

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

Ravimil on müügiluba lõppenud

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kromeya 40 mg süstelahus süstlis
Kromeya 40 mg süstelahus pen-süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Kromeya 40 mg süstelahus süstlis

Üks 0,8 ml üheannuseline süstel sisaldab 40 mg adalimumabi.

Kromeya 40 mg süstelahus pen-süstlis

Üks 0,8 ml üheannuseline pen-süstel sisaldab 40 mg adalimumabi.

Adalimumab on rekombinantne inimese monoklonaalne antikeha, mis on toodetud hiina hamstri munasarjarakkudel.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik).

Selge läbipaistev lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reumatoidartriit

Kromeya kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud:

- mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidi raviks täiskasvanud patsientidel, kui haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimite (sh metotreksaadi) toime ei ole piisav.
- raske, aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel, keda ei ole eelnevalt metotreksaadiga ravitud.

Kromeya't võib monoteeraapiana kasutada juhul, kui metotreksaat ei ole talutav või kui ravi jätkamine metotreksaadiga on sobimatu.

On tõestatud, et adalimumab vähendab liigesekahjustuse progressioonimäära (mõõdetakse röntgenleiu alusel) ja parandab füüsilist funktsiooni, kui seda kasutatakse kombinatsioonis metotreksaadiga.

Juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit

Kromeya kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud aktiivse polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi raviks patsientidel alates 2 aasta vanusest, kelle ravivastus ühele või enamale haigust modifitseerivale antireumaatilisele ravimile on olnud ebapiisav. Kromeya't võib manustada monoterapijana juhul, kui esineb talumatus metotreksaadi suhtes või kui ravi jätkamine metotreksaadiga ei ole kohane (monoterapia efektiivsuse kohta vt lõik 5.1). Adalimumabi ei ole uuritud alla 2-aastastel patsientidel.

Entesiidiga seotud artriit

Kromeya on näidustatud entesiidiga seotud aktiivse artriidi raviks 6-aastastel ja vanematel patsientidel, kellel konventsionaalse raviga saavutatud ravivastus on olnud ebapiisav või kes sellist ravi ei talu (vt lõik 5.1).

Aksiaalne spondüloartriit

Anküloseeriv spondüliit (AS)

Kromeya on näidustatud raske aktiivse anküloseeriva spondüliidi raviks täiskasvanutel, kelle ravivastus konventsionaalsele ravile on olnud ebapiisav.

Aksiaalne spondüloartriit ilma AS radiograafilise leiuta

Kromeya on näidustatud raske aksiaalse spondüloartriidi raviks täiskasvanutel, kellel ei ole AS-i radiograafilist leidu, kuid esinevad objektiivsed põletikulised (CRV tõus ja/või MRI leid) ja kellel mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega ei saavutata piisavat ravivastust või kellel esineb talumatus nende ravimite suhtes.

Psoriaatiline artriit

Kromeya on näidustatud aktiivse ja progresseeruva psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanutel, kui ravivastus eelnevale ravile haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega on olnud ebapiisav. Adalimumab on näidanud perifeerse liigesekahjustuse süvenemise pidurdumist röntgenuuringutes sümmeetriliste polüartikulaarsete alamtüüpidega patsientidel (vt lõik 5.1) ja füüsilise funktsiooni paranemist.

Psoriaas

Kromeya on näidustatud täiskasvanud patsientidele, kellel on mõõdukas kuni raske krooniline naastuline psoriaas ja kellel on näidustus süsteemseks raviks.

Naastuline psoriaas lastel

Kromeya on näidustatud raske kroonilise naastulise psoriaasi raviks lastel alates 4 aasta vanusest ja noorukitel, kelle ravivastus paiksele ravile ja valgusteraapiatele on olnud ebapiisav või kellele selline ravi ei sobi.

Crohni tõbi

Kromeya on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõve raviks täiskasvanud patsientidel, kellel puudus ravivastus, vaatamata täielikule ja adekvaatsele ravikuurile kortikosteroidi ja/või immunosupressandiga või kes ei talu või kellel on meditsiinilised vastunäidustused selliste ravikuuride suhtes.

Crohni tõbi lastel

Kromeya on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõve raviks lastel (alates 6 aasta vanusest), kelle ravivastus konventsionaalsele ravile, sh esmasele toitumisteraapiale ning kortikosteroididele ja/või immunomodulaatoritele on ebapiisav või kes ei talu või kellel on vastunäidustus selliste ravikuuride suhtes.

Haavandiline koliit

Kromeya on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidi raviks täiskasvanud patsientidel, kelle ravivastus konventsionaalsele ravile, sh kortikosteroididele ja 6-merkaptopuriinile või asatiopriinile on ebapiisav või kes ei talu või kellel on meditsiiniline vastunäidustus selliste ravikuuride suhtes.

Uveiid

Kromeya on näidustatud mitteinfektsioosse intermediaalse, posterioorse ja panuveidi raviks täiskasvanud patsientidel, kelle ravivastus kortikosteroididele on ebapiisav, kes vajavad kortikosteroidi annuse vähendamist või kellele kortikosteroidravi on sobimatu.

Uveiid lastel

Kromeya on näidustatud kroonilise mitteinfektsioosse anterioorse uveidi raviks lastel alates 2 aasta vanusest, kelle ravivastus konventsionaalsele ravile on ebapiisav, kes ei ole talunud konventsionaalset ravi või kellele konventsionaalne ravi ei sobi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Kromeya'ga peab alustama ja läbi viima eriarst, kellel on nende haiguste, mille puhul Kromeya on näidustatud, diagnoosimise ja ravi kogemus. Enne Kromeya'ga ravi alustamist soovitatakse silmaarstidel nõu pidada vastava eriarstiga (vt lõik 4.4). Kromeya'ga ravi saavatele patsientidele tuleb anda patsiendi teabekaart.

Pärast õige süstimistehnika omandamist võivad patsiendid Kromeya't ise süstida, kui arst seda lubab ning vajadusel tagatakse meditsiiniline jälgimine.

Ravi ajal Kromeya'ga tuleb optimeerida teised samaaegsed ravikuurid (nt kortikosteroidid ja/või immunomoduleerivad ained).

Annustamine

Reumatoidartriit

Kromeya soovitatav annus reumatoidartriidiga täiskasvanud patsientidele on 40 mg adalimumabi, mida manustatakse igal teisel nädalal ühekordse annusena nahaaluse süste teel. Ravi ajal Kromeya'ga tuleb jätkata metotreksaadi manustamist.

Ravi ajal Kromeya'ga võib jätkata glükokortikoidide, salitsülaatide, mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite või analgeetikumide kasutamist. Kombineerimine haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega peale metotreksaadi, vt lõigud 4.4 ja 5.1.

Monoteraapia korral võivad mõned patsiendid, kelle ravivastus 40 mg Kromeya'le igal teisel nädalal nõrgeneb, saada kasu adalimumabi annuse suurendamisest 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.

Olemasolevad andmed näitavad, et kliiniline ravivastus saavutatakse tavaliselt 12 ravinädala jooksul. Ravi jätkamist tuleb kaaluda patsiendil, kes selle aja jooksul ravile ei reageeri.

Kromeya võib olla saadaval ka teiste ravimvormidena, sõltuvalt individuaalsest ravivajadusest.

Manustamise katkestamine

Võib tekkida vajadus manustamise katkestamiseks, nt enne operatsiooni või tõsise infektsiooni ilmnemisel.

Olemasolevad andmed viitavad, et adalimumabiga ravi taasalustamisel pärast 70-päevast või pikemat ravipausi on kliiniline ravivastus samaväärne ning ohutusprofiil sarnane katkestamisele eelnenuga.

Anküloseeriv spondüliit, AS radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit ja psoriaatiline artriit

Kromeya soovitatav annus anküloseeriva spondüliidi, AS radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi ja psoriaatilise artriidiga patsientidele on 40 mg adalimumabi, mida manustatakse igal teisel nädalal ühekordse annusena nahaaluse süste teel.

Olemasolevad andmed näitavad, et kliiniline ravivastus saavutatakse tavaliselt 12 ravinädala jooksul. Ravi jätkamist tuleb kaaluda patsiendil, kes selle aja jooksul ravile ei reageeri.

Psoriaas

Soovitatav Kromeya algannus täiskasvanutele on 80 mg subkutaanselt, millele järgneb 40 mg subkutaanselt igal teisel nädalal, alates esimesest nädalast pärast algannuse manustamist.

Kui patsient ei ole 16 nädala jooksul ravile allunud, tuleb ravi jätkamist tõsiselt kaaluda.

Pärast 16. nädalat võib patsientidel, kelle ravivastus 40 mg Kromeya'le igal teisel nädalal on ebapiisav, olla kasu annuse suurendamisest 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal. Pärast annuse suurendamist ebapiisava ravivastusega patsiendil tuleb hoolikalt uuesti kaaluda kasu-riski suhet ravi jätkamisel 40 mg-ga igal nädalal või 80 mg-ga igal teisel nädalal (vt lõik 5.1). Kui 40 mg-ga igal nädalal või 80 mg-ga igal teisel nädalal saavutatakse rahuldav ravivastus, võib annust taas vähendada 40 mg-ni igal teisel nädalal.

Kromeya võib olla saadaval ka teiste ravimvormidena, sõltuvalt individuaalsest ravivajadusest.

Crohni tõbi

Soovitatav annustamis skeem Kromeya ravi alustamisel mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõvega täiskasvanud patsientidel on 80 mg 0-nädalast, millele järgneb 40 mg 2. nädalal. Juhul, kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib rakendada skeemi 160 mg 0-nädalal (manustatakse nelja 40 mg süstena ühe päeva jooksul või kahe 40 mg süstena päevas kahel järjestikusel päeval), 80 mg 2. nädalal (manustatakse kahe 40 mg süstena ühe päeva jooksul), kuid peab olema teadlik, et kõrvaltoimete risk on ravi alustamisel kõrgem.

Pärast ravi alustamist on soovitatav annus 40 mg igal teisel nädalal nahaaluse süstena. Kui patsient on lõpetanud Kromeya kasutamise ning haiguse nähud ja sümptomid taastuvad, võib Kromeya't uuesti manustada. Uuesti manustamise kohta pärast eelmisest annusest rohkem kui 8 nädala möödumist on vähe kogemusi.

Säilitusravis võib kortikosteroide kasutada vastavalt kliinilistele ravijuhenditele.

Mõned patsiendid, kellel esineb ravivastuse langust 40 mg Kromeya'ga igal teisel nädalal, võivad saada kasu annuse suurendamisest 40 mg Kromeya'ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.

Mõned patsiendid, kes ei ole saanud ravivastust 4. nädalaks, võivad saada kasu jätkuvast säilitusravist kuni 12. nädalani. Ravi jätkumist peab hoolikalt kaaluma patsiendil, kes ei ole selle aja jooksul ravile reageerinud.

Kromeya võib olla saadaval ka teiste ravimvormidena, sõltuvalt individuaalsest ravivajadusest.

Haavandiline koliit

Soovitav annustamisskeem Kromeya'ga ravi alustamisel mõõduka kuni raske haavandilise koliidiga täiskasvanud patsientidel on 160 mg 0-nädalal (manustatakse nelja 40 mg süstena ühe päeva jooksul või kahe 40 mg süstena päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg 2. nädalal (manustatakse kahe 40 mg süstena ühe päeva jooksul). Pärast ravi alustamist on soovitatav annus 40 mg igal teisel nädalal nahaaluse süstena.

Säilitusravis võib kortikosteroide kasutada vastavalt kliinilistele ravijuhenditele.

Mõned patsiendid, kellel esineb ravivastuse langust 40 mg Kromeya'ga igal teisel nädalal, võivad saada kasu annuse suurendamisest 40 mg Kromeya'ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.

Olemasolevad andmed viitavad, et kliiniline ravivastus saavutatakse tavaliselt 2...8 ravinädala jooksul. Ravi Kromeya'ga ei tohi jätkata patsientidel, kes ei saavuta selle perioodi jooksul ravivastust.

Kromeya võib olla saadaval ka teiste ravimvormidena, sõltuvalt individuaalsest ravivajadusest.

Uveiid

Kromeya soovitatav annus uveiidiga täiskasvanud patsientidele on 80 mg algannusena, millele järgneb 40 mg manustamine igal teisel nädalal, alustades üks nädal pärast algannuse manustamist. Ainult adalimumabiga ravi alustamise kogemus on vähenenud. Ravi Kromeya'ga võib alustada kombinatsioonis kortikosteroidide ja/või teiste mittebioloogiliste immunomoduleerivate ravimitega. Samaaegselt kasutatavate kortikosteroidide annust võib järk-järgult vähendada vastavalt kliinilisele praktikale, alustades kaks nädalat pärast Kromeya'ga ravi alustamist.

Soovitav on kord aastas hinnata jätkuva pikaajalise ravi kasu/riski suhet (vt lõik 5.1).

Kromeya võib olla saadaval ka teiste ravimvormidena, sõltuvalt individuaalsest ravivajadusest.

Patsientide erirühmad

Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Neeru- ja/või maksakahjustus

Adalimumabi ei ole nendel patsientidel uuritud. Annustamissoovitusi ei saa anda.

Lapsed

Juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit alates 2 aasta vanusest

Soovitav Kromeya annus polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidele alates 2 aasta vanusest põhineb kehakaalul (tabel 1). Kromeya't manustatakse igal teisel nädalal nahaaluse süstena.

Tabel 1. Kromeya annus polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel

Patsiendi kehakaal	Annustamisskeem
10 kg kuni < 30 kg	20 mg igal teisel nädalal
≥ 30 kg	40 mg igal teisel nädalal

Olemasolevad andmed näitavad, et kliiniline vastus saavutatakse tavaliselt 12 ravinädala jooksul. Kui patsiendil ei ole selle aja jooksul ravivastust tekkinud, tuleb ravi jätkamist hoolikalt kaaluda.

Adalimumabil puudub asjakohane kasutus alla 2-aastastel patsientidel antud näidustusel.

Kromeya võib olla saadaval ka teiste ravimvormidena, sõltuvalt individuaalsest ravivajadusest.

Entesiidiga seotud artriit

Soovitav Kromeya annus entesiidiga seotud artriidiga patsientidele alates 6 aasta vanusest põhineb kehakaalul (tabel 2). Kromeya't manustatakse subkutaanse süstena igal teisel nädalal.

Tabel 2. Kromeya annus entesiidiga seotud artriidiga patsientidel

Patsiendi kehakaal	Annustamisskeem
15 kg kuni < 30 kg	20 mg igal teisel nädalal
≥ 30 kg	40 mg igal teisel nädalal

Adalimumabi ei ole uuritud entesiidiga seotud artriidiga lastel, kes on nooremad kui 6 aastat.

Kromeya võib olla saadaval ka teiste ravimvormidena, sõltuvalt individuaalsest ravivajadusest.

