγείας σας ή τον φαρμακοποιό σας εάν έχετε οποιοδήποτε πρόβλημα.

6.4 Εάν υπάρχει αίμα ή υγρό στο δέρμα, περιποιηθείτε τη θέση ένεσης, πιέζοντας απαλά με ένα κομμάτι βαμβάκι ή με μία γάζα στη θέση της ένεσης (Εικόνα R).



Εικόνα R

Βήμα 7 Πετάζτε την Προγεμισμένη συσκευή σας τύπου Πένας

7.1 Πετάζτε την χρησιμοποιημένη σας προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας σε ένα δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων αμέσως μετά την χρήση (Εικόνα S).



Εικόνα 5

Προειδοποίηση: Φυλάσσετε το δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων σε μέρη που δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Προειδοποίηση: Μην πετάτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας στα οικιακά σας απορρίμματα.

Εάν δεν έχετε δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων, θα μπορούσατε να χρησιμοποιήσετε ένα δοχείο οικιακής χρήσης που:

- Είναι φτιαγμένο από πλαστικό βαρέως τύπου,
- Μπορεί να κλείνει με ένα στεγανό, ανθεκτικό σε διάτρηση καπάκι, το οποίο θα εμποδίζει τα αιχμηρά αντικείμενα να εξέρχονται
- Είναι σε όρθια θέση και σταθερό κατά τη χρήση,
- Δεν στάζει και
- Έχει κατάλληλη σήμανση ώστε να προειδοποιεί για επικίνδυνα απόβλητα εντός του δοχείου.

7.2 Όταν το δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων είναι σχεδόν γεμάτο, θα χρειαστεί να ακολουθήσετε τις τοπικές ισχύουσες σχετικές διατάξεις για τον σωστό τρόπο απόρριψης του δοχείου απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.

Μην ανακυκλώνετε το χρησιμοποιημένο δοχείο σας απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.

Βήμα 8 Καταγράψτε την Ένεσή σας

8.1 Για να σας βοηθήσει να θυμάστε πότε και πού πρέπει να πραγματοποιηθεί η επόμενη σας ένεση, πρέπει να κρατάτε ένα αρχείο με τις ημερομηνίες και τις θέσεις ένεσης που χρησιμοποιήθηκαν για τις ενέσεις σας (Εικόνα T).



Εικόνα Τ

φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Kromea 40 mg/0,8 ml ενέσιμο διάλυμα για παιδιατρική χρήση adalimumab

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν το παιδί σας αρχίσει να χρησιμοποιεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Ο γιατρός σας θα σας δώσει μια κάρτα υπενθύμισης ασθενούς, η οποία περιέχει σημαντικές πληροφορίες για την ασφάλεια τις οποίες θα πρέπει να γνωρίζετε πριν το παιδί σας λάβει το Kromea καθώς και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Kromea. Έχετε την κάρτα υπενθύμισης ασθενούς μαζί σας ή το παιδί σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες μετά την τελευταία ένεσή σας (ή του παιδιού σας) με Kromea.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, παρακαλείσθε να ρωτήσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για το παιδί σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με του παιδιού σας.
- Εάν εμφανίσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης (βλέπε παράγραφο 4).

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Kromea και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν το παιδί σας χρησιμοποιήσει το Kromea
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Kromea
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Kromea
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες
7. Οδηγίες χρήσης

1. Τι είναι το Kromea και ποια είναι η χρήση του

Το Kromea περιέχει τη δραστική ουσία adalimumab, ένα φάρμακο που δρα στο ανοσοποιητικό σύστημα (άμυνα) του σώματός σας.

Το Kromea χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των ακόλουθων φλεγμονωδών νοσημάτων:

- πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα
- αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα
- παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας
- παιδιατρική νόσος του Crohn
- παιδιατρική ραγοειδίτιδα

Το δραστικό συστατικό του Kromea, το adalimumab, είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα. Τα μονοκλωνικά αντισώματα είναι πρωτεΐνες που προσδένονται σε ένα συγκεκριμένο στόχο στο σώμα.

Το adalimumab έχει ως στόχο του μια άλλη πρωτεΐνη που ονομάζεται παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNFα), η οποία βρίσκεται σε αυξημένα επίπεδα στις φλεγμονώδεις ασθένειες που αναφέρονται

παραπάνω. Με την πρόσδεση στο TNFα, το Kromea εμποδίζει τη δράση της και ελαττώνει την φλεγμονή σε αυτές τις ασθένειες.

Πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα και αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα

Η πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα και η αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα είναι φλεγμονώδη νοσήματα των αρθρώσεων που συνήθως πρωτοεμφανίζονται στην παιδική ηλικία.

Το Kromea χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πολυαρθρικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας και της αρθρίτιδας σχετιζόμενης με ενθεσίτιδα. Μπορεί αρχικά στο παιδί σας να χορηγηθούν άλλα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα, όπως μεθοτρεξάτη. Εάν το παιδί σας δεν ανταποκριθεί αρκετά καλά στα φάρμακα αυτά, θα του/της χορηγηθεί το Kromea για τη θεραπεία της πολυαρθρικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας ή της αρθρίτιδας σχετιζόμενης με ενθεσίτιδα.

Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας

Η ψωρίαση κατά πλάκας είναι μια δερματοπάθεια που προκαλεί ερυθρές, φολιδωτές, λεπιδώδεις πλάκες δέρματος που καλύπτονται από αργυρόχρωα λέπια. Η ψωρίαση κατά πλάκας μπορεί επίσης να προσβάλει τα νύχια, προκαλώντας απώλεια του νυχιού, πάχυνση και αποκόλληση από την κοίτη του νυχιού, το οποίο μπορεί να είναι επώδυνο. Η ψωρίαση πιστεύεται ότι προκαλείται από ένα πρόβλημα στο ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού, που οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή επιδερμικών κυττάρων.

Το Kromea χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 4 έως 17 ετών στους οποίους τα φάρμακα που εφαρμόζονται στο δέρμα και η φωτοθεραπεία με υπεριώδεις ακτίνες είτε δεν λειτούργησαν πολύ καλά ή δεν ήταν κατάλληλες.

Παιδιατρική νόσος του Crohn

Η νόσος του Crohn είναι μία φλεγμονώδης νόσος του εντέρου.

Το Kromea ενδείκνυται για τη θεραπεία της νόσου του Crohn σε παιδιά ηλικίας 6 έως 17 ετών. Μπορεί αρχικά στο παιδί σας να χορηγηθούν άλλα φάρμακα. Εάν το παιδί σας δεν ανταποκριθεί αρκετά καλά στα φάρμακα αυτά, θα του/της χορηγηθεί το Kromea για να περιοριστούν τα σημεία και συμπτώματα της ασθένειας.

Παιδιατρική ραγοειδίτιδα

Η μη-λοιμώδης ραγοειδίτιδα είναι μια φλεγμονώδης ασθένεια που επηρεάζει ορισμένα τμήματα του οφθαλμού.

Η φλεγμονή μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της όρασης και/ή παρουσία εξιδρωμάτων στον οφθαλμό (μαύρες κουκίδες ή ψιλές γραμμές που κινούνται σε όλο το πεδίο της όρασης). Το Kromea δρα μειώνοντας αυτήν τη φλεγμονή.

Το Kromea χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της χρόνιας μη-λοιμώδους ραγοειδίτιδας με φλεγμονή στο πρόσθιο τμήμα του ματιού σε παιδιά από την ηλικία των 2 ετών.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν το παιδί σας χρησιμοποιήσει το Kromea

Μην χρησιμοποιήσετε το Kromea

- σε περίπτωση αλλεργίας του παιδιού σας στο adalimumab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση σοβαρής λοίμωξης του παιδιού σας, συμπεριλαμβανομένης και της φυματίωσης, της σηψαιμίας (δηλητηρίαση αίματος) ή άλλων ευκαιριακών λοιμώξεων (ασυνήθιστες λοιμώξεις που σχετίζονται με ένα αποδυναμωμένο ανοσοποιητικό σύστημα). Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν το παιδί σας έχει συμπτώματα λοίμωξης, όπως π.χ. πυρετό, πληγές, αίσθημα κόπωσης, οδοντικά προβλήματα (βλ. «Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις»).
- σε περίπτωση που το παιδί σας έχει μέτριας ή σοβαρής μορφής καρδιακή ανεπάρκεια. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν το παιδί σας είχε ή έχει σοβαρή καρδιακή νόσο (βλέπε «Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις»).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό του παιδιού σας ή τον φαρμακοποιό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Kromea

Αλλεργική αντίδραση

- Εάν το παιδί σας εμφανίσει αλλεργικές αντιδράσεις με συμπτώματα όπως αίσθημα σφιξίματος στο θώρακα, δύσπνοια, ζάλη, οίδημα ή εξάνθημα διακόψτε τις ενέσεις Kromea και επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας καθώς, σε σπάνιες περιπτώσεις, αυτές οι αντιδράσεις μπορεί να είναι δυνητικά απειλητικές για την ζωή.