Naastuline psoriaas lastel

Soovitav Kromeya annus naastulise psoriaasiga patsientidele vanuses 4 kuni 17 aastat põhineb kehakaalul (tabel 3). Kromeya't manustatakse subkutaanse süstena.

Tabel 3. Kromeya annus naastulise psoriaasiga lastel

Patsiendi kehakaal	Annustamisskeem
15 kg kuni < 30 kg	Algannus 20 mg, seejärel 20 mg igal teisel nädalal, alustades üks nädal pärast algannust.
≥ 30 kg	Algannus 40 mg, seejärel 40 mg igal teisel nädalal, alustades üks nädal pärast algannust.

Kui 16 nädala jooksul patsiendil ravivastust ei teki, tuleb ravi jätkamist hoolikalt kaaluda.

Kui Kromeya korduvravi on näidustatud, tuleb kinni pidada eespool kirjeldatud juhenditest ravimi annustamise ja ravi kestuse kohta.

Adalimumabi ohutust naastulise psoriaasiga lastel hinnati keskmiselt 13 kuu jooksul.

Puudub adalimumabi asjakohane kasutus alla 4-aastastel lastel antud näidustusel.

Kromeya võib olla saadaval ka teiste ravimvormidena, sõltuvalt individuaalsest ravivajadusest.

Crohni tõbi lastel

Soovitav Kromeya annus Crohni tõvega patsientidele vanuses 6 kuni 17 aastat põhineb kehakaalul

(tabel 4). Kromeja't manustatakse subkutaanse süstena.

Tabel 4. Kromeja annus Crohni tõvega lastel

Patsiendi kehakaal	Sissejuhatav annus	Säilitusannus alates 4. nädalast
< 40 kg	40 mg 0-nädalal ja 20 mg 2. nädalal Juhul kui vajalik on kiirem ravivastus, võib kasutada järgmist annust, kuid tuleb meeles pidada, et suurema sissejuhatava annuse kasutamisel on kõrvaltoimete risk suurem: 80 mg 0-nädalal ja 40 mg 2. nädalal	20 mg igal teisel nädalal
≥ 40 kg	80 mg 0-nädalal ja 40 mg 2. nädalal Juhul kui vajalik on kiirem ravivastus, võib kasutada järgmist annust, kuid tuleb meeles pidada, et suurema sissejuhatava annuse kasutamisel on kõrvaltoimete risk suurem: 160 mg 0-nädalal ja 80 mg 2. nädalal	40 mg igal teisel nädalal

Patsientidel, kelle ravivastus on puudulik, võib olla kasu annuse suurendamisest:

- < 40 kg: 20 mg igal nädalal
- ≥ 40 kg: 40 mg igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal.

Ravi jätkamist patsiendil, kellel ei ole 12. nädalaks ravivastust, tuleb hoolikalt kaaluda.

Adalimumabil puudub asjakohane kasutus alla 6-aastastel lastel antud näidustusel.

Kromeja võib olla saadaval ka teiste ravimvormidena, sõltuvalt individuaalsest ravivajadusest.

Uveiid lastel

Soovitav Kromeja annus uveiidiga lastele alates 2 aasta vanusest põhineb kehakaalul (tabel 5). Kromeja't manustatakse subkutaanse süstena.

Laste uveiidi puhul puudub kogemus adalimumabi raviga ilma samaaegse metotreksaadi ravita.

Tabel 5. Kromeja annus uveiidiga lastel

Patsiendi kehakaal	Annustamisskeem
< 30 kg	20 mg igal teisel nädalal kombinatsioonis metotreksaadiga
≥ 30 kg	40 mg igal teisel nädalal kombinatsioonis metotreksaadiga

Kromeja'ga ravi alustamisel võib üks nädal enne säilitusravi algust manustada küllastusannuse 40 mg patsientidele kehakaaluga < 30 kg või 80 mg patsientidele kehakaaluga ≥ 30 kg. Puuduvad kliinilised andmed adalimumabi küllastusannuse kasutamise kohta alla 6-aastastel lastel (vt lõik 5.2).

Puudub Kromeja asjakohane kasutus alla 2-aastastel lastel selle näidustuse korral.

Pikaajalise ravi korral on soovitatav iga-aastaselt hinnata ravi jätkamise kasu/riski suhet (vt lõik 5.1).

Kromeya võib olla saadaval ka teiste ravimvormidena, sõltuvalt individuaalsest ravivajadusest.

Haavandiline koliit lastel

Adalimumabi ohutus ja efektiivsus 4...17-aastastel lastel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad. Adalimumabil puudub asjakohane kasutus alla 4-aastastel lastel antud näidustusel.

Psoriaatiline artriit ja aksiaalne spondüloartriit, sh anküloseeriv spondüliit

Adalimumabil puudub asjakohane kasutus lastel anküloseeriva spondüliidi ja psoriaatilise artriidi näidustusel.

Manustamisviis

Kromeya't manustatakse subkutaanselt. Täpsed juhendid on pakendi infolehes.

Kromeya on saadaval ka teiste ravimvormidena.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Aktiivne tuberkuloos või teised rasked infektsioonid, nt sepsis ja oportunistlikud infektsioonid (vt lõik 4.4).

Mõõdukas ja raske südamepuudulikkus (NYHA klass III/IV) (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Et parandada bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavust, dokumenteerige täpselt manustatud ravimpreparaadi nimetus ja partii number.

Infektsioonid

TNF-antagoniste võtavad patsiendid on vastuvõtlikumad tõsistele infektsioonidele. Kopsufunktsiooni kahjustus võib suurendada infektsioonide arenemise riski. Seetõttu tuleb patsiente enne ja pärast ravi Kromeya'ga ning selle ajal hoolikalt jälgida infektsioonide, sealhulgas tuberkuloosi suhtes. Kuna adalimumabi eliminatsioon võib kesta kuni neli kuud, peab jälgimine jätkuma kogu selle perioodi kestel.

Ravi Kromeya'ga ei tohi alustada patsientidel, kellel esinevad aktiivsed infektsioonid (sealhulgas kroonilised või lokaliseerunud infektsioonid), kuni kontroll nende üle on saavutatud. Patsiente, kellel on olnud kokkupuuteid tuberkuloosiga või kes on reisinud tuberkuloosi või endeemiliste mükooside, nagu histoplasmoos, koktsidioidmükoos, blastomükoos, kõrge riskiga piirkondades, tuleb Kromeya ravi riski ja kasu suhet enne ravi alustamist kaaluda (vt „Teised oportunistlikud infektsioonid“).

Hoolega tuleb jälgida ning teostada täielik diagnostiline hindamine patsientidele, kellel tekib ravi ajal Kromeya'ga uus infektsioon. Kui patsiendil ilmneb uus raske infektsioon või sepsis, tuleb Kromeya manustamine katkestada ning alustada antibakteriaalse või seenevastase raviga, kuni kontrolli saavutamiseni infektsiooni üle. Arstid peavad ettevaatusega kaaluma Kromeya kasutamist patsientidel, kellel on anamneesis retsidiveeruv infektsioon või haigused, mis võivad luua eelsoodumuse infektsioonide tekkeks, sh samaaegne immunosupressiivsete ravimite kasutamine.

Tõsised infektsioonid

Adalimumabi saavatel patsientidel on teatatud tõsistest infektsioonidest, sh sepsisest, mis tulenes bakteriaalsest, mükobakteriaalsest, invasiivsest seen-, parasiit-, viirus- või mõnest teisest oportunistlikust infektsioonist, nagu listerioos, legionelloos ja pneumotsüstiit.

Kliinilistes uuringutes täheldatud teised tõsised infektsioonid olid muuhulgas kopsupõletik, püelonefriit, septiline artriit ja septitseemia. Teatatud on infektsioonidega seotud hospitaliseerimisest ja surmajuhutudest.

Tuberkuloos

Adalimumabi saanud patsientidel on teatatud tuberkuloosist, sh reaktivatsioonist ja uutest tuberkuloosi juhtudest. Teatatud on nii kopsusisese kui ka kopsuvälise (ehk dissemineerunud) tuberkuloosi juhtudest.

Enne Kromea'ga ravi alustamist tuleb kõiki patsiente uurida nii aktiivse kui inaktiivse (latentse) tuberkuloosi suhtes. See peab sisaldama patsiendilt põhjaliku anamneesi võtmist koos küsimustega põetud tuberkuloosi või võimaliku eelneva kokkupuute kohta aktiivse tuberkuloosiga isikutega ning eelneva ja/või praeguse immunosupressiivse ravi kohta. Kõigile patsientidele tuleb teha vajalikud sõeluuringud (näiteks tuberkuliinist ja röntgenülesvõtte rindkerest; kehtida võivad kohalikud soovitusel). Nende uuringute teostamine ja tulemused soovitatakse kirja panna patsiendi teabekaardile. Arstidele tuleb meelde tuletada valenegatiivse tuberkuliinist ohtu, eriti raskesti haigetel või immuunpuudulikkusega patsientidel.

Aktiivse tuberkuloosi diagnoosimisel ei tohi Kromea'ga ravi alustada (vt lõik 4.3).

Kõigil alljärgnevatel juhtudel tuleb kasu/riski suhet enne ravi alustamist väga hoolikalt kaaluda.

Kui patsiendil kahtlustatakse latentset tuberkuloosi, tuleb konsulteerida tuberkuloosi ravis kogemust omava arstiga.

Latentse tuberkuloosi diagnoosimisel tuleb enne Kromea'ga ravi alustamist rakendada sobivat ravi koos tuberkuloosi ennetava raviga vastavalt kohalikele soovistele.

Tuberkuloosivastase profülaktilise ravi läbiviimist enne ravi alustamist Kromea'ga tuleb samuti kaaluda patsientidel, kellel on mitmeid või olulisi tuberkuloosi riskitegureid vaatamata negatiivsele tuberkuloositestile ja patsientidel kellel on anamneesis latentne või aktiivne tuberkuloos ja kelle puhul ravikuuri läbimine pole kindlust leidnud.

Vaatamata tuberkuloosi profülaktilisele ravile on adalimumabiga ravitud patsientidel esinenud tuberkuloosi reaktivatsiooni juhte. Mõnedel patsientidel, kellel on aktiivne tuberkuloos edukalt välja ravitud, on ravi ajal adalimumabiga tuberkuloos uuesti avaldunud.

Patsiente tuleb juhendada, et nad pöörduksid arsti poole juhul, kui ravi ajal Kromea'ga või pärast seda tekivad tuberkuloosile viitavad nähud/sümptomid (nt püsiv köha, kõhnumine/kaalulangus, subfebriilne palavik, loidus).

Teised oportunistlikud infektsioonid

Adalimumabi saavatel patsientidel on täheldatud oportunistlikke infektsioone, sh invasiivseid seeninfektsioone. Neid infektsioone ei ole TNF-antagoniste võtvatel patsientidel alati ära tuntud ning see on põhjustanud sobiva ravi hilinemist, lõppedes mõnikord surmaga.

Patsientidel, kellel tekivad nähud ja sümptomid, nagu palavik, halb enesetunne, kaalulangus, higistamine, köha, düspnoe ja/või kopsuinfiltraadid või teised tõsised süsteemsed haigused, koos või ilma kaasuva šokita, tuleb kahtlustada invasiivset seeninfektsiooni ning Kromea manustamine kohe

lõpetada. Diagnoosimine ja empiirilise seenevastase ravi alustamine peab toimuma koostöös arstiga, kellel on kogemus invasiivsete seeninfektsioonidega patsientide ravimisel.

B-hepatiidi reaktivatsioon

B-hepatiidi reaktivatsiooni on esinenud TNF-antagoniste, sh adalimumabi saavatel patsientidel, kes on selle viiruse kroonilised kandjad (st pinnaantigeen positiivne). Mõned juhud on olnud letaalse lõppega. Patsiente tuleb enne Kromeya'ga ravi alustamist uurida HBV infektsiooni suhtes. Patsientidel, kellel B-hepatiidi uuringu tulemus osutub positiivseks, on soovitatav konsulteerida B-hepatiidi ravi kogemust omava arstiga.

Kromeya'ga ravi vajavaid HBV kandjaid tuleb kogu ravi jooksul ja mõne kuu jooksul pärast ravi lõppu hoolikalt jälgida aktiivse HBV infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes. Puuduvad piisavad andmed samaaegselt viirusvastast ja TNF-antagonisti ravi saavate patsientide ravimise kohta vältimaks HBV reaktivatsiooni. Patsientidel, kellel areneb HBV reaktivatsioon, tuleb Kromeya'ga ravi katkestada ja alustada efektiivset viirusvastast ravi koos sobiva toetava raviga.

Neuroloogilised reaktsioonid

TNF-antagonistide (sealhulgas adalimumabi) kasutamist on harvadel juhtudel seostatud kesknärvisüsteemi demüeliniseeriva haiguse, sh hulgiskleroosi ja optilise neuridi ning perifeerse närvisüsteemi demüeliniseeriva haiguse, sh Guillaini-Barré sündroomi kliiniliste sümptomite ja/või röntgenileiu uue avaldumise või süvenemisega. Arstid peavad ettevaatusega kaaluma Kromeya kasutamist olemasoleva või hiljuti avaldunud kesk- või perifeerse närvisüsteemi demüeliniseeriva haigusega patsientidel; ükskõik millise nimetatud haiguse tekkimisel tuleb kaaluda Kromeya'ga ravi lõpetamist. Intermediaalse uveiidi ja kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste vahel esineb teadaolev seos. Mitteinfektsioosse intermediaalse uveiidiga patsientidele tuleb neuroloogiline uurimine teha enne Kromeya'ga ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal, et hinnata olemasolevate või tekkivate kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste suhtes.

Allergilised reaktsioonid

Kliinilistes uuringutes esines adalimumabi kasutamisega seotud tõsiseid allergilisi reaktsioone harva. Adalimumabiga seotud kergemaid allergilisi reaktsioone täheldati kliinilistes uuringutes aeg-ajalt. Adalimumabi manustamise järgselt on teatatud tõsistest allergilistest reaktsioonidest, sh anafülaksiast. Anafülaktilise reaktsiooni või muu raske allergilise reaktsiooni tekkimisel tuleb Kromeya manustamine kohe lõpetada ja alustada sobivat ravi.

Immunosupressioon

Uuringus, mille käigus adalimumabi manustati 64 reumatoidartriidiga patsiendile, ei leitud hilist tüüpi ülitundlikkuse pärssimist, immunoglobuliinide taseme langust või efektor T-, B-, ning NK-rakkude, monotsüütide/makrofaagide ja neutrofiilide hulga muutust.

Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed haigused

Kontrollitud arvus TNF-antagonistidega teostatud kliinilistes uuringutes täheldati TNF-antagonisti saavate patsientide hulgas rohkem pahaloomulisi kasvaja, sealhulgas lümfoomijuhte võrreldes kontrollrühma patsientidega. Siiski oli nende juhtude esinemissagedus harv. Turuletulekujärgselt on teatatud leukeemia juhtudest patsientidel, kes said ravi TNF-antagonistiga. Pikaajalise, kõrge aktiivsusega, põletikulise reumatoidartriidiga patsientidel on suurenenud risk lümfoomi või leukeemia tekkeks, mis komplitseerib riski hindamist. Praeguste teadmiste juures ei saa TNF-antagonistidega ravitud patsientidel lümfoomide, leukeemia ja teiste pahaloomuliste kasvajate võimalikku tekkeriski välistada.

TNF-antagonistidega, sh adalimumabiga ravitud (ravi algus vanuses ≤ 18 aastat) laste, noorukite ja noorte täiskasvanute (kuni 22-aastaste) seas on turuletulekujärgselt teatatud pahaloomulistest

kasvajatest, mis mõnikord on lõppenud surmaga. Ligikaudu pooltel juhtudel oli tegemist lümfoomiga. Ülejäänud juhud esindasid hulka erinevaid pahaloolumulisi kasvaja, sealhulgas harvaesinevaid pahaloolumulisi kasvaja, mis tavaliselt kaasnevad immunosupressiooniga. TNF-antagonistidega ravitud lastel ja noorukitel ei saa välistada riski pahaloolumuliste kasvaja tekkeks.

Turuletulekujärgselt on adalimumabiga ravitud patsientidel harva tuvastatud hepatospleenilist T-rakulist lümfoomi. See harvaesinev T-rakuline lümfoom kulgeb väga agressiivselt ning on harilikult letaalse lõpuga. Adalimumabiga koos on hepatospleeniline T-rakuline lümfoom mõnikord ilmnenud noortel täiskasvanud patsientidel, keda on ravitud samaaegselt asatiopriini või 6-merkaptopuriiniga, mida kasutatakse põletikulise soolehaiguse puhul. Asatiopriini või 6-merkaptopuriini ja adalimumabi samaaegsel kasutamisel esinevat võimalikku riski tuleb hoolikalt kaaluda. Ei saa välistada hepatospleenilise T-rakuline lümfoomi teket patsientidel, keda ravitakse Kromeya'ga (vt lõik 4.8).

Uuringuid ei ole läbi viidud patsientidega, kellel on anamneesis pahaloolumuline kasvaja või kellel on adalimumabiga ravi jätkamisel tekkinud pahaloolumuline kasvaja. Seega tuleb nendel patsientidel kaaluda Kromeya'ga ravi erilise ettevaatusega (vt lõik 4.8).

Kõikidel patsientidel, eriti patsientidel, kellel on anamneesis ulatuslik immunosupressiivne ravi või psoriaasiga patsientidel, keda on ravitud PUVA'ga, tuleb kontrollida mittemelanomse nahavähi suhtes enne ravi alustamist ning ravi ajal Kromeya'ga. Patsientidel, keda ravitakse TNF-antagonistidega, sh adalimumabiga, on teatatud ka melanoomist ja merkelirakk-kartsinoomist (vt lõik 4.8).

Uurimuslikus kliinilises katses, kus hinnati teise TNF-antagonisti, infliksimabi, kasutamist, täheldati mõõduka kuni raske kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientidel rohkem pahaloolumulisi kasvaja (peamiselt kopsu- või pea- ja kaelapiirkonnas) infliksimabiga ravi saanud patsientide hulgas võrreldes kontrollgrupiga. Kõik patsiendid olid minevikus rohkelt suitsetanud. Seetõttu peab olema ettevaatlik TNF-antagonisti määramisel kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidele ning patsientidele, kellel pahaloolumuliste kasvaja tekkemine on suurenenud rohke suitsetamise tõttu.

Hetkel ei ole teada, kas ravi adalimumabiga mõjutab düsplaasia või käärsoolevähi tekkeriski. Kõiki haavandilise koliidiga patsiente, kellel on suurenenud risk düsplaasia või käärsoole kartsinoomi tekkeks (nt pikaajalise haavandilise koliidi või primaarse skleroseeriva kolangiidi patsiendid) või kellel on eelnevalt olnud düsplaasia või käärsoole kartsinoom, peab regulaarselt enne ravi alustamist ning ravi ajal skriinima düsplaasia suhtes. Uuring peab hõlmama kolonoskoopiat ja biopsiaid vastavalt kohalikele juhenditele.

Hematoloogilised reaktsioonid

TNF-antagonistidega seoses on harvateatatud pantsütopeenia, sh aplastilise aneemia, juhtudest. Adalimumabiga seoses on teatatud hematoloogilise süsteemi kõrvaltoimetest, sh meditsiiniliselt olulisest tsütopeeniast (nt trombotsütopeenia, leukopeenia). Kõikidel Kromeya't kasutavatel patsientidel tuleb soovitada otsida kohest meditsiinilist abi, kui neil ilmnevad vere düskraasiatele viitavad nähud ja sümptomid (nt püsiv palavik, verevalumid, veritsemine, kahvatus). Kromeya'ga ravi lõpetamist tuleb kaaluda tõendatud märkimisväärsete hematoloogiliste kõrvaltoimetega patsientidel.

Vaktsineerimised

Uuringus, kus 226 reumatoidartriidiga täiskasvanud patsiendile manustati adalimumabi või platseebo, täheldati sarnaseid antikeha vastuseid nii standardse 23-valentse pneumokoki vaktsiini kui trivalentse gripiviiruse vaktsiini manustamisel. Puuduvad andmed elusvaktsiinidest lähtuvate infektsioonide sekundaarse ülekande kohta patsientidel, kellele manustatakse adalimumabi.

On soovitatav, et lastele teostatakse võimaluse korral kõik immuniseerimised vastavalt kehtivale immuniseerimiskavale enne adalimumabiga ravi alustamist.

Patsientidele, kes kasutavad adalimumabi, võib samaaegselt manustada ka vaktsiine (v.a elusvaktsiine). Elusvaktsiinide (nt BCG vaktsiin) manustamine vastsündinutele, kes olid emakas eksponeeritud adalimumabile, ei ole soovitatav viie kuu jooksul pärast emale manustatud viimast adalimumabi annust.

Südame paispuudulikkus

Ühe teise TNF-antagonistiga teostatud kliinilises uuringus on täheldatud südame paispuudulikkuse süvenemist ja südame paispuudulikkusest tingitud suremuse tõusu. Ka adalimumabi saavatel patsientidel on olnud teateid südame paispuudulikkuse süvenemise juhtudest. Kerge südamepuudulikkusega (NYHA klass I/II) patsientidel peab Kromeya't kasutama ettevaatusega. Mõõduka või raske südamepuudulikkuse korral on Kromeya vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Ravi Kromeya'ga tuleb katkestada patsientidel, kellel ilmnevad südame paispuudulikkuse uued sümptomid või olemasolevad sümptomid süvenevad.

Autoimmuunprotsessid

Ravi Kromeya'ga võib põhjustada autoantikehade teket. Adalimumabi pikaajalise ravi mõju autoimmuunhaiguste tekkele ei ole teada. Kui patsiendil tekivad pärast Kromeya kasutamist sümptomid, mis viitavad luupusetaolisele sündroomile ja patsiendil on tekkinud antikehad kaheahelalise DNA suhtes, tuleb ravi Kromeya'ga katkestada (vt lõik 4.8).

Bioloogiliste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimite või TNF-antagonistide samaaegne manustamine

Anakinra ja teise TNF-antagonisti, etanertsepti, samaaegsel kasutamisel täheldati kliinilistes uuringutes raskekujulisi infektsioone; täiendavat kliinilist kesu võrreldes etanertsepti eraldi manustamisega ei ilmnenud. Etanertsepti ja anakinra kombinatsioonravi korral nähtud kõrvaltoimete iseloomu tõttu võib sarnane toksilisus tekkida anakinra ja teiste TNF-antagonistide kombinatsiooni kasutamisel. Seetõttu ei soovitata adalimumabi ja anakinrat omavahel kombineerida. (Vt lõik 4.5).

Kuna risk infektsioonide, sh tõsiste infektsioonide tekkeks ja teiste võimalike farmakoloogiliste koostoimete avaldumiseks võib olla suurenenud, ei ole soovitatav manustada adalimumabi samaaegselt teiste bioloogiliste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimite (nt anakinra ja abataseptiga) või teiste TNF-antagonistidega. (Vt lõik 4.5).

Kirurgia

Kogemus kirurgiliste protseduuride ohutusest adalimumabiga ravitud patsientidel on piiratud. Kirurgilise protseduuri planeerimisel tuleb arvesse võtta adalimumabi pikka poolväärtusaega. Patsienti, kes vajab operatsiooni ravi ajal Kromeya'ga, tuleb hoolikalt infektsioonide suhtes jälgida ja kasutada asjakohaseid meetmeid. Kogemus käimasoleva artroplastikaga adalimumabi saavate patsientide ohutusest on piiratud.

Peensoole obstruktsioon

Crohni tõve ravi ebaõnnestumine võib viidata fikseerunud fibrootilise striktuuri olemasolule, mis võib vajada kirurgilist ravi. Olemasolevad andmed viitavad sellele, et adalimumab ei halvenda ega põhjusta striktuure.

Eakad

Adalimumabiga ravitud isikute seas oli tõsiste infektsioonide esinemissagedus üle 65-aastastel suurem (3,7%) kui alla 65-aastastel (1,5%). Mõned juhud lõppesid surmaga. Eakate ravimisel tuleb pöörata erilist tähelepanu infektsiooniriskile.

Lapsed

Vt eespool „Vaktsineerimised“.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 0,8 ml annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Reumatoidartriidi, polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi ja psoriaatilise artriidiga patsientidel on uuritud adalimumabi kasutamist nii monoterapiiana kui koos metotreksaadiga. Kui adalimumabi kasutati koos metotreksaadiga, oli antikehade teke väiksem võrreldes adalimumabi monoterapiaga. Adalimumabi manustamine ilma metotreksaadita viis antikehade suurema tekke, adalimumabi kliirensi suurenemise ja efektiivsuse vähenemiseni (vt lõik 5.1).

Kromeya ja anakinra kombinatsioon ei ole soovitatav (vt lõik 4.4 „Bioloogiliste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimite või TNF-antagonistide samaaegne manustamine“).

Kromeya ja abatsepti kombinatsioon ei ole soovitatav (vt lõik 4.4 „Bioloogiliste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimite või TNF-antagonistide samaaegne manustamine“).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelised naised peavad teadlikult kasutama adekvaatseid rasestumisvastaseid vahendeid raseduse vältimiseks ning jätkama nende kasutamist vähemalt viie kuu jooksul pärast viimast ravi Kromeya'ga.

Rasedus

Prospektiivselt kogutud andmed suure arvu (ligikaudu 2100) raseduste kohta, mis olid eksponeeritud adalimumabile ja teadaolevalt lõpetasid elussünniga (sh rohkem kui 1500 esimesel trimestril eksponeeritud rasedust), ei näita vääringute esinemissageduse tõusu vastsündinute seas.

Prospektiivne kohortregister hõlmas 257 reumatoidartriidi (RA) või Crohni tõvega (*Crohn's disease*, CD) naist, kes said ravi adalimumabiga vähemalt raseduse esimese trimestri jooksul, ning 120 RA või CD naist, kes ei saanud ravi adalimumabiga. Esmaseks tulemusnäitajaks oli suurte sünnidefektide esinemissagedus sündimisel. Vähemalt ühe elusa, suure sünnidefektiga lapse sünniga lõppenud raseduste määr oli adalimumabiga ravitud RA naiste seas 6/69 (8,7%) ja ravi mittesaanud RA naiste seas 5/74 (6,8%) (kohandamata šansside suhe (OR) 1,31; 95% CI 0,38...4,52); adalimumabiga ravitud CD naiste seas 16/152 (10,5%) ja ravi mittesaanud CD naiste seas 3/32 (9,4%) (kohandamata OR 1,14; 95% CI 0,31...4,16). Kohandatud OR (võttes arvesse algtaseme erinevusi) oli 1,10 (95% CI 0,45...2,73) RA ja CD kombineerimisel. Puudusid olulised erinevused adalimumabiga ravi saanud ja mittesaanud naiste vahel teiste tulemusnäitajate (spontaanabordid, kergemad sünnidefektid, enneaegne sünnitus, sünnikaal ja tõsised või oportunistlikud infektsioonid) osas ning surnult sündidest ja vääringutest ei teatatud. Andmete tõlgendamist võib mõjutada uuringu metodoloogiline piiratus, sh väike valimi suurus ja mitterandomiseeritud ülesehitus.

Ahvidega teostatud arengutoksilisuse uuringus ei ilmnunud toksilist toimet emasloomale, embrüotoksilisust ega teratogeensust. Puuduvad prekliinilised andmed adalimumabi postnataalse toksilisuse kohta (vt lõik 5.3).

TNFalfa inhibeerimise tõttu võib raseduse ajal manustatud adalimumab mõjutada normaalset immuunreaktsiooni vastsündinul. Adalimumabi tohib raseduse ajal kasutada üksnes selge vajaduse korral.

Adalimumab võib läbi platsenta jõuda nende vastsündinute seerumisse, kelle ema raviti raseduse ajal adalimumabiga. Selle tulemusel võib neil vastsündinutel olla infektsioonide risk suurenenud. Elusvaktsiinide (nt BCG vaktsiin) manustamine vastsündinutele, kes olid emakas eksponeeritud adalimumabile, ei ole soovitatav vähemalt viie kuu jooksul pärast emale manustatud viimast adalimumabi annust.

Imetamine

Avaldatud kirjandusest saadud piiratud teave näitab, et adalimumab eritub rinnapiima väga väikestes kontsentratsioonides ning adalimumabi kontsentratsioon rinnapiimas on 0,1...1% sisaldusest ema seerumis. Suukaudsel manustamisel läbib immunoglobuliin G seedetraktis proteolüüsi ja selle biosaadavus on vähene. Toimet rinnaga toidetavatele vastsündinutele/imikutele ei ole oodata. Seega tohib Kromeya't imetamise ajal kasutada.

Fertiilsus

Puuduvad prekliinilised andmed adalimumabi toime kohta viljakusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kromeya mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Pärast Kromeya manustamist võib tekkida peapööritus ja nägemine halveneda (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Mädase hidradeniidiga patsientide kliiniliste uuringute andmed on selles lõigus lisatud peamiselt rahvatervise põhjustel. Tuleb meele pidada, et Kromeya ei ole näidustatud ega registreeritud mädase hidradeniidi raviks.

Ohutusprofiili kokkuvõte

Adalimumabi uuriti 9506 patsiendil keskses kontrollitud ja avatud uuringutes kuni 60 või enama kuu kestel. Need uuringud hõlmasid lühiajalise ja pikaajalise reumatoidartriidi, juveniilse idiopaatilise artriidi (polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi ja entesiidiga seotud artriidi) ning samuti aksiaalse spondüloartriidi (anküloseeriva spondüliidi ja AS radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi), psoriaatilise artriidi, Crohni tõve, haavandilise koliidi, psoriaasi, hidradeniidi ja uveiidi patsiente. Kontrollitud kesksed uuringud hõlmasid 6089 adalimumabi ja 3801 platseebot või aktiivset võrdlusravimit saanud patsienti.