Λοίμωξη

- Εάν το παιδί σας έχει μια λοίμωξη, συμπεριλαμβανομένων των μακροχρόνιων ή των τοπικών λοιμώξεων (για παράδειγμα, έλκος κνήμης) συμβουλευθείτε τον γιατρό σας πριν αρχίσετε την αγωγή με το Kromea. Εάν δεν είστε βέβαιος, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.
- Μπορεί το παιδί σας να εμφανίσει λοιμώξεις ευκολότερα ενώ λαμβάνει θεραπεία με Kromea. Ο κίνδυνος ενδέχεται να αυξηθεί εάν η πνευμονική λειτουργία του/της είναι μειωμένη. Οι λοιμώξεις αυτές μπορεί να είναι πιο σοβαρές και συμπεριλαμβάνουν φυματίωση, λοιμώξεις που προκαλούνται από ιούς, μύκητες, παράσιτα ή βακτήρια, ή άλλους ασυνήθεις λοιμώδεις οργανισμούς και σηψαιμία (δηλητηρίαση αίματος). Σε σπάνιες περιπτώσεις, είναι πιθανό αυτές οι λοιμώξεις να είναι απειλητικές για τη ζωή. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν το παιδί σας παρουσιάσει συμπτώματα όπως πυρετό, πληγές, αίσθημα κόπωσης ή οδοντικά προβλήματα. Ο γιατρός σας είναι πιθανό να συστήσει προσωρινή διακοπή του Kromea.

Φυματίωση (TB)

- Επειδή έχουν αναφερθεί περιπτώσεις φυματίωσης σε ασθενείς που έλαβαν το adalimumab, ο γιατρός σας θα εξετάσει το παιδί σας για σημεία και συμπτώματα φυματίωσης πριν αρχίσει να λαμβάνει το Kromea. Η εξέταση αυτή θα περιλαμβάνει πλήρη ιατρική εκτίμηση συμπεριλαμβανομένου του ιατρικού ιστορικού του παιδιού σας και έλεγχο (για παράδειγμα, ακτινογραφία θώρακος και δοκιμασία φυματίνης). Τα αποτελέσματα αυτών των δοκιμασιών θα πρέπει να καταγράφονται στην κάρτα υπενθύμισης ασθενούς του παιδιού σας. Είναι πολύ σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν το παιδί σας είχε ποτέ φυματίωση ή εάν ήλθε σε στενή επαφή με κάποιον που είχε φυματίωση. Φυματίωση μπορεί να αναπτυχθεί κατά τη

διάρκεια της θεραπείας ακόμη και εάν το παιδί σας έχει κάνει προληπτική θεραπεία για φυματίωση. Εάν συμπτώματα φυματίωσης (επίμονος βήχας, απώλεια βάρους, αφηρημάδα, ήπιος πυρετός) ή οποιαδήποτε άλλη λοίμωξη εμφανισθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή μετά από αυτή θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας.

Ταξιδιωτική/υποτροπιάζουσα λοίμωξη

- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν το παιδί σας έχει ζήσει ή ταξιδέψει σε περιοχές όπου μυκητιασικές λοιμώξεις, όπως ιστοπλάσμωση, κοκκιδιοειδομυκητίαση ή βλαστομυκητίαση είναι συχνές.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν το παιδί σας έχει ιστορικό υποτροπιάζουσών λοιμώξεων ή άλλες καταστάσεις που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο για λοιμώξεις.

Ιός της ηπατίτιδας Β

- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν το παιδί σας είναι φορέας του ιού της ηπατίτιδας Β, εάν έχει ενεργό λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β ή υποψιάζεστε ότι βρίσκεται σε κίνδυνο να μολυνθεί με τον ιό της ηπατίτιδας Β. Ο γιατρός του παιδιού σας θα πρέπει να το εξετάσει για ιό της ηπατίτιδας Β. Το adalimumab είναι πιθανό να επανενεργοποιήσει τη λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς οι οποίοι μεταφέρουν τον ιό. Σε κάποιες σπάνιες περιπτώσεις, ειδικά εάν το παιδί λαμβάνει και άλλα φάρμακα τα οποία καταστέλλουν το ανοσοποιητικό σύστημα, η επανενεργοποίηση της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β είναι πιθανό να αποδειχθεί απειλητική για τη ζωή.

Συμπτώματα λοίμωξης

- Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν το παιδί σας έχει συμπτώματα λοίμωξης, όπως είναι πυρετός, πηλγές, αίσθημα κόπωσης ή προβλήματα στα δόντια.

Χειρουργική επέμβαση ή επέμβαση στα δόντια

- Εάν το παιδί σας πρόκειται να υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση ή επέμβαση στα δόντια ενημερώστε τον γιατρό σας ότι λαμβάνει το Kromea. Ο γιατρός σας είναι πιθανό να συστήσει προσωρινή διακοπή του Kromea.

Απομυελινωτική νόσος

- Εάν το παιδί σας υποφέρει ή εμφανίσει απομυελινωτική νόσο (μία νόσο που επηρεάζει το μονωτικό στρώμα γύρω από τα νεύρα, όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας), ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν πρέπει να λάβει ή να συνεχίσει να λαμβάνει το Kromea. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν το παιδί σας εμφανίσει συμπτώματα, όπως αλλαγές στην όραση, αδυναμία στα χέρια ή τα πόδια, ή μούδιασμα ή μυρμήγκιασμα σε οποιοδήποτε μέρος του σώματος.

Εμβόλια

- Ορισμένα εμβόλια περιέχουν ζωντανές αλλά ασθενείς μορφές βακτηρίων ή βακτηρίων ή ιών που προκαλούν νόσους και δε θα πρέπει να χορηγούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Kromea σε περιπτώσεις που προκαλούν λοιμώξεις. Ελέγξτε με τον γιατρό σας πριν το παιδί σας λάβει οποιοδήποτε εμβόλιο. Συνιστάται, εφ' όσον είναι εφικτό, να έχουν πραγματοποιηθεί στα παιδιά όλοι οι προγραμματισμένοι εμβολιασμοί για την ηλικία τους πριν την έναρξη της θεραπείας με Kromea. Εάν λάβετε Kromea ενώ είστε έγκυος, το μωρό σας μπορεί να διατρέχει μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης λοίμωξης για διάστημα έως πέντε περίπου μήνες μετά την τελευταία δόση

που λάβατε κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τους γιατρούς του μωρού σας και άλλους επαγγελματίες υγείας σχετικά με τη χρήση Kromea κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας, ώστε να μπορούν να αποφασίζουν πότε το μωρό σας θα πρέπει να λάβει κάποιο εμβόλιο.

Καρδιακή ανεπάρκεια

- Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν το παιδί σας είχε στο παρελθόν ή έχει σοβαρό καρδιακό πρόβλημα. Εάν το παιδί σας υποφέρει από ήπιας μορφής καρδιακή ανεπάρκεια και λαμβάνει θεραπεία με Kromea, η καρδιακή ανεπάρκεια θα πρέπει να παρακολουθείται στενά από τον γιατρό σας. Εάν παρουσιάσει νέα συμπτώματα ή επιδείνωση των συμπτωμάτων της καρδιακής ανεπάρκειας (π.χ. δύσπνοια ή πρήξιμο ποδιών) θα πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν το παιδί σας πρέπει να λάβει Kromea.

Πυρετός, μώλωπες, αιμορραγία και χλωμάδα

- Σε μερικούς ασθενείς ο οργανισμός είναι πιθανό να αποτύχει να παραγάγει αρκετή ποσότητα των κυττάρων του αίματος που βοηθούν τον οργανισμό του παιδιού να αντιμετωπίσει τις λοιμώξεις ή βοηθούν στη διακοπή της αιμορραγίας. Εάν το παιδί σας εμφανίσει πυρετό ο οποίος δεν υποχωρεί, ή μώλωπα ή αιμορραγεί πολύ εύκολα ή φαίνεται πολύ χλωμό, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας αμέσως. Ο γιατρός σας είναι πιθανό να αποφασίσει να διακόψει τη θεραπεία.