Kesksete uuringute kontrollitud topeltpimefaasis katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 5,9% adalimumabi ja 5,4% kontrollgrupi patsientidest.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on infektsioonid (nagu nasofarüngiit, ülemiste hingamisteede infektsioonid ja sinusiit), süstekoha reaktsioonid (erüteem, sügelus, verevalum, valu või turse), peavalu ja lihas-skeleti valu.

Adalimumabi kasutamisel on teatatud tõsistest kõrvaltoimetest. TNF-antagonistid, nagu adalimumab, mõjutavad immuunsüsteemi ja nende kasutamine võib mõjutada keha kaitsevõimet infektsioonide ja vähi suhtes.

Adalimumabi kasutamisel on samuti teatatud surmaga lõppevatest ja eluohtlikest infektsioonidest (sh sepsis, oportunistlikud infektsioonid ja tuberkuloos), HBV reaktivatsioonist ja mitmesugustest vähkkasvajatest (sh leukeemia, lümfoom ja hepatospleeniline T-rakuline lümfoom).

Samuti on teatatud tõsistest hematoloogilistest, neuroloogilistest ja autoimmuunreaktsioonidest. Sealhulgas harva pantsütopeeniast, aplastilisest aneemiast, tsentraalse ja perifeerse demüelinisatsiooni juhtudest ning luupusest, luupuselaadsetest seisunditest ja Stevensi-Johnsoni sündroomist.

Lapsed

Üldiselt olid kõrvaltoimed lastel tüübilt ja esinemissageduselt sarnased täiskasvanud patsientidel esinevatele.

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelis

Järgnev kõrvaltoimete nimekiri tabelis 6 põhineb kliiniliste uuringute infol ja turuletulekujärgsel kogemusel ning on esitatud organsüsteemide ja esinemissageduse alusel: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Kaasatud on kõrgeim sagedus erinevatel näidustustel kasutamise hulgas. Tärn (*) on organsüsteemi klassi tulbas, kui lisainformatsioon on toodud lõikudes 4.3, 4.4 ja 4.8.

Tabel 6
Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid*	Väga sage	Hingamisteede infektsioonid (sealhulgas alumiste ja ülemiste hingamisteede infektsioonid, kopsupõletik, sinusiit, farüngiit, nasofarüngiit ja herpesviiruse poolt põhjustatud kopsupõletik)
	Sage	Süsteemsed infektsioonid (sh sepsis, kandidiaas ja gripp), sooleinfektsioonid (sealhulgas viiruslik gastroenteriit), naha ja pehmete kudede infektsioonid (sealhulgas paronühhia, tselluliit, impetiigo, nekrotiseeruv fastsiit ja <i>herpes zoster</i>), kõrva infektsioonid, suu infektsioonid (sealhulgas <i>herpes simplex</i> , suu herpes ja hambainfektsioonid), suguteede infektsioonid (sh vulvovaginaalsed mükootilised infektsioonid), kuseteede infektsioonid (sealhulgas põelonefriit), seeninfektsioonid liigeste infektsioonid
	Aeg-ajalt	Neuroloogilised infektsioonid (sh viiruslik meningiit), oportunistlikud infektsioonid ja tuberkuloos (sealhulgas koktsidioidmükoos, histoplasmoos ja <i>mycobacterium avium complex</i> infektsioon), bakteriaalsed infektsioonid, silmainfektsioonid, divertikuliit ¹⁾
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)*	Sage	Nahavähk, välja arvatud melanoom (sealhulgas basaalarakuline vähk ja lamerakuline vähk), healoomuline kasvaja

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
	Aeg-ajalt	Lümfoom**, organite soliidtuumorid (sealhulgas rinnanäärmevähk, kopsu kasvaja ja kilpnäärme kasvaja), melanoom**
	Harv	Leukeemia ¹⁾
	Teadmata	Hepatospleeniline T-rakuline lümfoom ¹⁾ merkelirakk-kartsinoom (neuroendokriinne naha kartsinoom) ¹⁾
Vere ja lümfisüsteemi häired*	Väga sage	Leukopeenia (sealhulgas neutropeenid ja agranulotsütoos), aneemia
	Sage	Leukotsütoos, trombotsütopeenid
	Aeg-ajalt	Idiopaatilise trombotsütopeeniline purpur
	Harv	Pantsütopeenid
Immuunsüsteemi häired*	Sage	Ülitundlikkus, allergia (sealhulgas hooajaline allergia)
	Aeg-ajalt	Sarkoidoos ¹⁾ , vaskuliit
	Harv	Anafülaksia ¹⁾
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Lipiidide taseme tõus
	Sage	Hüpokaleemia, kusiha taseme tõus, vere naatriumisisalduse kõrvalekalded, hüpokaltseemia hüperglükeemia, hüpofosfateemia, dehüdratsioon
Psühhiaatrilised häired	Sage	Tuju kõikumised (sealhulgas depressioon), ärevus, unetus
Närvisüsteemi häired*	Väga sage	Peavalu
	Sage	Paresteesiad (sealhulgas hüpesteesia), migreen, närvijuure kompressioon
	Aeg-ajalt	Tserebrovaskulaarne juhtum ¹⁾ , treemor, neuropaatia

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
	Harv	Hulgiskleroos demüeliniseerivad haigused (nt optiline neuriit, Guillaini-Barré sündroom) ¹⁾
Silma kahjustused	Sage	Nägemiskahjustus, konjunktiviit, blefariit, silmade turse
	Aeg-ajalt	Diploopia
Kõrva ja labürindi kahjustused	Sage	Peapööritus
	Aeg-ajalt	Kurtus, tinnitus
Südame häired*	Sage	Tahhükardia
	Aeg-ajalt	Müokardiinfarkt ¹⁾ , arütmia, südame paispuudulikkus
	Harv	Südameseiskus
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpertensioon, õhetus, hematoom
	Aeg-ajalt	Aordianeurüsm, arterite sulgus, tromboflebiit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired*	Sage	Astma, düsnoe, köha
	Aeg-ajalt	Kopsuemboolia ¹⁾ , interstitaalne kopsuhaigus, krooniline obstruktiivne kopsuhaigus, pneumoniit pleuraefusioon ¹⁾
	Harv	Kopsufibroos ¹⁾
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhuvalu, iiveldus ja oksendamine
	Sage	Seedetrakti verejooks, düspepsia, gastroösofageaalne reflukshaigus, Sjögreni sündroom

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
	Aeg-ajalt	Pankreatiit, düsfaagia näo turse
	Harv	Soolemulgustus ¹⁾
Maksa ja sapiteede häired*	Väga sage	Suurenenud maksaensüümide aktiivsus
	Aeg-ajalt	Koletsüstiit ja kolelitiaas, maksa steatoos, tõusnud bilirubiini tase
	Harv	Hepatiit B-hepatiidi reaktivatsioon ¹⁾ autoimmuunhepatiit ¹⁾
	Teadmata	Maksapuudulikkus ¹⁾
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Lööve (sealhulgas eksfoliativne lööve),
	Sage	psoriaasi halvenemine või avaldumine (sh palmoplantaarne pustuloosne psoriaas) ¹⁾ urtikaaria, verevalumid (sealhulgas purpur), dermatiit (sealhulgas ekseem), küünte murdumine, liigihigistamine, alopeetsia ¹⁾ , kihelus
	Aeg-ajalt	Öine higistamine, arimid
	Harv	Multiformne erüteem ¹⁾ Stevensi-Johnsoni sündroom ¹⁾ angioneurootiline turse ¹⁾ kutaanne vaskuliit ¹⁾ , lihhenoidne nahalööve ¹⁾
	Teadmata	Dermatomüosiidi sümptomite halvenemine ¹⁾
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Lihask skeleti valu
	Sage	Lihasspasmid (sealhulgas kreatiinfosfokinaasi tõus veres)
	Aeg-ajalt	Rabdomüolüüs, süsteemne erütematoosne luupus
	Harv	Luupuselaadne sündroom ¹⁾
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Neerupuudulikkus hematuuria

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
	Aeg-ajalt	Noktuuria
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt	Ereksioonihäired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*	Väga sage	Süstekoha reaktsioon (sealhulgas süstekoha punetus)
	Sage	Valu rinnus, turse, pürekia ¹⁾
	Aeg-ajalt	Põletik
Uuringud*	Sage	Koagulatsiooni- ja veritsushäired (sealhulgas aktiveeritud osalise tromboplastiini aja pikenemine), positiivne autoantikehade test (sealhulgas DNA kaksikheeliksi antikeha), laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse tõus veres
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Sage	Kuulmislangus

* lisainformatsioon on toodud lõikudes 4.3, 4.4 ja 4.8

** sealhulgas avatud jätku-uuringud

¹⁾ sealhulgas spontaansed teated

Mädane hidradeniit

Patsientide puhul, kes said mädase hidradeniidi raviks adalimumabi igapäraselt, oli ohutusprofiil vastavuses teadaoleva adalimumabi ohutusprofiiliga.

Uveiid

Patsientide puhul, kes said uveidi ravi adalimumabiga igal teisel nädalal, oli ohutusprofiil vastavuses adalimumabi teadaoleva ohutusprofiiliga.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Süstekoha reaktsioonid

Kesksetes kontrollitud uuringutes täiskasvanutel ja lastel tekkisid süstekoha reaktsioonid (punetus ja/või sügelus, verejooks, valu või turse) 12,9% adalimumabiga ravi saanud patsientidest, võrreldes 7,2%-ga platseebo või aktiivse võrdlusravimi puhul. Süstekoha reaktsioonide tõttu ei olnud üldjuhul vaja ravi katkestada.

Infektsioonid

Kesksetes kontrollitud uuringutes täiskasvanutel ja lastel oli infektsiooni esinemissagedus adalimumabiga ravitud patsientidel 1,51 patsiendiaasta kohta ja platseebo ning toimiva kontrollravimiga patsientidel 1,46 patsiendiaasta kohta. Infektsioonid olid põhiliselt nasofarüngiit, ülemiste hingamisteede infektsioonid ja sinusiit. Enamik patsiente jätkas adalimumabiga ravi pärast infektsiooni taandumist.

Raskete infektsioonide esinemissagedus oli adalimumabi puhul 0,04 patsiendiaasta kohta ja platseebo ning toimiva kontrollravimi puhul 0,03 patsiendiaasta kohta.

Kontrollitud ja avatud adalimumabi uuringutes täiskasvanutel ja lastel on olnud teateid rasketest infektsioonidest (sh harva fataalsed infektsioonid): tuberkuloosijuhud (sh miliaarsed ja ekstrapulmonaarsed lokatsioonid) ja invasiivsed oportunistlikud infektsioonid (nt dissemineerunud või ekstrapulmonaalne histoplasmoos, blastomükoos, koktsidioidmükoos, pneumotsüstiit, kandidiaas, aspergilloos ja listerioos). Enamik tuberkuloosijuhte ilmnes esimese kaheksa kuu jooksul pärast ravi alustamist ja need võivad peegeldada latentse haiguse taasägenemisi.

Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed haigused

Pahaloomulisi kasvajaid ei leitud 249 lapsel 655,6 patsiendiaasta käigus adalimumabi uuringutes juveniilse idiopaatilise artriidiga (polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit ja enteesiidiga seotud artriit) patsientidel. Lisaks ei leitud pahaloomulisi kasvajaid 192 lapsel 498,1 patsiendiaasta käigus adalimumabi uuringutes Crohni tõvega lastel. Kroonilise naastulise psoriaasiga lastel läbi viidud adalimumabi uuringus ei esinenud 77 lapsel 80,0 patsiendiaasta jooksul pahaloomulisi kasvajaid. Adalimumabi uuringus uveiidiga lastel ei täheldatud pahaloomulisi kasvajaid 60 lapsel 58,4 patsiendiaasta jooksul.

Adalimumabi kesksete täiskasvanutel teostatud uuringute kontrollitud osades, kestusega vähemalt 12 nädalat, täheldati mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidi, anküloseeriva spondüliidi, AS radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi, psoriaatilise artriidi, psoriaasi, madase hidradeniidi, Crohni tõve, haavandilise koliidi ja uveiidiga patsientidel pahaloomulisi kasvajaid (v.a lümfoom või mittemelanoomne nahavähk) sagedusega (95% usaldusvahemik) 6,8 juhtu (4,4; 10,5) 1000 patsiendiaasta kohta 5291 adalimumabi saanud patsiendi hulgas versus 6,3 juhtu (3,4; 11,8) 1000 patsiendiaasta kohta 3444 kontrollgrupi patsiendi hulgas (ravi kestuse mediaan oli adalimumabi saanud patsientidel 4,0 kuud ja kontrollgrupis 3,8 kuud). Mittemelanoomsete nahavähkide esinemissagedus (95% usaldusvahemik) oli 8,8 juhtu (6,0; 13,0) 1000 patsiendiaasta kohta adalimumabi saanud patsientidel ja 3,2 juhtu (1,3; 7,6) 1000 patsiendiaasta kohta kontrollgrupi patsientidel. Nendest nahavähkidest täheldati lamerakulisi kartsinoomide esinemissagedusega (95% usaldusvahemik) 2,7 juhtu (1,4; 5,4) 1000 patsiendiaasta kohta adalimumabi saanud patsientidel ja 0,6 juhtu (0,1; 4,5) 1000 patsiendiaasta kohta kontrollgrupi patsientidel. Lümfoomide esinemissagedus (95% usaldusvahemik) oli 0,7 juhtu (0,2; 2,7) 1000 patsiendiaasta kohta adalimumabi saanud patsientidel ja 0,6 juhtu (0,1; 4,5) 1000 patsiendiaasta kohta kontrollgrupi patsientidel.

Kui kombineerida kontrollitud osad nendest kliinilistest uuringutest ja käimasolevatest ja lõpetatud avatud jätku-uuringutest, mille keskmiseks kestuseks on ligikaudu 3,3 aastat ja mis hõlmavad 6427 patsienti ning milles ravi kestus ületab 26 439 patsiendiaastat, on pahaloomuliste kasvajate (v.a lümfoomid või mittemelanoomsed nahavähid) esinemissageduseks ligikaudu 8,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta. Mittemelanoomsete nahavähkide esinemissagedus on ligikaudu 9,6 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ja lümfoomide esinemissagedus ligikaudu 1,3 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta.

Peamiselt reumatoidartriidiga patsientidel põhinevate turuletulekujärgsete kogemuste (jaanuarist 2003 detsembrini 2010) põhjal on pahaloomuliste kasvajate esinemissagedus ligikaudu 2,7 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta. Mittemelanoomsete nahavähkide ja lümfoomide esinemissagedused on vastavalt ligikaudu 0,2 ja 0,3 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta (vt lõik 4.4).