Καρκίνος

- Υπάρχουν πολύ σπάνιες περιπτώσεις εμφάνισης συγκεκριμένων μορφών καρκίνου σε παιδιά και ενήλικες που λαμβάνουν adalimumab ή άλλους TNFα-ανταγωνιστές. Άτομα με πιο σοβαρή ρευματοειδή αρθρίτιδα οι οποίοι πάσχουν από μακροχρόνια νόσο είναι πιθανό να έχουν μεγαλύτερο του μέσου όρου κίνδυνο εμφάνισης λεμφώματος και λευχαιμίας (μορφές καρκίνου που επηρεάζουν τα κύτταρα του αίματος και το μυελό των οστών). Αν το παιδί σας λαμβάνει το Kromea, μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης λεμφώματος, λευχαιμίας ή άλλων μορφών καρκίνου. Σε σπάνιες περιπτώσεις, ένας συγκεκριμένος και σοβαρός τύπος λεμφώματος, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν adalimumab. Σε κάποιους από αυτούς τους ασθενείς χορηγήθηκαν επίσης τα φάρμακα αζαθειοπρίνη ή μερκαπτοπουρίνη. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν το παιδί σας λαμβάνει αζαθειοπρίνη ή μερκαπτοπουρίνη με Kromea.
- Επιπλέον, περιπτώσεις μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν adalimumab. Εάν εμφανιστούν νέες περιοχές δέρματος με βλάβες κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία ή εάν υπάρχουν σημάδια ή περιοχές με βλάβες αλλάζουν μορφή, ενημερώστε τον γιατρό σας.
- Υπήρξαν περιπτώσεις καρκίνων, εκτός του λεμφώματος, σε ασθενείς με συγκεκριμένου τύπου πνευμονοπάθεια η οποία καλείται χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) στους οποίους έχει χορηγηθεί άλλος TNFα-ανταγωνιστής. Εάν το παιδί σας πάσχει από ΧΑΠ ή καπνίζει πολύ, θα πρέπει να συζητήσετε με τον γιατρό σας εάν η θεραπεία με έναν TNFα-ανταγωνιστή είναι κατάλληλη για το παιδί σας.
- Σε σπάνιες περιπτώσεις, η θεραπεία με το Kromea μπορεί να οδηγήσει σε σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρατηρηθούν συμπτώματα όπως επίμονο ανεξήγητο εξάνθημα, πυρετός, πόνος στις αρθρώσεις ή κόπωση.

Άλλα φάρμακα και Kromea

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό του παιδιού σας εάν το παιδί σας παίρνει, έχει πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρει άλλα φάρμακα.

Μπορείτε να λαμβάνετε το Kromea μαζί με μεθοτρεξάτη ή με συγκεκριμένα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (σουλφασαλαζίνη, υδροξυχλωροκίνη, λεφλουνομίδα και ενέσιμα σκευάσματα χρυσού), κορτικοστεροειδή ή αναλγητικά φάρμακα συμπεριλαμβανομένων των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ).

Το παιδί σας δε θα πρέπει να λαμβάνει το Kromea με φάρμακα τα οποία περιέχουν τις δραστικές ουσίες anakinra ή abatacept, εξαιτίας του υψηλού κινδύνου εκδήλωσης σοβαρής λοίμωξης. Ο συνδυασμός adalimumab καθώς και άλλων TNF-ανταγωνιστών με anakinra ή abatacept δε συνιστάται λόγω του πιθανού υψηλού κινδύνου εκδήλωσης λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών λοιμώξεων και άλλων δυνητικών φαρμακολογικών αλληλεπιδράσεων. Εάν έχετε ερωτήσεις, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον γιατρό σας.

Κύηση και θηλασμός

Εάν νομίζετε ότι το παιδί σας μπορεί να είναι έγκυος ή σχεδιάζει να αποκτήσει παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν χρησιμοποιήσει αυτό το φάρμακο.

Συνιστάται, το παιδί σας να αποφύγει να μείνει έγκυος και πρέπει να χρησιμοποιήσει κατάλληλη αντισύλληψη κατά τη χρήση του Kromea και για τουλάχιστον 5 μήνες μετά την τελευταία ένεση με Kromea. Εάν το παιδί σας μείνει έγκυος, πρέπει να επισκεφτείτε τον γιατρό του παιδιού σας.

Το Kromea πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εφόσον χρειάζεται.

Σύμφωνα με μια μελέτη για την εγκυμοσύνη, δεν υπήρχε μεγαλύτερος κίνδυνος για συγγενείς δυσπλασίες όταν η μητέρα είχε λάβει adalimumab κατά την εγκυμοσύνη σε σύγκριση με τις μητέρες που έπασχαν από την ίδια νόσο και οι οποίες δεν έλαβαν adalimumab.

Το Kromea μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά την διάρκεια του θηλασμού.

Εάν το παιδί σας έλαβε Kromea κατά την εγκυμοσύνη της, το μωρό της μπορεί να διατρέχει μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης λοίμωξης. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τους γιατρούς του μωρού της και άλλους επαγγελματίες υγείας σχετικά με τη χρήση του Kromea κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης της, πριν το μωρό λάβει κάποιο εμβόλιο (για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στην παράγραφο σχετικά με τον εμβολιασμό).

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Kromea μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης, ποδηλασίας ή χειρισμού μηχανημάτων. Αίσθηση στροβιλισμού του δωματίου (ίλιγγος) και διαταραχές της όρασης μπορεί να προκύψουν μετά τη λήψη του Kromea.

Το Kromea περιέχει νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 0,8 ml δόσης, αυτό σημαίνει ότι ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Kromea

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού του παιδιού

σας ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας σχετικά με οποιαδήποτε οδηγία ή εάν έχετε οποιαδήποτε ερώτηση. Ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει μια άλλη περιεκτικότητα του Kromea εάν το παιδί σας χρειάζεται μια διαφορετική δόση.

Το Kromea ενίεται κάτω από το δέρμα (υποδόρια χρήση). Επίσης διατίθεται για χρήση, η συσκευασία της προγεμισμένης σύριγγας 40 mg και της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας 40 mg.

Οι συνιστώμενες δόσεις του Kromea για κάθε μία από τις εγκεκριμένες χρήσεις φαίνονται στον ακόλουθο πίνακα.

Πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα		
Ηλικία ή σωματικό βάρος	Πόση ποσότητα και πόσο συχνά να λαμβάνεται;	Σχόλια
Παιδιά, έφηβοι και ενήλικες ηλικίας από 2 ετών με βάρος 30 kg ή άνω	40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα	Δεν εφαρμόζεται
Παιδιά και έφηβοι ηλικίας από 2 ετών με βάρος από 10 kg έως λιγότερο από 30 kg	20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα	Δεν εφαρμόζεται

Αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα		
Ηλικία ή σωματικό βάρος	Πόση ποσότητα και πόσο συχνά να λαμβάνεται;	Σχόλια
Παιδιά, έφηβοι και ενήλικες ηλικίας από 6 ετών με βάρος 30 kg ή άνω	40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα	Δεν εφαρμόζεται
Παιδιά και έφηβοι ηλικίας από 6 ετών με βάρος από 15 kg έως λιγότερο από 30 kg	20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα	Δεν εφαρμόζεται

Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας		
Ηλικία ή σωματικό βάρος	Πόση ποσότητα και πόσο συχνά να λαμβάνεται;	Σχόλια
Παιδιά και έφηβοι ηλικίας από 4 ετών έως 17 ετών με βάρος 30 kg ή άνω	Αρχική δόση 40 mg, ακολουθούμενη από 40 mg μια εβδομάδα μετά. Μετά, η συνήθης δόση είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα	Δεν εφαρμόζεται
Παιδιά και έφηβοι ηλικίας από 4 ετών έως 17 ετών με βάρος 15 kg έως λιγότερο από 30 kg	Αρχική δόση 20 mg, ακολουθούμενη από 20 mg μια εβδομάδα μετά. Μετά, η συνήθης δόση είναι 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.	Δεν εφαρμόζεται

Παιδιατρική νόσος του Crohn		
Ηλικία ή σωματικό βάρος	Πόση ποσότητα και πόσο συχνά να λαμβάνεται;	Σχόλια
Παιδιά και έφηβοι ηλικίας από 6 ετών έως 17 ετών με βάρος 40 kg ή άνω	Αρχική δόση 80 mg (ως δύο ενέσεις των 40 mg σε μία ημέρα) ακολουθούμενη από 40 mg δύο	Εάν αυτή η δόση δεν έχει ικανοποιητική δράση, ο γιατρός του παιδιού σας είναι πιθανό να

	εβδομάδες μετά. Εάν απαιτείται ταχύτερη ανταπόκριση, ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει μία αρχική δόση των 160 mg (ως τέσσερις ενέσεις των 40 mg σε μία ημέρα ή ως δύο ενέσεις των 40 mg ημερησίως για δύο συνεχόμενες ημέρες), ακολουθούμενη από 80 mg (ως δύο ενέσεις των 40 mg σε μία ημέρα) δύο εβδομάδες μετά. Ακολούθως, η συνήθης δόση είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.	αυξήσει τη δοσολογία σε 40 mg κάθε εβδομάδα ή 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.
Παιδιά και έφηβοι ηλικίας από 6 ετών έως 17 ετών με βάρος λιγότερο από 40 kg	Αρχική δόση 40 mg, ακολουθούμενη από 20 mg δύο εβδομάδες μετά. Εάν απαιτείται ταχύτερη ανταπόκριση, ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει μία αρχική δόση 80 mg (ως δύο ενέσεις των 40 mg σε μία ημέρα), ακολουθούμενη από 40 mg δύο εβδομάδες μετά. Ακολούθως, η συνήθης δόση είναι 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.	Εάν αυτή η δόση δεν έχει ικανοποιητική δράση, ο γιατρός του παιδιού σας είναι πιθανό να αυξήσει τη συχνότητα της δόσης σε 20 mg κάθε εβδομάδα.