Turuletulekujärgselt on adalimumabiga ravitud patsientidel harva teatatud hepatospleenilise T-rakulise lümfoomi esinemisest (vt lõik 4.4).

Autoantikehad

Autoantikehade leidu seerumiproovides uuriti reumatoidartriidi uuringutes I...V mitmel ajahetkel. Nendes uuringutes täheldati 24. nädalal antinukleaarsete antikehade positiivseid tiitreid 11,9% adalimumabi saanud ja 8,1% platseebot ja kontrollravimit saanud patsientidest, kellel antikehad enne uuringut puudusid. 3441 patsiendist, keda raviti adalimumabiga kõigis reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidi uuringutes, kahel ilmnemisel esmaselt tekkinud luupusetaolisele sündroomile

viitavad kliinilised nähud. Patsiendid paranesid pärast ravi ärajätmist. Ühelgi patsiendil ei tekkinud luupusnefriiti ega kesknärvisüsteemi sümptomeid.

Maksa ja sapiteede reaktsioonid

Adalimumabi kontrollitud III faasi uuringutes reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidiga patsientidel, mille kontrollperioodi kestus oli vahemikus 4...104 nädalat, esines ALAT aktiivsuse tõus ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 3,7% adalimumabiga ja 1,6% kontrollravimiga ravitud patsientidel.

Adalimumabi III faasi kontrollitud uuringutes juveniilse polüartikulaarse idiopaatilise artriidiga 4...17-aastastel patsientidel ja entesiidiga seotud artriidiga 6...17-aastastel patsientidel esines ALAT aktiivsuse tõusu ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 6,1% adalimumabiga ravi saanutest ja 1,3% kontrollrühma patsientidest. ALAT aktiivsuse tõus esines enamasti siis, kui samaaegselt kasutati metotreksaati. Adalimumabi III faasi uuringus juveniilse polüartikulaarse idiopaatilise artriidiga 2 kuni alla 4-aastastel patsientidel ALAT aktiivsuse tõusu ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri ei esinenud.

Adalimumabi kontrollitud III faasi uuringutes Crohni tõve ja haavandilise koliidiga patsientidel, mille kontrollperioodi kestus oli vahemikus 4...52 nädalat, esines ALAT aktiivsuse tõus ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 0,9% adalimumabiga ja 0,9% kontrollravimiga ravitud patsientidest.

Adalimumabi III faasi uuringutes Crohni tõvega lastel, mille käigus himati kuni 52 nädala jooksul kehakaalu järgi kohandatud induktsioonravi ning sellele järgnenud kehakaalu järgi kohandatud säilitusannuse kahe režiimi efektiivsust ja ohutust, esines ALAT aktiivsuse tõus ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 2,6% (5/192) patsientidest, kellest 4 said ravi alguses samaaegselt immunosupressante.

Adalimumabi kontrollitud III faasi uuringutes naastulise psoriaasiga patsientidel, mille kontrollperioodi kestus oli vahemikus 12...24 nädalat, esines ALAT aktiivsuse tõus ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 1,8% adalimumabiga ja 1,8% kontrollravimiga ravitud patsientidest.

ALAT aktiivsuse tõusu ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri ei esinenud adalimumabi III faasi uuringus naastulise psoriaasiga lastel.

Adalimumabi kontrollitud kliinilistes uuringutes (algannus 0-nädalal 160 mg ja 2. nädalal 80 mg, järgnevalt 40 mg igal nädalal, alates 4. nädalast) mädase hidradeniidiga patsientidel, kontrollperioodi kestusega 12...16. nädalani esines ALAT aktiivsuse tõus ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 0,3%-l adalimumabiga ja 0,6%-l kontrollravimiga ravitud patsientidel.

Adalimumabi kontrollitud uuringutes (algannus 80 mg 0-nädalal, millele järgnes 40 mg manustamine igal teisel nädalal alates 1. nädalast) uveiidiga täiskasvanud patsientidel kestusega kuni 80 nädalat, kus kokkupuute kestuse mediaan oli 166,5 päeva ja 105,0 päeva vastavalt adalimumabiga ravi saanud ja kontrollrühma patsientidel, tekkis ALAT aktiivsuse suurenemine ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 2,4% adalimumabiga ravitud ja 2,4% kontrollrühma patsientidest.

Kõikide näidustuste korral olid kliinilistes uuringutes tõusnud ALAT aktiivsusega patsiendid asümptomaatilised ning enamikul juhtudel oli tõus mööduv ja taandus ravi jätkamisel. Samas, turuletulekujärgselt on adalimumabi saavatel patsientidel teatatud nii maksapuudulikkusest kui ka vähem rasketest maksafunktsiooni häiretest, mis võivad eelneada maksapuudulikkusele, nt hepatiit, sh autoimmuunhepatiit.

Samaaegne ravi asatiopriini/6-merkaptopuriiniga

Crohni tõve uuringutes täiskasvanutel täheldati adalimumabi ja asatiopriini/6-merkaptopuriini kombinatsiooni korral pahaloomuliste ja raskete infektsioonsete kõrvaltoimete suuremat esinemissagedust kui ainult adalimumabi kasutamise korral.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes ei täheldatud annust piiravat toksilisust. Suurim uuritud annus on olnud korduvalt veeni manustatud 10 mg/kg, mis on ligikaudu 15-kordne soovitatav annus.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, tuumorinekroosifaktori alfa (TNF-alfa) inhibiitorid, ATC-kood: L04AB04

Kromeya on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

Toimemehhanism

Adalimumab seondub spetsiifiliselt TNF-iga ja neutraliseerib TNF-i bioloogilise funktsiooni, blokeerides selle koostoime p55 ja p75 rakupinna TNF-retseptoriga.

Adalimumab moduleerib ka TNF-i poolt indutseeritud või reguleeritud bioloogilisi reaktsioone, sealhulgas leukotsüütide migratsiooni eest vastutavate adhesioonimolekulide taseme muutusi (ELAM-1, VCAM-1 ja ICAM-1: IC₅₀ = 0,1...0,2 nM).

Farmakodünaamilised toimed

Reumatoidartriidiga patsientidel täheldati pärast adalimumabi ravi ägeda faasi põletikunäitajate (C-reaktiivne valk (CRV) ja erütrotsüütide settimisea (ESR)) ning seerumi tsütokiinide (IL-6) kiiret langust võrreldes lähteväärtustega. Pärast adalimumabi manustamist vähenes ka kõhre lagunemise eest vastutavat kudede remodelleerumist põhjustavate matriks-metalloproteiinide (MMP-1 ja MMP-3) sisaldus seerumis. Adalimumabiga ravi saanud patsientidel paranesid tavaliselt kroonilise põletiku näitajad.

CRV taseme kiiret langust pärast ravi adalimumabiga täheldati ka polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi, Crohni tõve ja haavandilise koliidiga patsientidel. Crohni tõvega patsientidel täheldati põletikumarkereid sisaldavate rakkude hulga vähenemist käärsooles, sh TNFalfa taseme märkimisväärselt langust. Soole limaskesta endoskoopiline uuring on näidanud limaskesta paranemist adalimumabiga ravitud patsientidel.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Reumatoidartriit

Reumatoidartriidi kliinilistes uuringutes on adalimumabi uuritud enam kui 3000 patsiendil. Adalimumabi efektiivsust ja ohutust uuriti viies randomiseeritud topeltpimedas hästikontrollitud uuringus. Mõnedel patsientidel oli ravi kestus kuni 120 kuud.

RA uuringus I osales 271 mõõduka või raske aktiivse reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 aastat, kes polnud allunud ravile vähemalt ühe haigust modifitseeriva antireumaatilise ravimiga ja kellel metotreksaadi igapäevaste annuste 12,5...25 mg (10 mg metotreksaadi talumatuse korral) toime

oli olnud ebapiisav ja kelle iganädalane metotreksaadi annus olid muutumatu (10...25 mg). Uuringu käigus manustati 20, 40 või 80 mg adalimumabi või platseebot igal teisel nädalal 24 nädala jooksul.

RA uuringus II osales 544 mõõduka või raske aktiivse reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 aastat, kes polnud allunud ravile vähemalt ühe haigust modifitseeriva antireumaatilise ravimiga. Igal teisel nädalal manustati naha alla 20 või 40 mg adalimumabi, platseebot manustati vahepealsetel nädalatel või igal nädalal 26 nädala jooksul; platseebot manustati kord nädalas sama kaua. Teiste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimite kasutamine ei olnud lubatud.

RA uuringus III osales 619 mõõduka või raske aktiivse reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 aastat ja kellel metotreksaadi annuste 12,5...25 mg ravivastus oli olnud ebapiisav või kellel oli talumatust 10 mg metotreksaadi üks kord nädalas manustatava annuse suhtes. Selles uuringus oli kolm gruppi. Esimene sai platseebot kord nädalas 52 nädala jooksul. Teine sai 20 mg adalimumabi igal nädalal 52 nädala jooksul. Kolmas grupp sai 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal koos platseebot manustamisega vahepealsetel nädalatel. Pärast esimese 52 nädala läbimist lülitati 457 patsienti avatud jätku-uuringusse, kus manustati 40 mg adalimumabi/metotreksaati igal teisel nädalal kuni 10 aasta jooksul.

RA uuringus IV hinnati peamiselt ohutust 636 mõõduka või raske aktiivse reumatoidartriidiga patsiendil vanuses ≥ 18 aastat. Patsiendid võisid olla mitte saanud eelnevat ravi haigust modifitseeriva antireumaatilise ravimiga või jätkata eelnevalt saadud ravi eeldusel, et ravi oli muutumatult kestnud vähemalt 28 päeva. Need ravivõimalused on metotreksaat, leflunomiid, hüdroksüklorokviin, sulfasalasiin ja/või kullasoolad. Patsiendid randomiseeriti saama 40 mg adalimumabi või platseebot igal teisel nädalal 24 nädala jooksul.

RA uuringus V uuriti 799 täiskasvanud patsienti, kellele ei olnud eelnevalt metotreksaati manustatud ning kellel esines mõõdukas kuni raske aktiivne varajane reumatoidartriit (keskmine haiguse kestus vähem kui 9 kuud). Selles uuringus hinnati 104 nädala jooksul adalimumabi (manustatuna annuses 40 mg igal teisel nädalal) ja metotreksaadi kombinatsioonravi, adalimumabi monoterapia (manustatuna annuses 40 mg igal teisel nädalal) ning metotreksaadi monoterapia efektiivsust nähtude ja sümptomite vähenemises ning liigesekahjustuse progresseerumise määras reumatoidartriidi korral. Pärast esimese 104 nädala täitumist kaasati 497 patsienti avatud jätku-faasi, kus adalimumabi manustati annuses 40 mg igal teisel nädalal kuni 10 aasta jooksul.

RA uuringute I, II ja III esmane tulemusnäitaja ja RA uuringu IV teisene tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kes saavutasid ACR 20 vastuse 24. või 26. nädalal. RA uuringus V oli esmaseks tulemusnäitajaks patsientide protsent, kes saavutasid ACR 50 vastuse 52. nädalal. RA uuringutes III ja V oli täiendavaks esmaseks tulemusnäitajaks haiguse progresseerumise aeglustumine (röntgenleiu põhjal). RA uuringus III oli esmane tulemusnäitaja ka muutus elukvaliteedis.

ACR vastus

ACR 20, 50 ja 70 vastuse saavutanud adalimumabiga ravitud patsientide protsent oli ühtiv RA uuringutes I, II ja III. Tabelis 7 on esitatud 40 mg igal teisel nädalal manustamise tulemused.

Tabel 7
ACR vastused platseebokontrolliga uuringutes
(patsientide protsent)

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

^a RA uuring I 24. nädalal, RA uuring II 26. nädalal ja RA uuring III 24. ja 52. nädalal

^b 40 mg adalimumabi manustamine igal teisel nädalal

^c MTX = metotreksaat

****p < 0,01, adalimumab versus platseebo**

RA uuringutes I...IV olid 24. või 26. nädalal paranenud kõik ACR vastuse üksikkomponendid (valulike ja turses liigeste arv, arsti ja patsiendi hinnang haiguse aktiivsusele ja valule, puude indeksi (HAQ) skoor ja CRV (mg/dl) väärtused) platseeboga võrreldes. RA uuringus III jäid paranenud näitajad püsima 52 nädala kestel.

RA uuringu III avatud jätku-uuringus säilitas enamus ACR vastusega patsientidest ravivastuse ravi jätkamisel kuni 10 aasta jooksul. 114 patsienti 207-st, kes olid randomiseeritud saama 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal, jätkasid annusega 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal 5 aasta jooksul. Nendest 86 patsiendil (75,4%) oli ACR 20 vastus, 72 patsiendil (63,2%) oli ACR 50 vastus ja 41 patsiendil (36%) oli ACR 70 vastus. 81 patsienti 207-st jätkasid annusega 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal 10 aasta jooksul. Nendes 64 patsiendil (79,0%) oli ACR 20 vastus, 56 patsiendil (69,1%) oli ACR 50 vastus ja 43 patsiendil (53,1%) oli ACR 70 vastus.

RA uuringus IV oli adalimumabi ja tavaravi saanud patsientide ACR 20 vastus statistiliselt oluliselt parem kui patsientidel, kes said platseebot koos tavaraviga (p < 0,001).

RA uuringutes I...IV saavutasid adalimumabiga ravitud patsiendid platseeboga võrreldes statistiliselt olulised ACR 20 ja 50 vastused juba 1...2 nädalat pärast ravi alustamist.

RA uuringus V, mis viidi läbi varajase reumatoidartriidiga patsientidel, kellele ei olnud eelnevalt metotreksaati manustatud, saavutati adalimumabi ja metotreksaadi kombinatsioonraviga kiiremini märkimisväärselt suuremad ACR vastused kui metotreksaadi monoterapia ja adalimumabi monoterapia korral 52. nädalal ning saavutatud vastused püsisid stabiilsetena 104. nädalani (vt tabel 8).

Tabel 8
ACR vastused RA uuringus V
(protsent patsientidest)

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

- p-väärtus on leitud pärast metotreksaadi monoterapiat ja adalimumab/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U testi.
- p-väärtus on leitud pärast adalimumabi monoterapiat ja adalimumab/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U testi.
- p-väärtus on leitud pärast adalimumabi monoterapiat ja metotreksaadi monoterapiat tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U testi.

RA uuringu V avatud jätku-uuringus säilisid ACR ravivastuse määrad ravi jätkamisel kuni 10 aasta jooksul. 542 patsiendist, kes randomiseeriti saama adalimumabi annuses 40 mg igal teisel nädalal, jätkasid 170 patsienti ravi adalimumabiga annuses 40 mg igal teisel nädalal 10 aasta jooksul. Nendest 154 patsiendil (90,6%) oli ACR 20 ravivastus, 127 patsiendil (74,7%) ACR 50 ravivastus ja 102 patsiendil (60,0%) ACR 70 ravivastus.

52. nädalaks saavutasid kliinilise remissiooni (DAS28 (CRP) < 2,6) 42,9% patsientidest, kes said adalimumab/metotreksaadi kombinatsioonravi, võrrelduna 20,6% patsientidest, kes said monoterapiat metotreksaadi ning 23,4% patsientidest, kes said adalimumabi monoterapiat. Adalimumab/metotreksaadi kombinatsioonravi oli nii kliiniliste kui statistiliste näitajate poolest üle metotreksaadi ($p < 0,001$) ja adalimumabi monoterapiast ($p < 0,001$), saavutades madala haiguse taseme patsientidel, kellel oli hiljuti diagnoositud mõõdukas kuni raske reumatoidartriit. Vastus kahele monoterapiavormile oli sarnane ($p = 0,447$).

342 patsiendist, kes esialgu randomiseeriti saama adalimumabi monoterapiat või adalimumab/metotreksaadi kombinatsioonravi ja kes liitusid avatud jätku-uuringuga, said 171 patsienti ravi adalimumabiga 10 aasta jooksul. Nendest 109 patsienti (63,7%) olid 10 aasta möödudes remissioonis.

Radiograafiline vastus

RA uuringus III, kus adalimumabiga ravitud patsientidel oli keskmine reumatoidartriidi kestus ligikaudu 11 aastat, hinnati struktuurilist liigesekahjustust radiograafiliselt ja väljendati muutusena modifitseeritud Sharp koguskooris (*modified Total Sharp Score*) ja tema komponentides, erosiivsuse astmes (*erosion score*) ja liigesepilu kitsenemise skooris (*joint space narrowing score*). Adalimumab/metotreksaadi patsientidel täheldati 6. ja 12. ravikuul märkimisväärselt vähem radiograafilist progressiooni kui patsientidel, kes said ainult metotreksaati (vt tabel 9).

RA uuringu III avatud lisauuringus säilitatakse liigesekahjustuse progressiooni vähenenud määr grupil patsientidel 8 ja 10 aasta jooksul. 81 patsienti 207-st, keda raviti 40 mg adalimumabiga igal teisel nädalal, hinnati radiograafiliselt 8. aastal. Nendest 48 patsiendil ei täheldatud liigesekahjustuse progressiooni, mis on määratud muutusega modifitseeritud Sharp koguskooris 0,5 või vähem võrreldes algväärtusega. 79 patsienti 207-st, keda raviti 40 mg adalimumabiga igal teisel nädalal, hinnati radiograafiliselt 10. aastal. Nendest 40 patsiendil ei täheldatud liigesekahjustuse progressiooni, mis on määratud kui muutus modifitseeritud Sharp koguskooris 0,5 või vähem võrreldes algväärtusega.

Tabel 9
Keskmised radiograafilised muutused 12 kuu jooksul RA uuringus III

	Platseebo/ MTX ^a	Adalimumab/MTX 40 mg igal teisel nädalal	Platseebo/MTX- adalimumab/MTX (95% usaldusvahemik ^b)	p-väärtus
Sharp koguskoor	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Erosiivsuse aste	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
JSN ^d skoor	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^ametotrektsaad

^b95% metotrektsaadi ja adalimumabi tulemuste muutuse erinevuste usaldusvahemik

^cpõhineb *rank* analüüsil

^dliigesepilu kitsenemine

RA uuringus V hinnati struktureaalset liigesekahjustust radiograafiliselt ja väljendati muutusena modifitseeritud Sharp koguskooris (vt tabel 10).

Tabel 10
Keskmised radiograafilised muutused 52. nädalal RA uuringus V

	MTX n=257 (95% usaldusvahemik)	Adalimumab n=274 (95% usaldusvahemik)	Adalimumab/MTX n=268 (95% usaldusvahemik)	p- väärtus ^a	p- väärtus ^b	p- väärtus ^c
Sharp koguskoor	5,7 (4,2...7,3)	3,0 (1,7...4,3)	1,3 (0,5...2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Erosiivsuse aste	3,7 (2,7...4,7)	1,7 (1,0...2,4)	0,8 (0,4...1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN skoor	2,0 (1,2...2,8)	1,3 (0,5...2,1)	0,5 (0...1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a p-väärtus on leitud pärast metotrektsaadi monoterapiat ja adalimumab/metotrektsaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U testi.

^b p-väärtus on leitud pärast adalimumabi monoterapiat ja adalimumab/metotrektsaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U testi.

^c p-väärtus on leitud pärast adalimumabi monoterapiat ja metotrektsaadi monoterapiat tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U testi.

Pärast 52 nädalat ja 104 nädalat kestnud ravi oli haiguse progressioonita (muutus algväärtusest modifitseerituna Sharp koguskooris $\leq 0,5$) patsientide protsent märkimisväärselt suurem adalimumab/metotrektsaadi kombinatsioonravi saanud patsientide hulgas (vastavalt 63,8% ja 61,2%), võrrelduna metotrektsaadi monoterapiat saanutega (vastavalt 37,4% ja 33,5%, $p < 0,001$) ning adalimumabi monoterapiat saanud patsientidega (vastavalt 50,7%, $p < 0,002$ ja 44,5%, $p < 0,001$).

RA uuringu V avatud jätku-uuringus oli modifitseeritud Sharp koguskoori keskmine muutus algväärtusest 10. aastal vastavalt 10,8; 9,2 ja 3,9 patsientidel, kes randomiseeriti esialgu saama metotrektsaadi monoterapiat, adalimumabi monoterapiat ja adalimumabi/metotrektsaadi kombinatsioonravi. Radiograafilise progressioonita patsientide osakaal oli vastavalt 31,3%; 23,7% ja 36,7%.

Elukvaliteet ja füüsiline funktsioon

Neljas algupärase, adekvaatses ja kontrollitud uuringus kasutati tervisega seotud elukvaliteedi ja füüsilise funktsiooni hindamiseks tervise hindamise küsimustiku (*Health Assessment Questionnaire – HAQ*) puude indeksit, mis oli RA uuringu III 52. nädala eelnevalt määratletud esmane tulemusnäitaja. Kõik adalimumabi annused/skeemid kõigis neljas uuringus näitasid platseeboga võrreldes HAQ puude

indeksi statistiliselt oluliselt suuremat paranemist lähteväärtusest 6. kuuni ning RA uuringus III täheldati sama 52. nädalal. Tervise lühiküsimustiku (*Short Form Health Survey*, SF 36) tulemused toetavad neid leide adalimumabi kõigi annuste/skeemide puhul kõigis neljas uuringus koos statistiliselt olulise füüsilise komponendi koondskoori (*physical component summary* (PCS) scores) ning statistiliselt oluliste valu ja vitaalsuse skooridega igal teisel nädalal manustatud 40 mg annuse puhul. Väsimuse statistiliselt olulist vähenemist, mida mõõdeti kroonilise haiguse ravi funktsionaalse hinnangu (*functional assessment of chronic illness therapy*, FACIT) skoori põhjal, täheldati kõigis kolmes uuringus, kus seda hinnati (RA uuringud I, III ja IV).

RA uuringus III enamus uuritavatest, kes saavutasid füüsilise funktsiooni paranemise ja jätkasid ravi, säilitasid paranemise avatud ravi 520 nädala (120 kuu) kestel. Elukvaliteedi paranemist mõõdeti kuni 156. nädalani (36 kuud) ja paranemine püsis selle aja jooksul.

RA uuring V näitas HAQ puude indeksi ja SF 36 füüsilise osa oluliselt suuremat paranemist ($p < 0,001$) adalimumab/metotreksaadi kombinatsioonravi korral, võrrelduna metotreksaadi monoterapiaga ja adalimumabi monoterapiaga. Mõlemal juhul mõõdeti vastavaid näitajaid 52. nädalal ning need säilisid 104. nädalani. Avatud jätku-uuringu lõpetanud 250 patsiendi seas püsis füüsilise funktsiooni paranemine 10 raviaasta jooksul.

Juveniilne idiopaatiline artriit (JIA)

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit (pJIA)

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati kahes uuringus (pJIA I ja II) aktiivse polüartikulaarse või polüartikulaarse kuluga juveniilse idiopaatilise artriidiga lastel, kelle puhul JIA alguse tüüp oli varieeruv (kõige sagedamini oli tegemist reumatoidfaktor-negatiivse või -positiivse polüartriidi ja edasiarenenud oligoartriidiga).

pJIA I

Adalimumabi ohutust ja tõhusust hinnati mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas paralleelgruppidega uuringus 171-l polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga lapsel (vanuses 4...17 aastat). Uuringu avatud algusfaasis (*open-label lead in phase*, OL LI) jagati patsiendid kahte gruppi: MTX (metotreksaadiga) ravitavad või mitte-MTX'ga ravitavad. Mitte-MTX ravigrupi patsiendid kas ei olnud üldse varem saanud MTX ravi või olid lõpetanud ravi metotreksaadiga vähemalt kaks nädalat enne uuringuravimi manustamist. Patsiendid võtsid jätkuvalt MSPVA-sid ja prednisooni stabiilseid annuseid ($\leq 0,2$ mg/kg/ööpäevas või maksimaalselt 10 mg/kg/ööpäevas). OL LI faasis said kõik patsiendid 24 mg/m² kuni maksimaalselt 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal 16 nädala jooksul. Patsientide vanuseline jaotus ning väikseimad, mediaansed ja suurimad saadud annused OL LI faasis on toodud tabelis 11.

Tabel 11
Patsientide vanuseline jaotus ja saadud adalimumabi annused OL LI faasis

Vanusegrupp	Patsientide hulk algpunktis n (%)	Väikseim, keskmine ja suurim annus
4...7 aastat	31 (18,1)	10, 20 ja 25 mg
8...12 aastat	71 (41,5)	20, 25 ja 40 mg
13...17 aastat	69 (40,4)	25, 40 ja 40 mg

Patsiendid, kellel esines 16. ravinädalaks laste ACR 30 ravivastus, olid sobivad randomiseeritavaks topeltpimedasse faasi ning said kas adalimumabi 24 mg/m² kuni maksimaalselt 40 mg või platseebot igal teisel nädalal, järgneva 32 nädala jooksul või kuni haiguse ägenemiseni. Haiguse ägenemise kriteeriumid defineeriti kui laste 6-st ACR põhilisest kriteeriumist ≥ 3 halvenemine algtasemest $\geq 30\%$, ≥ 2 aktiivset liigest ja 6-st kriteeriumist mitte rohkem kui 1 paranemine $> 30\%$. 32 nädala möödumisel või haiguse ägenemisel olid patsiendid sobivad liitumaks avatud jätku-uuringuga.

Tabel 12
PedACR 30 vastused JIA uuringus

Grupp	MTX		Ilma MTX'ta	
Faas				
OL LI nädal 16				
Ped ACR 30 vastus (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Efektiivsuse tulemused				
Topeltpime 32 nädalat	Adalimumab/MTX (N = 38)	Platseebo/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Platseebo (N = 28)
Haiguse ägenemine 32. nädala lõpuks ^a (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4 % (20/28) ^c
Keskmine haiguse ägenemise aeg	> 32 nädal	20 nädal	> 32 nädal	14 nädal

^a Ped ACR 30/50/70 vastused 48. nädalal on oluliselt suuremad kui platseeboga ravitud patsientidel

^b p=0,015

^c p=0,031

Nende hulgest, kellel ilmnis ravivastus 16. nädalal (n=144), säilisid avatud jätku-uuringus laste ACR 30/50/70/90 vastused kuni kuue aasta jooksul patsientidel, kes said adalimumabi kogu uuringu vältel. Kõik 19 uuritavat, kellest 11 kuulusid ravi algul vanusegruppi 4 kuni 12 aastat ja 8 kuulusid ravi algul vanusegruppi 13 kuni 17 aastat, said ravi 6 aastat või kauem.

Üldiselt olid ravivastused paremad ning väiksemal hulgal patsientidel tekkisid antikehad, kui neid raviti adalimumabi ja MTX kombinatsiooniga võrreldes ainult adalimumabiga. Neid tulemusi arvestades soovitatakse Kromeya't kasutada kombinatsioonis MTX'ga või monoteraapiana patsientidel, kellel MTX'i kasutamine ei ole kohane (vt lõik 4.2)

pJIA II

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati avatud mitmekeskuselises uuringus 32-l mõõduka kuni raske aktiivse polüartikulaarse JIA diagnoosiga lapsel (vanuses 2 kuni < 4 aastat või 4 aastat ja vanemad, kehakaaluga < 15 kg). Patsientidele manustati adalimumabi annuses 24 mg/m² kehapinna kohta, maksimaalse annusega 20 mg igal teisel nädalal ühekordse subkutaanse süstena vähemalt 24 nädala jooksul. Uuringu ajal kasutas enamik uuritavatest samaaegselt MTX, väike osa patsientidest kasutas kortikosteroide või MSPVA-sid.

Laste ACR30 ravivastused 12. ja 24. nädalal olid kogutud andmete alusel vastavalt 93,5% ja 90,0%. Laste ACR50/70/90 ravivastused 12. ja 24. nädalal olid vastavalt 90,3% / 61,3% / 38,7% ja 83,3% / 73,3% / 36,7%. 24. nädalal ravile allunud (Laste ACR30) patsientidest (n=27 patsienti 30-st) säilis ravivastus kuni nädalani 60 OLE faasis patsientidel, kes said adalimumabi kogu aja jooksul. Kokkuvõttes said 20 uuritavat ravi 60 või enama nädala jooksul.

Entesiidiga seotud artriit

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas uuringus 46 lapsel (vanuses 6 kuni 17 aastat), kellel oli mõõdukas entesiidiga seotud artriit. Patsiendid said juhuvaliku alusel 12 nädala jooksul igal teisel nädalal kas adalimumabi annuseid arvestusega 24 mg/m² kehapinna kohta, maksimaalselt kuni 40 mg, või platseebot. Topeltpimedale perioodile järgnes avatud periood, mille jooksul patsientidele manustati veel kuni 192 nädala jooksul adalimumabi igal teisel nädalal subkutaanselt annuses 24 mg/m² kehapinna kohta, maksimaalselt kuni 40 mg. Esmaseks tulemusnäitajaks oli aktiivse artriidi nähtudega (paistetuse, mille põhjuseks ei olnud liigesedeformatsioon või liigesed, mille liikuvus on piiratud pluss valu ja/või valulikkus) liigeste arvu protsentuaalne muutus 12. nädalal võrreldes algtasemega. Adalimumabi rühmas oli keskmine

protsentuaalne vähenemine -62,6% (protsentuaalse muutuse mediaan: -88,9%) ja platseeborühmas -11,6% (protsentuaalse muutuse mediaan: -50,0%). Ägeda artriidiga liigeste arvu vähenemine jäi püsima ka avatud faasi jooksul kuni 156. nädalani 26-l uuringus jätkanud adalimumabi rühma patsiendil 31-st (84%). Suuremal osal patsientidest esines, küll mitte statistiliselt olulisel määral, kliiniline paranemine teiste tulemusnäitajate osas, nagu entesiidikollete arv, valulike liigeste arv, paistes liigeste arv, laste ACR 50 vastus ja laste ACR 70 vastus.