Παιδιατρική ραγοειδίτιδα		
Ηλικία ή σωματικό βάρος	Πόση ποσότητα και πόσο συχνά να λαμβάνεται;	Σχόλια
Παιδιά και έφηβοι ηλικίας από 2 ετών με βάρος λιγότερο από 30 kg	20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα	Ο γιατρός του παιδιού σας μπορεί να συνταγογραφήσει μία αρχική δόση των 40 mg η οποία μπορεί να χορηγηθεί μία εβδομάδα πριν την έναρξη της συνήθους δόσης. Το Kromea συνιστάται για χρήση σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη.
Παιδιά και έφηβοι ηλικίας από 2 ετών με βάρος τουλάχιστον 30 kg	40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα	Ο γιατρός του παιδιού σας μπορεί να συνταγογραφήσει μία αρχική δόση των 80 mg η οποία μπορεί να χορηγηθεί μία εβδομάδα πριν την έναρξη της συνήθους δόσης. Το Kromea συνιστάται για χρήση σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη.

Τρόπος και οδός χορήγησης

Το Kromea χορηγείται με ένεση κάτω από το δέρμα (υποδόρια έγχυση).

Λεπτομερείς οδηγίες σχετικά με το πώς να ενέσετε το Kromea παρέχονται στην παράγραφο 7 «Οδηγίες Χρήσης».

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Kromea από την κανονική

Εάν κατά λάθος εγχύσετε μεγαλύτερη ποσότητα υγρού Kromea ή εάν κάνετε την ένεση του Kromea πιο συχνά από ό,τι σας είπε ο/η γιατρός σας, καλέστε τον/τη γιατρό σας και ενημερώστε τον/την ότι το παιδί σας πήρε μεγαλύτερη δόση. Θα πρέπει να έχετε πάντοτε την εξωτερική συσκευασία ή το φιαλίδιο του φαρμάκου μαζί σας, ακόμη και όταν είναι άδεια.

Εάν χρησιμοποιήσετε μικρότερη δόση Kromea από την κανονική

Εάν κατά λάθος ενέσετε μικρότερη ποσότητα υγρού Kromea ή εάν κάνετε την ένεση του Kromea λιγότερο συχνά από ό,τι σας είπε ο/η γιατρός του παιδιού σας ή ο φαρμακοποιός σας, θα πρέπει να καλέσετε το/τη γιατρό του παιδιού σας ή ο φαρμακοποιός σας και να του/της πείτε ότι το παιδί σας πήρε μικρότερη δόση. Θα πρέπει να έχετε πάντοτε την εξωτερική συσκευασία ή το φιαλίδιο του φαρμάκου μαζί σας, ακόμη και όταν είναι άδεια.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Kromea

Εάν ξεχάσετε να κάνετε στο παιδί σας την ένεση Kromea, θα πρέπει να κάνετε την ένεση του Kromea αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Κατόπιν θα συνεχίσετε την επόμενη δόση του παιδιού σας την ημέρα που είχε αρχικά προγραμματισθεί, εάν δεν είχατε ξεχάσει τη δόση.

Εάν το παιδί σας σταματήσει να παίρνει το Kromea

Η απόφαση να σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Kromea θα πρέπει να συζητηθεί με τον γιατρό του παιδιού σας. Τα συμπτώματα του παιδιού σας μπορεί να επανέλθουν μετά την διακοπή της θεραπείας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες έως μέτριες. Όμως κάποιες μπορεί να είναι σοβαρές και να απαιτούν θεραπεία. Ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν μέσα σε διάστημα 4 μηνών ή περισσότερο μετά την τελευταία ένεση Kromea.

Αναζητήστε επείγοντως ιατρική βοήθεια, εάν παρατηρήσετε κάποιο από τα ακόλουθα σημεία αλλεργικής αντίδρασης ή καρδιακής ανεπάρκειας:

- σοβαρό εξάνθημα, κνίδωση,
- οίδημα προσώπου, χεριών, ποδιών,
- αναπνευστικό πρόβλημα, δυσκολία κατάποσης,
- δυσκολία αναπνοής κατά την άσκηση ή κατά την κατάκλιση ή οίδημα στα πόδια.

Ενημερώστε τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν, εάν παρατηρήσετε κάποιο από τα ακόλουθα:

- σημεία και συμπτώματα λοίμωξης, όπως πυρετός, αίσθημα ασθένειας, πληγές, οδοντικά προβλήματα, αίσθηση καύσου κατά την ούρηση, αίσθημα αδυναμίας ή κόπωσης ή βήχας,
- συμπτώματα νευρολογικών προβλημάτων όπως μυρμηκίαση, μούδιασμα, διπλωπία ή αδυναμία χεριών ή ποδιών,
- σημεία καρκίνου του δέρματος όπως τοπικό πρήξιμο ή ανοιχτό έλκος το οποίο δε θεραπεύεται,
- σημεία και συμπτώματα ύποπτα για αιματολογικές διαταραχές, όπως παρατενόμενος πυρετός, μώλωπες, αιμορραγία, ωχρότητα.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί με το adalimumab:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους)

- αντιδράσεις της θέσης ένεσης (που συμπεριλαμβάνουν άλγος, οίδημα, ερυθρότητα ή κνησμό),
- λοιμώξεις αναπνευστικού συστήματος (συμπεριλαμβάνονται κρυολόγημα, καταρροή, ιγμορίτιδα, πνευμονία),
- πονοκέφαλος,
- πόνος στην κοιλιά,
- ναυτία και έμετος,
- εξάνθημα,
- πόνος στους μύες.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους)

- σοβαρές λοιμώξεις (συμπεριλαμβάνεται σηψαιμία και γρίπη),
- εντερικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβάνεται γαστρεντερίτιδα),
- λοιμώξεις του δέρματος (συμπεριλαμβάνονται κυτταρίτιδα και έρπης),
- λοιμώξεις του αυτιού,
- λοιμώξεις του στόματος (συμπεριλαμβάνονται λοιμώξεις των δοντιών και έρπης),
- λοιμώξεις του αναπαραγωγικού συστήματος,
- λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος,
- μυκητιασικές λοιμώξεις,
- λοιμώξεις των αρθρώσεων,
- καλοήθεις όγκοι,
- καρκίνος δέρματος,
- αλλεργικές αντιδράσεις (συμπεριλαμβάνεται εποχική αλλεργία),
- αφυδάτωση,
- αλλαγές της διάθεσης (συμπεριλαμβάνεται κατάθλιψη),
- άγχος,
- δυσκολίες στον ύπνο,
- διαταραχές της αίσθησης όπως μυρμηγκίασμα, αίσθημα τσιμπήματος ή μούδιασμα,
- ημικρανία,
- συμπτώματα συμπίεσης της νευρικής ρίζας (συμπεριλαμβάνεται πόνος χαμηλά στη μέση και πόνος στο πόδι),
- διαταραχές όρασης,
- φλεγμονή του οφθαλμού,
- φλεγμονή των βλεφάρων και πρήξιμο του ματιού,
- ίλιγγος (αίσθηση ότι γυρίζει το δωμάτιο),
- αίσθημα γρήγορου καρδιακού παλμού,
- υψηλή αρτηριακή πίεση,
- κοκκίνισμα,
- αιμάτωμα (συμπαγές οίδημα με θρόμβο αίματος),
- βήχας,
- άσθμα,

- διακοπή της αναπνοής,
- γαστρεντερική αιμορραγία,
- δυσπεψία (φούσκωμα, καούρα),
- παλινδρόμηση,
- σύνδρομο ξηρότητας (συμπεριλαμβάνονται ξηρότητα στα μάτια και ξηροστομία),
- κνησμός,
- εξάνθημα με φαγούρα,
- μώλωπες,
- φλεγμονή του δέρματος (όπως έκζεμα),
- σπάσιμο των νυχιών του χεριού και του ποδιού,
- αυξημένη εφίδρωση,
- απώλεια μαλλιών,
- νέα εκδήλωση ή επιδείνωση των συμπτωμάτων ψωρίασης,
- μυϊκοί σπασμοί,
- αιματουρία,
- προβλήματα στους νεφρούς,
- πόνος στο στήθος,
- οίδημα (συσσώρευση υγρού στο σώμα που προκαλεί πρήξιμο στον προσβεβλημένο ιστό),
- πυρετός,
- μείωση των αιμοπεταλίων του αίματος που αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας ή εμφάνισης μωλώπων,
- καθυστερημένη επούλωση.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους)

- ασυνήθεις λοιμώξεις (συμπεριλαμβάνονται φυματίωση και άλλες λοιμώξεις) που προκύπτουν όταν η αντίσταση στη νόσο είναι μειωμένη,
- νευρολογικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβάνεται η ιογενής μηνιγγίτιδα),
- λοιμώξεις του οφθαλμού,
- βακτηριακές λοιμώξεις,
- εκκολπωματίτιδα (φλεγμονή και λοίμωξη του παχέος εντέρου),
- καρκίνος συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου που επηρεάζει το λεμφικό σύστημα (λέμφωμα) και του μελανώματος (μία μορφή καρκίνου του δέρματος),
- διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος που μπορεί να επηρεάσουν τους πνεύμονες, το δέρμα και τους λεμφαδένες (συνηθέστερα ως μία κατάσταση που ονομάζεται σαρκοείδωση),
- αγγειίτιδα (φλεγμονή αιμοφόρων αγγείων),
- τρόμος,
- νευροπάθεια (βλάβη των νεύρων),
- εγκεφαλικό επεισόδιο,
- διπλωπία,
- απώλεια ακοής, βουητό,
- αίσθημα ανώμαλου καρδιακού ρυθμού όπως παράλειψη καρδιακών παλμών,
- καρδιολογικά προβλήματα που μπορεί να προκαλέσουν διακοπή της αναπνοής ή πρήξιμο των αστραγάλων,
- καρδιακή προσβολή,
- ένα σάκο στο τοίχωμα μιας μεγάλης αρτηρίας, φλεγμονή και θρόμβωση μίας φλέβας, απόφραξη ενός αιμοφόρου αγγείου,
- πνευμονικές νόσοι που προκαλούν διακοπή της αναπνοής (συμπεριλαμβάνεται φλεγμονή),
- πνευμονική εμβολή (απόφραξη μίας αρτηρίας των πνευμόνων),
- υπεζωκοτική συλλογή (μη φυσιολογική συλλογή υγρού στη περιοχή των πλευρών),
- φλεγμονή του παγκρέατος που προκαλεί σοβαρό πόνο στην κοιλιά και την πλάτη,
- δυσκολία στην κατάποση,

- οίδημα προσώπου (πρήξιμο),
- φλεγμονή της χοληδόχου κύστης, πέτρες στη χολή,
- λιπώδες ήπαρ (συσσώρευση λίπους στα ηπατικά κύτταρα),
- νυκτερινοί ιδρώτες,
- ουλή,
- μη φυσιολογική μυϊκή κατάπτωση,
- συστηματικός ερυθρελάτης λύκος (μία διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος συμπεριλαμβανομένων φλεγμονών του δέρματος, της καρδιάς, του πνεύμονα, των αρθρώσεων και άλλων οργανικών συστημάτων),
- διαταραχές του ύπνου,
- ανικανότητα,
- φλεγμονές.

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους)

- λευχαιμία (καρκίνος που επηρεάζει το αίμα και το μυελό των οστών),
- σοβαρή αλλεργική αντίδραση με καταπληξία,
- σκλήρυνση κατά πλάκας,
- νευρολογικές διαταραχές (όπως φλεγμονή του οπτικού νεύρου του οφθαλμού, και σύνδρομο Guillain- Barré, μία κατάσταση που μπορεί να προκαλέσει μυϊκή αδυναμία, μη φυσιολογικές αισθήσεις, μυρμηκίαση στους βραχίονες και στο άνω μέρος του σώματος),
- καρδιακή ανακοπή,
- πνευμονική ίνωση (ουλές στον πνεύμονα),
- διάτρηση του εντέρου (τρύπα στο τοίχωμα του εντέρου),
- ηπατίτιδα (φλεγμονή του ήπατος),
- επανενεργοποίηση της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β,
- αυτοάνοση ηπατίτιδα (φλεγμονή του ήπατος που προκαλείται από το ανοσοποιητικό σύστημα),
- δερματική αγγειίτιδα (φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων του δέρματος),
- σύνδρομο Stevens-Johnson (απειλητική για τη ζωή αντίδραση με συμπτώματα που προσομοιάζουν με της γρίπης και κυψελώδες εξάνθημα),
- οίδημα προσώπου (πρήξιμο) που σχετίζεται με αλλεργικές αντιδράσεις,
- πολύμορφο ερύθημα (φλεγμονώδες εξάνθημα δέρματος),
- σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο,
- αγγειοοίδημα (τοπικό πρήξιμο δέρματος)
- λειχηνοειδής αντίδραση δέρματος (κνησμάδες ερυθρό-μωβ εξάνθημα στο δέρμα).

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- ηπατοσπληνικό λέμφωμα εκ Τ-κυττάρων (ένα σπάνιο είδος καρκίνου του αίματος που συχνά είναι θανατηφόρο),
- καρκίνωμα εκ κυττάρων Merkel (τύπος καρκίνου του δέρματος),
- ηπατική ανεπάρκεια,
- επιδείνωση μίας κατάστασης η οποία ονομάζεται δερματομυοσίτιδα (εμφανίζεται ως δερματικό εξάνθημα συνοδευόμενο από μυϊκή αδυναμία).

Κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν με το adalimumab μπορεί να μην έχουν συμπτώματα και μπορεί να ανακαλυφθούν μόνο με εξετάσεις αίματος. Αυτές συμπεριλαμβάνουν:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους)

- χαμηλές τιμές των λευκοκυττάρων,
- χαμηλές τιμές των ερυθροκυττάρων,
- αυξημένα λιπίδια αίματος,
- αυξημένα ηπατικά ένζυμα.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους)

- υψηλές τιμές των λευκοκυττάρων,
- χαμηλές τιμές των αιμοπεταλίων του αίματος,
- αυξημένο ουρικό οξύ αίματος,
- μη φυσιολογικές τιμές νατρίου του αίματος,
- χαμηλές τιμές ασβεστίου αίματος,
- χαμηλές τιμές φωσφόρου του αίματος,
- υψηλό σάκχαρο αίματος,
- υψηλές τιμές αίματος της γαλακτικής αφυδρογονάσης,
- παρουσία αυτοαντισωμάτων στο αίμα,
- χαμηλό κάλιο αίματος

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους)

- υψηλή μέτρηση χολερυθρίνης (ηπατικές δοκιμασίες αίματος)

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους)

- χαμηλές τιμές των λευκοκυττάρων, των ερυθροκυττάρων και των αιμοπεταλίων του αίματος.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν το παιδί σας εμφανίσει κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό του παιδιού σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών, μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Kromea

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση/στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Εναλλακτικές Συνθήκες Φύλαξης:

Όταν απαιτείται (για παράδειγμα, όταν ταξιδεύετε), το Kromea μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου (μέχρι 25°C) για μέγιστο χρονικό διάστημα έως 14 ημέρες - βεβαιωθείτε ότι προστατεύεται από το φως.

Αφού βγει από το ψυγείο με σκοπό να φυλαχθεί σε θερμοκρασία δωματίου, το φιαλίδιό σας **πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 14 ημερών ή να απορριφθεί**, έστω και αν αργότερα ξαναποθετηθεί στο ψυγείο.

Θα πρέπει να καταγράφετε την ημερομηνία κατά την οποία το φιαλίδιο βγήκε για πρώτη φορά από το ψυγείο, καθώς και την ημερομηνία μετά από την οποία θα πρέπει να απορριφθεί.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Kromea

- Η δραστική ουσία είναι το adalimumab. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 40 mg adalimumab σε διάλυμα των 0,8 ml.
- Τα άλλα συστατικά είναι διυδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο, φωσφορικό διυδρικό δινάτριο, μαννιτόλη, νάτριο χλωριούχο, κιτρικό οξύ μονοϋδρικό, νάτριο κιτρικό, πολυσορβικό 80, νατρίου υδροξείδιο και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του φιαλιδίου του Kromea και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Kromea 40 mg/0,8 ml ενέσιμο διάλυμα (ένεση) για παιδιατρική χρήση διατίθεται ως στείρο, διαυγές, άχρωμο διάλυμα των 0,8 ml του adalimumab 40 mg.

Το Kromea 40 mg/0,8 ml ενέσιμο διάλυμα για παιδιατρική χρήση διατίθεται σε γυάλινο φιαλίδιο. Κάθε συσκευασία περιέχει 1 φιαλίδιο (στείρο διάλυμα των 0,8 ml), 1 στείρα σύριγγα για ένεση, 1 στείρα βελόνα, 1 προσαρμογέα φιαλιδίου και 2 επιθέματα αλκοόλης.

Το Kromea διατίθεται σε φιαλίδιο, σε προγεμισμένη σύριγγα και σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
Αυστρία

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Ιταλία.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Οδηγίες χρήσης

Βεβαιωθείτε ότι διαβάσατε, κατανοήσατε και ακολουθήστε αυτές τις Οδηγίες Χρήσης πριν από την ένεση του Kromea. Ο επαγγελματίας υγείας σας πρέπει να σας δείξει πώς να προετοιμάσετε και να πραγματοποιήσετε την ένεση του Kromea κατάλληλα με τη χρήση της τυποποιημένης συσκευασίας φιαλιδίου (kit) πριν την χρησιμοποιήσετε για πρώτη φορά. Επικοινωνήστε με τον επαγγελματία υγείας

σας εάν έχετε οποιασδήποτε ερωτήσεις.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

7. Οδηγίες Χρήσης

Kromeya[®] Kit Φιαλιδίου

Εξαρτήματα μίας χρήσης και φιαλίδιο φαρμάκου (adalimumab)
για υποδόρια ένεση
40 mg/0,8 ml



Σημείωση: οι εικόνες προορίζονται για επεξηγηματικούς λόγους μόνο.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρες τις παρούσες οδηγίες πριν χρησιμοποιήσετε το Kromeya Τυποποιημένη Συσκευασία Φιαλιδίου (kit).