Aksiaalne spondüloartriit

Anküloseeriv spondüliit (AS)

Aktiivse anküloseeriva spondüliidiga 393 patsiendil, kelle vastus konventsionaalsele ravile oli olnud ebapiisav, hinnati adalimumabi toimet (40 mg igal teisel nädalal) kahes randomiseeritud, 24-nädalases topeltpimedas, platseebokontrollitud uuringus [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) oli kõikides gruppides 6,3]. 79 (20,1%) patsienti raviti samaaegselt haigust modifitseerivate antireumaatiliste ainetega ja 37 (9,4%) patsienti glükokortikoididega. Pimedale perioodile järgnes avatud periood, mille jooksul said patsiendid igal teisel nädalal subkutaanselt 40 mg adalimumabi täiendava 28 nädala jooksul. Isikud (n = 215, 54,7%), kes ei saavutanud 12., 16. või 20. nädalal ASAS-i 20, said igal teisel nädalal varajases avatud uuringus subkutaanselt 40 mg adalimumabi ja järgnevates topeltpimedates statistilistes analüüsides käsitleti need kui ravile mittevastanud.

315 patsiendiga suurema AS uuringu I tulemused näitasid, et võrreldes platseeboga toimus adalimumabiga ravitud patsientidel statistiliselt oluline anküloseeriva spondüliidi nähtude ja sümptomite paranemine. Esmalt täheldati olulist vastust 2. nädalal ning see püsis läbi 24 nädala (tabel 13).

Tabel 13
Tõhususe vastused platseebokontrollitud AS uuringus – Uuring I
Nähtude ja sümptomite vähenemine

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

***, ** Statistiliselt oluline $p < 0,001$, $< 0,01$ korral kõikide võrdluste jaoks adalimumabi ja platseebo vahel 2., 12. ja 24. nädalal.

^a Anküloseeriva spondüliidi hinnangud

^b *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

Nii SF36 kui ka Anküloseeriva Spondüliidi Elukvaliteedi Küsimustiku (ASQoL) põhjal toimus adalimumabiga ravitud patsientidel märkimisväärselt suurem paranemine 12. nädalal, mis jäi püsima kuni 24. nädalani.

Sarnaseid arengusuundi (kõik ei olnud statistiliselt olulised) võis täheldada ka 82 aktiivse anküloseeriva spondüliidiga täiskasvanul läbi viidud väiksemas, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrollitud AS uuringus II.

AS radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

Adalimumabi efektiivsust ja ohutust hinnati kahes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga (nr-axSpA) patsientidel. Uuringus nr-axSpA I hinnati patsiente, kellel oli aktiivne nr-axSpA. Uuring nr-axSpA II oli ravi ärajätmise uuring aktiivse nr-axSpA patsientidel, kellel oli uuringus saavutatud remissioon adalimumabi avatud raviga.

Uuring nr-axSpA I

Uuringus nr-axSpA I hinnati 185 patsiendil adalimumabi annust 40 mg igal teisel nädalal ühes randomiseeritud 12-nädalases topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus aktiivse nr-axSpA-ga patsientidel (ravieelselt oli keskmine haiguse aktiivsuse skoor [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)] adalimumabiga ravi saanud patsientidel 6,4 ja platseebot saanutel 6,5), kellel puudus piisav ravivastus MSPVA-de suhtes või esines talumatus vähemalt ühe MSPVA suhtes või vastunäidustus MSPVA-de kasutamiseks.

Uuringu alustamisel sai 33 patsienti (18%) samaaegset ravi haigust moduleerivate antireumaatiliste ravimitega ja 146 patsienti (79%) said MSPVA-sid. Topeltpimedale perioodile järgnes avatud periood, mille jooksul patsientidele manustati subkutaanselt 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal kuni 144 täiendava nädala jooksul. 12. nädala tulemused näitasid aktiivse nr-axSpA nähtude ja sümptomite olulist paranemist adalimumabiga ravitud patsientidel võrreldes platseeborühmaga (vt tabel 14).

Tabel 14
Ravivastuse efektiivsus platseebokontrolliga uuringus nr-axSpA I

Topeltpime ravivastus 12. nädalal	Platseebo N=94	Adalimumab N=91
ASAS ^a 40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**
ASAS 5/6	6%	31%***
ASAS osaline remissioon	5%	16%*
BASDAI ^b 50	15%	35%**
ASDAS ^{c,d,e}	-0,3	-1,0***
ASDAS inaktiivne haigus	4%	24%***
hs-CRP ^{d,f,g}	-0,3	-4,7***
SPARCC ^h MRI niuderistluu liigestest ^{d,i}	-0,6	-3,2**
SPARCC MRI lülisambast ^{d,j}	-0,2	-1,8**

^a Rahvusvaheline spondüloartriidi hindamise ühing (*Assessment of SpondyloArthritis International Society*)

^b Bathi anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse indeks (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)

^c Anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse skoor (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*)

^d keskmine muutus võrreldes ravieelsega

^e n=91 platseebo ja n=87 adalimumab

^f kõrgtundlik C-reaktiivne valk (mg/l)

^g n=73 platseebo ja n=70 adalimumab

^h *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*

ⁱ n=84 platseebo ja adalimumab

^j n=82 platseebo ja n=85 adalimumab
***, **, * statistiliselt oluline, kui $p < 0,001$, $p < 0,01$ ja $p < 0,05$, vastavalt adalimumabi ja platseebo kõigis võrdlustes.

Avatud jätku-uuringus püsis sümptomite ja nähtude paranemine adalimumabi ravi korral 156. nädalani.

Põletiku inhibeerimine

Oluline põletikunähtude paranemine, mõõdetuna hs-CRP ja niuderistluuliigete ning lülisamba MRT abil, püsis adalimumabiga ravi saanud patsientidel vastavalt nädalateni 156 (CRP) ja 104 (MRT).

Elukvaliteet ja füüsiline funktsioon

Tervisega seotud elukvaliteeti ja füüsilist funktsiooni hinnati HAQ-S ja SF-36 küsimustike abil. Platseeboga võrreldes esines adalimumabi puhul statistiliselt oluline HAQ-S üldskoori ja SF-36 füüsiliste komponentide skoori (PCS, *Physical Component Score*) kiirem paranemine 12. ravinädalaks algtasemega võrreldes. Tervisega seotud elukvaliteedi ja füüsilise funktsiooni paranemine püsis avatud jätku-uuringus ka 156. nädalal.

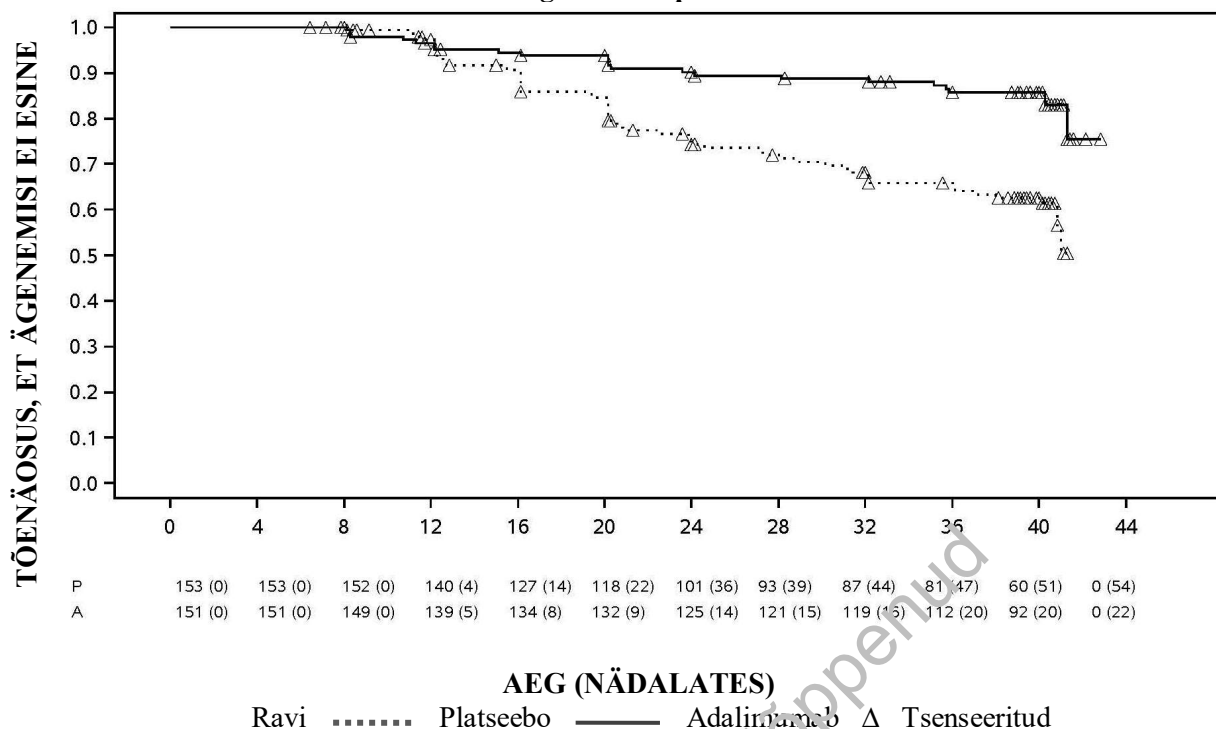
Uuring nr-axSpA II

Uuringu nr-axSpA II avatud perioodi kaasati 673 aktiivse nr-axSpA-ga patsienti (keskmine algtaseme haiguse aktiivsuse skoor [BASDAI] oli 7,0), kes ei saavutanud piisavat ravivastust ≥ 2 MSPVA kasutamisel või kellel esines talumatust või vastunäidustusi MSPVA kasutamiseks. Uuritavatele manustati 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal 28 nädala jooksul.

Neil patsientidel oli MRT abil objektiivselt tõendatud sarkoiliakaalliigese või lülisamba põletik või tõusnud hs-CRP (kõrgtundliku C-reaktiivse valguga) tase. Patsiendid, kes saavutasid püsiva remissiooni vähemalt 12 nädalaga (N=305) (ASDAS $< 1,3$ 16., 20., 24. ja 28. nädalal) avatud uuringuperioodil, randomiseeriti seejärel saama jätkuvat ravi 40 mg adalimumabiga igal teisel nädalal (N=152) või platseebot (N=153) veel 40 nädalat topeltpimedas platseebokontrolliga perioodi jooksul (uuringu kogukestus 68 nädalat). Isikutel, kellel tekkis ägenemine topeltpimedas perioodi jooksul, oli lubatud üle minna vähemalt 12-nädalasele päästvale ravile 40 mg adalimumabiga igal teisel nädalal.

Esmaseks tulemusnäitajaks oli patsientide osakaal, kellel ei olnud tekkinud haiguse ägenemisi uuringu 68. nädalaks. Ägenemisena defineeriti ASDAS $\geq 2,1$ kahel järjestikusel visiidil, mille vahele jäi neli nädalat. Topeltpimedas perioodi kestel ei esinenud haiguse ägenemisi suuremal protsendil adalimumabi rühma patsientidest võrreldes platseeborühmaga (70,4% vs. 47,1%, $p < 0,001$) (joonis 1).

Joonis 1. Kaplan-Meieri kõverad, mis võtavad kokku haiguse ägenemiseni kulunud aja uuringus nr-axSpA II



Märkus. P = platseebo (riskipatsientide arv (ägenemised)); A = adalimumab (riskipatsientide arv (ägenemised)).

68-st ägenemisega patsiendist, kes olid määratud ravi ärajätku rühma, läbis 65 patsienti 12-nädalase päästva ravi adalimumabiga. Neist 37 patsienti (56,9%) saavutasid taas remissiooni (ASDAS < 1,3) 12 nädalat pärast avatud ravi taasosalustamist.

68. nädalaks oli pidevat Kromeja'ga ravi saanud patsientidel tõendatud statistiliselt olulisem aktiivse nr-axSpA nähtude ja sümptomite paranemine võrreldes nende patsientidega, kes olid uuringu topetpimes periodis määratud ravini ärajätku rühma (tabel 15).

Tabel 15
Ravivastuse efektiivsus uuringu nr-axSpA II platseebokontrolliga perioodil

Topeltpime ravivastus 68. nädalal	Platseebo N=153	Adalimumab N=152
ASAS ^{a,b} 20	47,1%	70,4%***
ASAS ^{a,b} 40	45,8%	65,8%***
ASAS ^a osaline remissioon	26,8%	42,1%**
ASDAS ^c inaktiivne haigus	33,3%	57,2%***
Osaline ägenemine ^d	64,1%	40,8%***

^a Rahvusvaheline spondüloartriidi hindamise ühing (*Assessment of SpondyloArthritis International Society*)

^b Algtasemenä defineeriti avatud faasi algus, kui patsientidel oli aktiivne haigus.

^c Anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse skoor (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*)

^d Osalise ägenemise defineeriti ASDAS ≥ 1,3, kuid < 2,1 kahel järjestikusel visiidil.

***, ** Statistiliselt oluline vastavalt p < 0,001 ja < 0,01 puhul, kõigis adalimumabi ja platseebo võrdlustes.

Mõõduka kuni raske aktiivse psoriaatilise artriidiga patsientidele manustati adalimumabi annuses 40 mg igal teisel nädalal kahe platseebokontrollitud uuringu käigus, PsA uuringud I ja II. PsA uuring I kestis 24 nädalat ning hõlmas 313 täiskasvanud patsienti, kelle vastus ravile mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega jäi ebapiisavaks (ligikaudu 50% nendest patsientidest kasutasid metotrekstaati). PsA uuring II kestis 12 nädalat ning hõlmas 100 patsienti, kelle vastus ravile haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega jäi ebapiisavaks. Pärast mõlema uuringu lõppu liitusid 383 patsienti avatud jätku-uuringuga, kus manustati 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal.

Tänu väikesele uuritud patsientide arvule puuduvad küllaldased tõendid Kromea efektiivsusest anküloseeriva spondüliidi-laadse psoriaatilise artropaatiaga patsientidel.

Tabel 16
ACR vastus platseebokontrollitud psoriaatilise artriidi uuringutes
(protsent patsientidest)

Vastus	PsA uuring I		PsA uuring II	
	Platseebo N=162	Adalimumab N=151	Platseebo N=49	Adalimumab N=51
ACR 20				
12. nädal	14%	58%***	16%	39%*
24. nädal	15%	57%***	N/A	N/A
ACR 50				
12. nädal	4%	36%***	2%	25%***
24. nädal	6%	39%***	N/A	N/A
ACR 70				
12. nädal	1%	20%***	0%	14%*
24. nädal	1%	23%***	N/A	N/A

*** p < 0,001 kõigi adalimumabi ja platseebo vaheliste võrdluste korral

* p < 0,05 kõigi adalimumabi ja platseebo vaheliste võrdluste korral

N/A - ei ole kohaldatav

ACR vastused PsA uuringus I olid sarnased nii samaaegse ravi korral metotrekstaadiga kui ka ilma selleta.