Σημαντικές Πληροφορίες

- Χρησιμοποιήστε το Kromeya Τυποποιημένη Συσκευασία Φιαλιδίου (kit) μόνο εάν ο επαγγελματίας υγείας σας έχει εκπαιδεύσει σχετικά με το πώς να το χρησιμοποιείτε σωστά.
- Το Kromeya Τυποποιημένη Συσκευασία Φιαλιδίου (kit) είναι για μία μόνο χρήση.
- Δεν επιτρέπεται στα παιδιά να πραγματοποιούν μόνα τους την ένεση και η ένεση πρέπει να πραγματοποιείται από έναν εκπαιδευμένο ενήλικα.
- Φυλάσσετε όλα τα εξαρτήματα του Kromeya Τυποποιημένη Συσκευασία Φιαλιδίου (kit) και το δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.
- **Μην** ανακινείτε την σύριγγα ή το φιαλίδιο.
Η ανακίνηση μπορεί να προκαλέσει ζημιά.
- Επικοινωνήστε με τον επαγγελματία υγείας σας ή τον φαρμακοποιό σας εάν έχετε ερωτήσεις ή χρειάζεστε υποστήριξη.

Πληροφορίες Φύλαξης

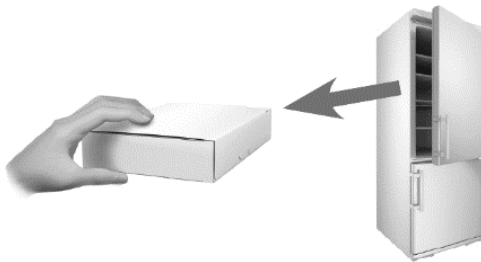
- Φυλάσσετε το Kromeya Τυποποιημένη Συσκευασία Φιαλιδίου (kit) στο εξωτερικό κουτί του για να προστατεύεται από το φως.
- Φυλάσσετε το Kromeya Τυποποιημένη Συσκευασία Φιαλιδίου (kit) σε ψυγείο μεταξύ 2°C έως 8°C.

- Εάν απαιτείται, για παράδειγμα όταν ταξιδεύετε, το Kromea Τυποποιημένη Συσκευασία Φιαλιδίου (kit) μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου για έως και 14 ημέρες.

Βήμα 1

Συλλέξτε τις προμήθειες και
ελέγξτε για φθορές

1.1 Βγάλτε το Kromea Τυποποιημένη Συσκευασία Φιαλιδίου (kit) από το ψυγείο.



1.2 Αφήστε το kit σε θερμοκρασία δωματίου τουλάχιστον για 30 λεπτά ώστε το φάρμακο να ζεσταθεί. Η ένεση κρύου φαρμάκου μπορεί να είναι επώδυνη.



Προειδοποίηση: Μην θερμαίνετε το kit με οποιονδήποτε άλλο τρόπο, όπως σε φούρνο μικροκυμάτων, σε ζεστό νερό, ή σε άμεσο ηλιακό φως.

1.3 Ανοίξτε το kit και βγάλτε έξω όλα τα εξαρτήματα και τοποθετήστε τα πάνω σε μία καθαρή, στεγνή, επίπεδη επιφάνεια.

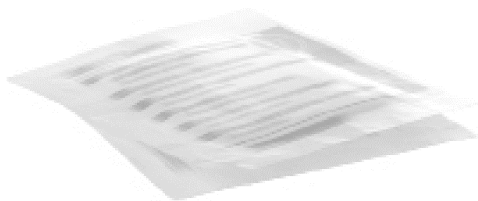
Ελέγξτε τα εξαρτήματα ώστε να διασφαλίσετε ότι η συσκευασία και το περιεχόμενο δεν έχουν υποστεί φθορά.



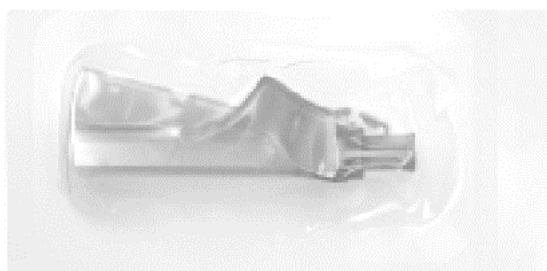
Φιαλίδιο



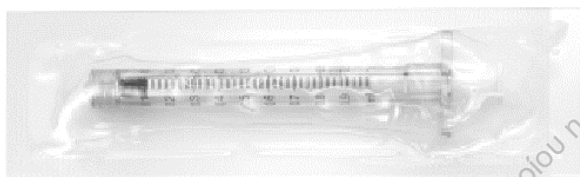
Προσαρμογέας φιαλιδίου



Επιθέματα αλκοόλης



Βελόνα



Σύριγγα

Προειδοποίηση: Μην χρησιμοποιήσετε εάν έχει υποστεί φθορά.

1.4 Θα χρειαστείτε επίσης τις ακόλουθες προμήθειες που δεν περιλαμβάνονται στο kit:

- Ένα καθαρό κομμάτι βαμβάκι ή μία γάζα, και
- Ένα δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων (βλ. παράγραφο 7.2).

Ανοίξτε το δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων ώστε να είναι έτοιμο.



1.5 Ελέγξτε το αρχείο σας με τις ημερομηνίες και τις θέσεις ένεσης για να υπολογίσετε τη θέση ένεσης για την παρούσα συνεδρία.



Βήμα 2

Προετοιμασία Φιαλιδίου

2.1 Πλύντε τα χέρια σας με σαπούνι, νερό και στεγνώστε τα καλά.



Προειδοποίηση: Τα γάντια δεν αντικαθιστούν την ανάγκη για πλύσιμο των χεριών.

2.2 Ελέγξτε την ετικέτα του φιαλιδίου ώστε να γράφει Kromea και την ημερομηνία λήξης.



Προειδοποίηση: Μην χρησιμοποιήσετε το φιαλίδιο εάν:

- Η ονομασία πάνω στο φιαλίδιο δεν είναι Kromea.
- Η ημερομηνία λήξης του φιαλιδίου έχει παρέλθει.

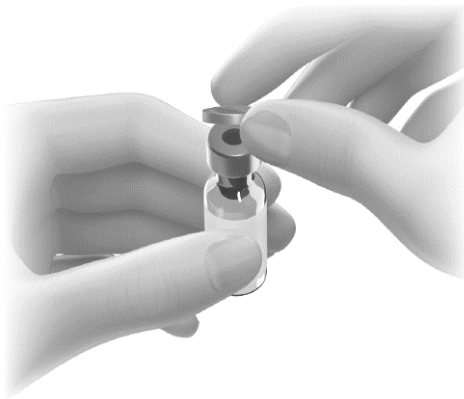
2.3 Ελέγξτε το υγρό ώστε να διασφαλίσετε ότι:

Το υγρό είναι διαυγές, άχρωμο, και ελεύθερο σωματιδίων.

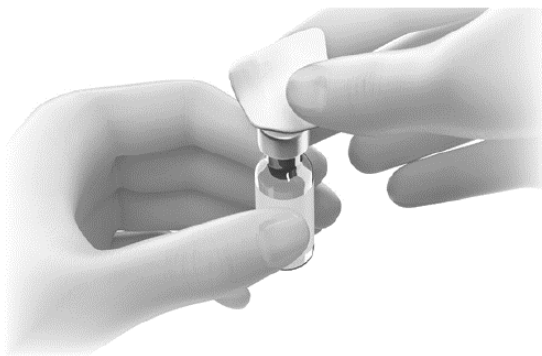


Προειδοποίηση: Μην χρησιμοποιήσετε το φιαλίδιο εάν το υγρό είναι θολό, χρωματισμένο ή εσωτερικά έχει σωματίδια ή νιφάδες.

2.4 Αφαιρέστε απαλά το κίτρινο πώμα από το φιαλίδιο.

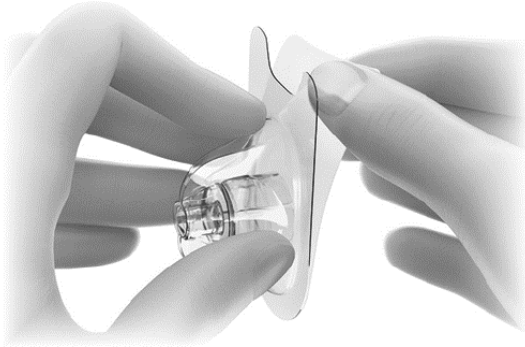


2.5 Σκουπίστε ολόκληρη την επιφάνεια του πάνω μέρους του φιαλιδίου με ένα επίθεμα αλκοόλης και πετάξτε το επίθεμα.



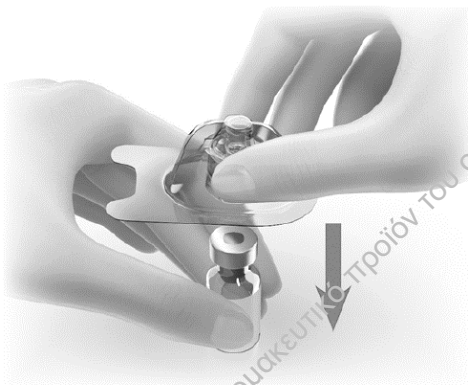
Προειδοποίηση: Μην αγγίζετε το πάνω μέρος του φιαλιδίου μετά τον καθαρισμό.

2.6 Ξεκολλήστε το χαρτί από τη συσκευασία του προσαρμογέα του φιαλιδίου χωρίς να βγάλετε τον προσαρμογέα του φιαλιδίου έξω από τη συσκευασία του.

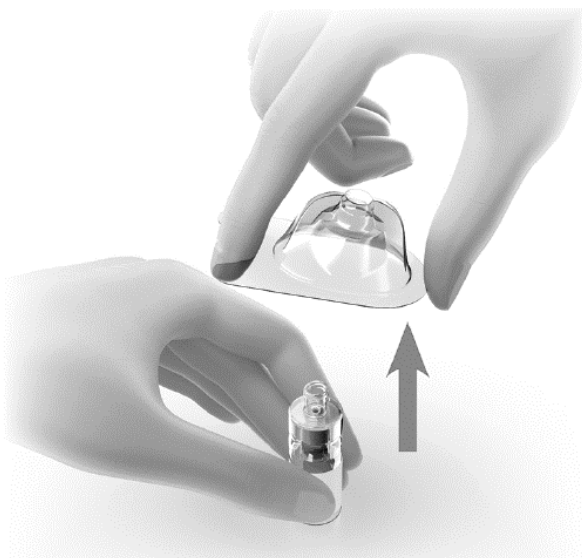


Προειδοποίηση: Μην αγγίζετε τον προσαρμογέα του φιαλιδίου.

2.7 Με τον προσαρμογέα του φιαλιδίου ακόμα μέσα στην συσκευασία του, πιέστε τον προσαρμογέα του φιαλιδίου προς το άνω μέρος του φιαλιδίου έως ότου εφαρμόσει στη θέση του.



2.8 Κρατήστε το φιαλίδιο και ανασηκώστε τη συσκευασία. Για να διασφαλίσετε ότι ο προσαρμογέας παραμένει στο άνω μέρος του φιαλιδίου, κρατήστε τη συσκευασία από το εξωτερικό χείλος.



Βήμα 3

Προετοιμασία Σύριγγας



3.1 Ανοίξτε τη συσκευασία της σύριγγας και πιάστε το κυλινδρικό τμήμα της σύριγγας.



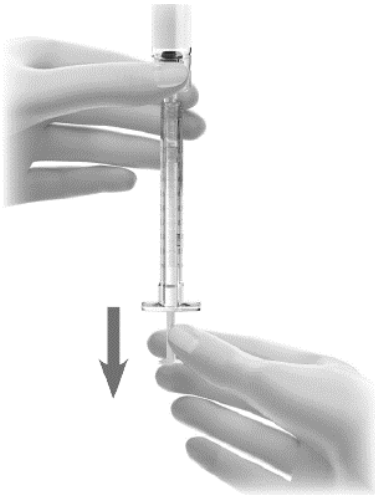
Προειδοποίηση: Μην αγγίζετε το ρύγχος της σύριγγας.

3.2 Κρατήστε τον προσαρμογέα του φιαλιδίου, εισάγετε το ρύγχος της σύριγγας στον προσαρμογέα και βιδώστε για να συνδεθούν.



3.3 Αναποδογυρίστε το φιαλίδιο ώστε να βρίσκεται σε κάθετη θέση με την σύριγγα να είναι ακόμα συνδεδεμένη.

3.4 Κρατήστε το φιαλίδιο και την σύριγγα κάθετα και τραβήξτε αργά τη συνταγογραφημένη δόση.



Προειδοποίηση: Εάν η ράβδος του εμβόλου τραβηχτεί εντελώς έξω, πετάξτε την σύριγγα.

Μην προσπαθήσετε να την επαναεισάγετε και χρησιμοποιήστε ένα καινούργιο kit.

3.5 Πιέστε αργά τη ράβδο του εμβόλου σε όλο το μήκος για να ξαναγυρίσετε πίσω στο φιαλίδιο το φάρμακο. Με αυτόν τον τρόπο απομακρύνονται οποιαδήποτε κενά αέρος ή φυσαλίδες.

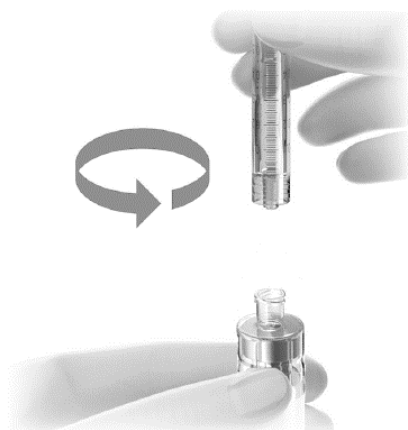


Τραβήξτε ξανά αργά προς τα έξω το έμβολο έως τη συνταγογραφημένη δόση και σταματήστε.

Εάν ακόμα βλέπετε κενά αέρος ή φυσαλίδες στο ρύγχος της σύριγγας, επαναλάβετε αυτό το βήμα έως ότου τα κενά αέρος ή οι φυσαλίδες εξαφανιστούν. Μην ανακινείτε την σύριγγα.

Προειδοποίηση: Μην χρησιμοποιήσετε την σύριγγα εάν υπάρχει μεγάλη ποσότητα αέρα εσωτερικά της σύριγγας.

3.6 Γυρίστε το φιαλίδιο και την σύριγγα, κρατήστε σταθερά τον προσαρμογέα του φιαλιδίου και ξεβιδώστε την σύριγγα από τον προσαρμογέα του φιαλιδίου.



3.7 Τοποθετήστε την σύριγγα σε μία καθαρή, επίπεδη επιφάνεια.

Προειδοποίηση: Μην αγγίζετε το ρύγχος της σύριγγας.

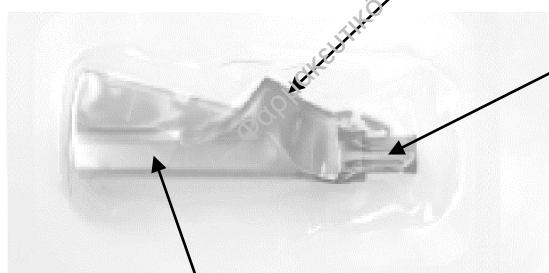
Προειδοποίηση: Μην πετάξετε το φιαλίδιο.

Βήμα 4

Προετοιμασία Βελόνας

Κάλυμμα Ασφαλείας

Πλέγμα με την ειδική υφή για τα δάκτυλα

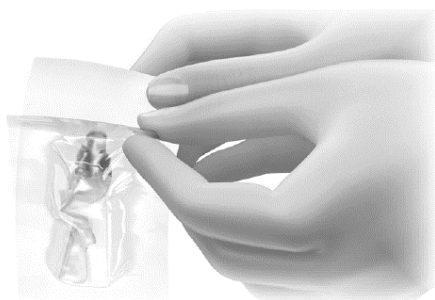


Κίτρινος
σύνδεσμος
σύριγγας

Κάλυμμα

Βελόνα

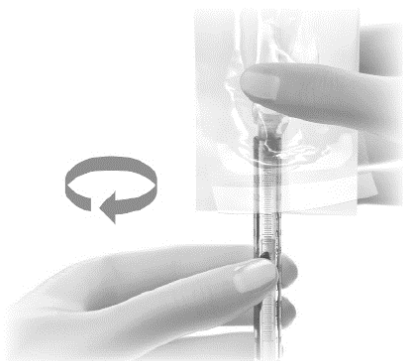
4.1 Ανοίξτε τη συσκευασία της βελόνας για να αποκαλυφθεί ο κίτρινος σύνδεσμος της σύριγγας.



Προειδοποίηση: Μην βγάλετε τη βελόνα έξω από τη συσκευασία της.

Προειδοποίηση: Μην αγγίζετε τον κίτρινο σύνδεσμο.

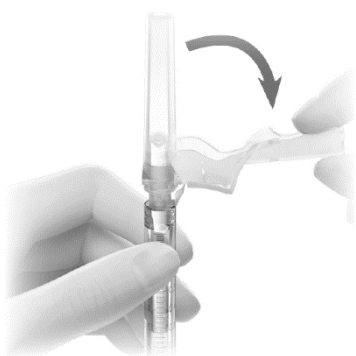
4.2 Εισάγετε το ρύγχος της σύριγγας στον κίτρινο σύνδεσμο της σύριγγας και βιδώστε για να συνδεθούν.



4.3 Απομακρύνετε τη συσκευασία της βελόνας.

Προειδοποίηση: Μην αφαιρέσετε το διάφανο κάλυμμα της βελόνας.

4.4 Μετακινήστε το ροζ κάλυμμα ασφαλείας της βελόνας προς τα πίσω προς την πλευρά της σύριγγας.



Προειδοποίηση: Μην αποσπάσετε το ροζ κάλυμμα ασφαλείας της βελόνας από τον κίτρινο σύνδεσμο.

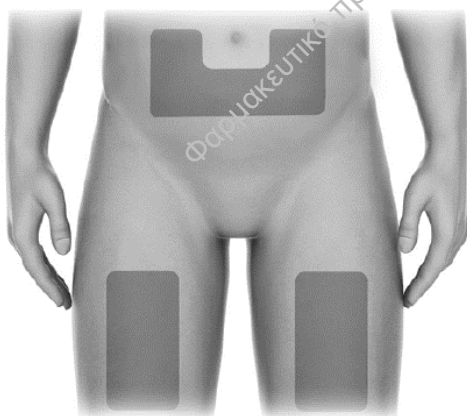
4.5 Τοποθετήστε την σύριγγα σε μία καθαρή, επίπεδη επιφάνεια.

Βήμα 5

Προετοιμασία Ένεσης

5.1 Επιλέξτε μία θέση ένεσης:

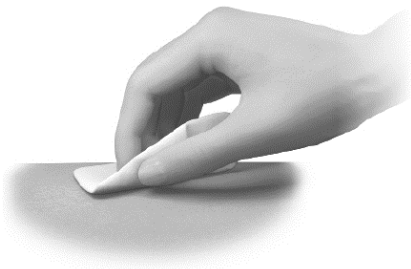
- Στο άνω μέρος των μηρών
- ή
- Στην κατώτερη περιοχή του στομάχου (πραγματοποιήστε την ένεση τουλάχιστον 5 εκατοστά από τον αφαλό).



Επιλέξτε μία διαφορετική θέση ένεσης κάθε φορά (τουλάχιστον 2,5 εκατοστά από την προηγούμενη θέση ένεσης) ώστε να μειωθεί η ερυθρότητα, ο ερεθισμός ή άλλα δερματικά προβλήματα.

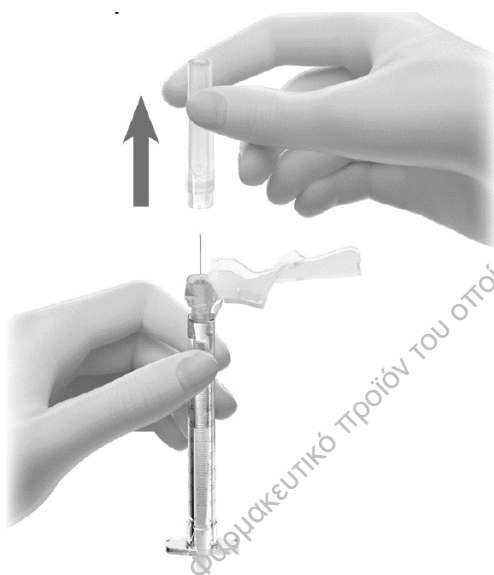
Προειδοποίηση: Μην πραγματοποιήσετε την ένεση σε περιοχή με πληγές (ευαίσθητη), με μώλωπες, ερυθρότητα, σκληρή, με ουλές ή σε περιοχές όπου υπάρχουν ραγάδες.

5.2 Καθαρίστε τη θέση ένεσης με ένα επίθεμα αλκοόλης και πετάξτε το επίθεμα.



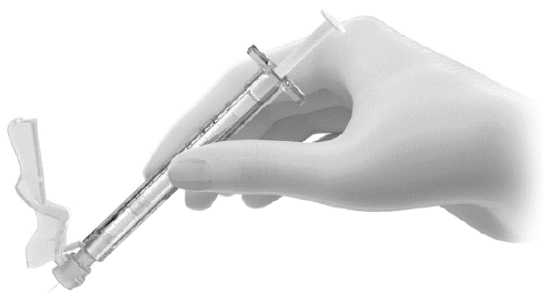
Προειδοποίηση: Μην φυσάτε πάνω στη θέση ένεσης ή την αγγίζετε μετά τον καθαρισμό.

5.3 Αφαιρέστε το διάφανο κάλυμμα της βελόνας τραβώντας το ευθεία προς τα πάνω και πετάξτε το.



Προειδοποίηση: Μην προσπαθήσετε να τοποθετήσετε το κάλυμμα της βελόνας πίσω πάλι στη βελόνα.

5.4 Κρατήστε την σύριγγα όπως ένα μολύβι με το ροζ κάλυμμα ασφαλείας της βελόνας να δείχνει προς τα πάνω.



Βήμα 6

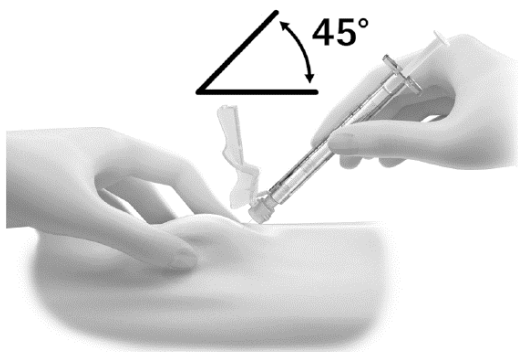
Πραγματοποιήστε την Ένεση

6.1 Με το άλλο χέρι, ανυψώστε απαλά μία πτυχή καθαρού δέρματος και κρατήστε το.



Προειδοποίηση: Μην αγγίζετε το σημείο στο οποίο σκοπεύετε να πραγματοποιήσετε την ένεση.

6.2 Με μία γρήγορη, κοφτή κίνηση, σπρώξτε τη βελόνα στο δέρμα σε μία γωνία 45°.



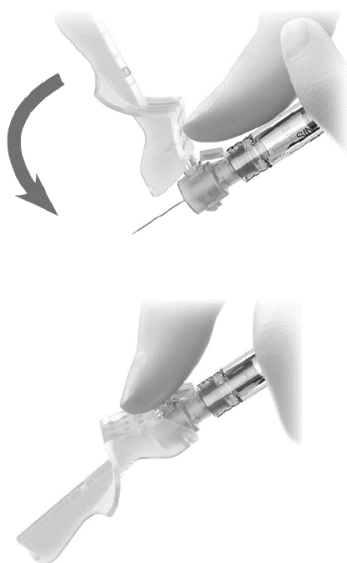
Σημείωση: Με την εμπειρία, θα βρείτε τη γωνία (μεταξύ 45° και 90°) που είναι η πιο βολική για εσάς και το παιδί.

6.3 Πιέστε απαλά τη λευκή ράβδο του εμβόλου σε όλο το μήκος έως κάτω έως ότου αδειάσει η σύριγγα.



6.4 Απομακρύνετε τη βελόνα από το δέρμα, με προσοχή ώστε να βγει με την ίδια γωνία που εισήχθη. Τότε απελευθερώστε το ανυψωμένο δέρμα.

6.5 Κεντράρετε τον αντίχειρά σας ή τον δείκτη σας στο πλέγμα με την ειδική υφή για τα δάκτυλα και πιέστε το κάλυμμα ασφαλείας εμπρός προς την πλευρά της βελόνας έως ότου ακούσετε ή αισθανθείτε ότι κλείδωσε.



6.6 Η βελόνα είναι πλέον καλυμμένη και ασφαλής. Μπορεί τώρα να πεταχτεί στο δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.

Προειδοποίηση: Επικοινωνήστε με τον επαγγελματία υγείας σας εάν δεν ενέσατε ολόκληρη τη δόση.

6.7 Εάν υπάρχει αίμα ή υγρό στη θέση ένεσης, πιάστε απαλά το δέρμα με ένα καθαρό κομμάτι βαμβάκι ή με μία γάζα για 10 δευτερόλεπτα.



Προειδοποίηση: Μην τρίβετε τη θέση ένεσης.

Βήμα 7

Καταγράψτε την ένεση και απορρίψτε τα εξαρτήματα

7.1 Τώρα που έχετε ολοκληρώσει την ένεσή σας, επικαιροποιήστε το αρχείο σας με:

- τη θέση ένεσης
- την ημερομηνία
- οποιοδήποτε θέμα είχατε
- τον αριθμό παρτίδας (πάνω στην ετικέτα του φιαλιδίου).



7.2 Πετάξτε τη χρησιμοποιημένη σύριγγα με την καλυμμένη βελόνα και το φιαλίδιο με τον συνδεδεμένο προσαρμογέα φιαλιδίου σε ένα δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.



Προειδοποίηση: Φυλάσσετε το δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων σε μέρη που δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Προειδοποίηση: Μην κρατάτε οποιοδήποτε αχρησιμοποίητο φάρμακο.

Προειδοποίηση: Μην πετάτε την σύριγγα ή το φιαλίδιο στα οικιακά σας απορρίμματα.

Εάν δεν έχετε δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων, θα μπορούσατε να χρησιμοποιήσετε ένα δοχείο οικιακής χρήσης που:

- Είναι φτιαγμένο από πλαστικό βαρέως τύπου,
- Μπορεί να κλείνει με ένα στεγανό, ανθεκτικό σε διάτρηση καπάκι, το οποίο θα εμποδίζει τα αιχμηρά αντικείμενα να εξέρχονται,
- Είναι σε όρθια θέση και σταθερό κατά τη χρήση,
- Δεν στάζει και
- Έχει κατάλληλη σήμανση ώστε να προειδοποιεί για επικίνδυνα απόβλητα εντός του δοχείου.

7.3 Όταν το δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων είναι σχεδόν γεμάτο, θα χρειαστεί να ακολουθήσετε τις τοπικές ισχύουσες σχετικές διατάξεις για τον σωστό τρόπο απόρριψης του δοχείου απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.

Προειδοποίηση: Μην ανακυκλώνετε το χρησιμοποιημένο δοχείο σας απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.