ACR vastused säilisid avatud jätku-uuringus kuni 136 nädalat.

Psoriaatilise artriidi uuringutes hinnati radiograafilisi muutusi. Röntgenülevõtteid tehti kätest, randmetest ja jalalabadeest uuringu alguses (*baseline*) ja 24. nädalal topeltpimedas perioodis, kui patsiente raviti adalimumabi või platseeboga ja 48. nädalal, kui kõik patsiendid osalesid adalimumabi avatud uuringus. Kasutati modifitseeritud Sharp koguskoori (*modified total Sharp score*, mTSS), mis sisaldas ka distaalseid sõrmeliigeseid (st ei ole identne Sharp koguskooriga, mida kasutati reumatoidartriidi puhul).

Ravi adalimumabiga pidurdas perifeerse liigesekahjustuse süvenemist platseeboga võrreldes, mõõdetuna algtasemelt keskmise mTSS järgi (keskväärtus ± standardhälve) $0,8 \pm 2,5$ platseebogrupis (24. nädalal) ja $0,0 \pm 1,9$; p<0,001 adalimumabi grupis (48. nädalal).

Uuringus osalenutest, keda raviti adalimumabiga ning kellel ei ilmnenud radiograafilist kahjustuse süvenemist kuni 48. nädalani (n=102), 84%-l ei ilmnenud radiograafilist kahjustuse süvenemist ka 144 ravinädala jooksul. Adalimumabiga ravitud patsientidel esines, võrreldes platseeboga 24. ravinädalal, statistiliselt oluline paranemine füüsilises funktsioonis, hinnatuna HAQ ja tervise lühiküsimustiku (SF 36) alusel. Paranenud füüsiline funktsioon säilis avatud jätku-uuringus kuni 136 nädalat.

Adalimumabi efektiivsust ja ohutust uuriti täiskasvanud patsientidel, kes põdesid kroonilist psoriaasi (BSA esinemissagedus oli $\geq 10\%$ ja *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) oli ≥ 12 või ≥ 10), kes olid kandidaadid süsteemsele ravile või fototeraapiale randomiseeritud topeltpimedates uuringutes. 73% patsientidest, kes osalesid psoriaasi uuringutes I ja II, olid saanud eelnevalt süsteemset ravi või fototeraapiat. Adalimumabi efektiivsust ja ohutust uuriti samuti täiskasvanud patsientidel, kes põdesid mõõdukat kuni rasket kroonilist naastulist psoriaasi koos kaasuva käte ja/või jalgade psoriaasiga, ning kes olid süsteemse ravi kandidaadid randomiseeritud topeltpimedas uuringus (Psoriaasi uuring III).

Psoriaasi uuring I (REVEAL) hindas 1212 patsienti kolme ravitsükli ajal. Tsükli A jooksul said patsiendid platseebo või adalimumabi algannuses 80 mg, järgnevalt 40 mg igal teisel nädalal, alustades algannusele järgneval nädalal. Pärast 16 nädala pikkust ravitsüklit liikusid patsiendid, kes olid saanud vähemalt PASI 75 vastuse (PASI tulemuse paranemine vähemalt 75% võrreldes ravi algusega), edasi ravitsükklisse B ning hakkasid saama avatud uuringus 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal. Patsiendid, kes suutsid säilitada $\geq$ PASI 75 tulemuse ravi 33. nädalal ja randomiseeriti algselt raviks tsükli A, randomiseeriti uuesti tsükli C ning said 40 mg adalimumabi või platseebo igal teisel nädalal, veel 19 nädala jooksul. Kõigi ravirühmade läbiv keskmine ravieelne PASI skoor oli 18,9 ja ravieelne arsti üldhinnang (*Physician's Global Assessment*, PGA) skoor oli „mõõdukas“ (53% katsealustest) kuni „raske“ (41%) või „väga raske“ (6%).+

Psoriaasi uuring II (CHAMPION) võrdles adalimumabi ohutust ja efektiivsust metotreksaadi ja platseeboga 271-l patsiendil. Patsiendid said platseebo, MTX 7,5 mg algannuse ja siit edasi järjest suuremaid raviannuseid kuni 12. nädalani, maksimaalse annuseni 25 mg või algannuse 80 mg adalimumabi ja järgnevalt 40 mg igal teisel nädalal (alates ühest nädalast pärast algannuse manustamist) 16 nädala jooksul. Adalimumabi ja MTX ravikuride võrdlusandmeid kauem kui 16 nädala jooksul ei ole. Patsientidel, kes said MTX'i ning saavutasid $\geq$ PASI 50 tulemuse 8. ja/või 12. ravinädalal, ei tõstetud järgnevalt enam raviannust. Kõiki ravigruppe läbivalt keskmine PASI algtaase oli 19,7 ja PGA algtaase tulemus varieerus „kergest“ (<1%) „mõõdukani“ (48% katsealustest), „raskeni“ (46%) ja „väga raskeni“ (6%).

Psoriaasiuuringute II ja III faasis osalenud patsiendid olid sobivad, et neid kaasata avatud jätku-uuringusse, kus manustati adalimumabi vähemalt 108 lisanädala jooksul.

Psoriaasi uuringutes I ja II, oli esimeseks tulemusnäitajaks patsientide protsent, kes saavutasid PASI 75 tulemuse algtasemelt 16. nädalaks (vt tabelid 17 ja 18).

Tabel 17
Psoriaasi uuringu I (REVEAL) efektiivsuse tulemused 16. nädalal

	Platseebo N=398 n (%)	Adalimumab 40 mg igal teisel nädalal N=814 n (%)
$\geq$ PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: puhas/minimaalne	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a Patsientide protsent, kes saavutasid PASI 75 vastuse on leitud kui kaalutletud keskmine

^b $p < 0,001$, adalimumab *versus* platseebo

Tabel 18
Ps uuringu II (CHAMPION) efektiivsuse tulemused 16. nädalal

	Platseebo N=53 n (%)	MTX N=110 n (%)	Adalimumab 40 mg igal teisel nädalal N=108 n (%)
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
PGA: puhas/minimaalne	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}

^a p<0,001 adalimumab *versus* platseebo

^b p<0,001 adalimumab *versus* metotreksaat

^c p<0,01 adalimumab *versus* platseebo

^d p<0,05 adalimumab *versus* metotreksaat

Psoriaasi uuringus I, 28% patsientidest, kes olid PASI 75 tulemustega, re-randomiseeriti platseebo suhtes 33. nädalal, võrreldes 5%-ga, kes jätkasid ravi adalimumabiga, p<0,001, kogesid „adekvaatse ravivastuse kadumist“ (PASI tulemus pärast 33. nädalat ja edaspidi või enne 52. nädalat põhjustas <PASI 50 tulemuse võrreldes algtasemega, minimaalselt 6-punktilise PASI tulemuse tõusu, võrreldes 33. nädalaga). Kõikidest patsientidest, kellel kadus adekvaatne ravivastus pärast re-randomiseerimist platseebole ülemineku tõttu, osalesid avatud jätku-uuringus 38% (25/66) ja 55% (36/66) saavutasid PASI 75 tulemuse vastavalt pärast 12 ja 24 nädalat kestnud korduvravikuuri.

233 patsienti PASI 75 tulemusega 16. ja 33. nädalal said psoriaasi uuringu I käigus jätkuvat ravi adalimumabiga 52 nädala jooksul ning jätkasid adalimumabiga avatud jätku-uuringus. PASI 75 ja PGA tulemused „puhas“ või „minimaalne“ nendel patsientidel peale avatud jätku-uuringu 108-t lisanädalat (kokku 160 nädalat) olid vastavalt 74,7% ja 59,6%. Analüüsi käigus, kus kõiki kõrvaltoimete või toime puudumise tõttu välja langenud patsiente, kelle annus suurenes, käsitleti kui ravile mittevastanud, olid PASI 75 ja PGA tulemused „puhas“ ja „minimaalne“ nendel patsientidel peale avatud jätku-uuringu 108-t lisanädalat (kokku 160 nädalat) vastavalt 69,6% ja 55,7%.

347 stabiilse vastusega patsienti osalesid ravi lõpetamise ja korduvravi hindamise avatud jätku-uuringus. Mitteravi perioodil psoriaasi sümptomid naasesid aja jooksul, keskmiselt kulus taastekkeks (langus PGA tasemele „mõõdukas“ või „nõrk“) ligikaudu 5 kuud. Ükski nendest patsientidest ei paranenud mitteravi perioodil. 76,5% (218/285) patsientidest, kes said korduvravi, saavutasid PGA tulemuse „puhas“ või „minimaalne“ pärast 16 kordusravi nädalat sõltumata taastekkest mitteravi perioodil (vastavalt 69,1% (123/178) ja 88,8% (95/107) patsientidest tuli haigus tagasi või ei tulnud mitteravi perioodil). Kordusravi ajal täheldati mitteravi eelsele perioodile sarnast ohutusprofiili.

Oluline paranemine 16. nädalal algtasemest, võrreldes platseeboga (uuringud I ja II) ja MTX'ga (uuring II) oli näidatud, kasutades DLQI (*Dermatology Life Quality Index*). Uuringus I paranemine füüsilise ja vaimse komponendi summaarsetes tulemustes SF-36's olid samuti platseeboga võrreldes statistiliselt olulised.

Avatud jätku-uuringus, mille käigus suurendati patsientide annust 40 mg-lt igal teisel nädalal 40 mg-ni igal nädalal, kuna nende PASI ravivastus jäi alla 50%, saavutas PASI 75 ravivastuse 12. ja 24. ravinädalal vastavalt 26,4% (92/349) ja 37,8% (132/349) patsientidest.

Psoriaasi uuring III (REACH) võrdles adalimumabi efektiivsust ja ohutust platseeboga 72-l patsiendil, kes põdesid mõõdukat kuni rasket kroonilist naastulist psoriaasi koos kaasuva käte ja/või jalgade psoriaasiga. Patsiendid said algannuse 80 mg adalimumabi ja järgnevalt 40 mg igal teisel nädalal (alates järgmisest nädalast pärast algannuse manustamist) või platseebot 16 nädala jooksul. 16. nädalal saavutas statistiliselt oluliselt suurem hulk adalimumabi saanud patsiente käte ja/või jalgade jaoks PGA taseme „puhas“ või „peaaegu puhas“, võrreldes platseeboga (vastavalt 30,6% *versus* 4,3% (p = 0,014)).

Psoriaasi uuringus IV võrreldi adalimumabi efektiivsust ja ohutust platseeboga 217-l mõõduka kuni raske küünte psoriaasiga täiskasvanud patsiendil. Patsiendid said algannusena 80 mg adalimumabi, millele järgnes 40 mg igal teisel nädalal (alustades üks nädal pärast algannuse manustamist) või platseebo 26 nädala jooksul, millele omakorda järgnes avatud ravi adalimumabiga veel 26 nädala jooksul. Küünte psoriaasi hindamiste hulka kuulusid modifitseeritud küünte psoriaasi raskuse indeks (*Modified Nail Psoriasis Severity Index*, mNAPSI), arsti üldhinnang sõrmeküünte psoriaasile (*Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis*, PGA-F) ja küünte psoriaasi raskuse indeks (*Nail Psoriasis Severity Index*, NAPSI) (vt tabel 19). Adalimumabiga näidati ravi efektiivsust küünte psoriaasiga patsientidel, kelle nahk oli haigusest haaratud erineval määral ($BSA \geq 10\%$ [60% patsientidest] ning $BSA < 10\%$ ja $\geq 5\%$ [40% patsientidest]).

Tabel 19
Psoriaasi uuringu IV efektiivsuse tulemused 16., 26. ja 52. nädalal

Tulemusnäitaja	Nädal 16 platseebokontrolliga		Nädal 26 platseebokontrolliga		Nädal 52 avatud
	Platseebo N=108	Adalimumab 40 mg igal teisel nädalal N=109	Platseebo N=108	Adalimumab 40 mg igal teisel nädalal N=109	Adalimumab 40 mg igal teisel nädalal N=80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F puhas/minimaalne ja paranemine ≥ 2 raskusastme võrra (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Sõrmeküünte summaarse NAPSI (%) protsentuaalne muutus	-7,8	-44,2 ^a	11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a $p < 0,001$, adalimumab vs. platseebo

Adalimumabiga ravitud patsientidel ilmnis DLQI statistiliselt oluline paranemine 26. nädalal võrreldes platseeboga.

Naastuline psoriaas lastel

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas kontrollitud uuringus 114-l vähemalt 4-aastasel lapsel, kellel oli raske krooniline naastuline psoriaas (defineeritud kui PGA (*Psoriasis Global Assessment*, psoriaasi üldhinnang) ≥ 4 või BSA (*Body Surface Area*, kehapindala) haaratus $> 20\%$ või BSA haaratus $> 10\%$, kui lesioonid on väga paksud või PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*, psoriaasi ulatuse ja raskuse indeks) ≥ 20 või ≥ 10 koos näo, suguelundite või käte/jalgade kliiniliselt olulise haaratusega) ja kellel ei saavutatud piisavat ravivastust paikse raviga ja päikese- või valgusteraapiaga.

Patsientidele manustati adalimumabi annuses 0,8 mg/kg igal teisel nädalal (kuni 40 mg), 0,4 mg/kg igal teisel nädalal (kuni 20 mg) või metotreksaati 0,1...0,4 mg/kg üks kord nädalas (kuni 25 mg). 16. nädalal oli positiivne ravivastus (nt PASI 75) sagedasem nende patsientide seas, kes randomiseeriti 0,8 mg/kg adalimumabi rühma, võrreldes nendega, kes randomiseeriti saama 0,4 mg/kg igal teisel nädalal või MTX (metotreksaati).

Tabel 20. Laste naastulise psoriaasi efektiivsustulemused 16. nädalal

	MTX ^a N = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg igal teisel nädalal N = 38
PASI 75 ^b	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: puhas/minimaalne ^c	15 (40,5%)	23 (60,5%)

^a MTX = metotreksaat

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

^c $P = 0,083$, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX

Patsientidel, kes saavutasid PASI 75 ja PGA „puhas“ või „minimaalne“, jäeti ravi ära kuni 36 nädalaks ning jälgiti kontrolli kadumist haiguse üle (st PGA halvenemine vähemalt 2 astme võrra). Seejärel alustati taas ravi adalimumabiga 0,8 mg/kg igal teisel nädalal, mis kestis veel 16 nädalat ja leiti, et ravivastuse määrad olid korduva ravi ajal samasugused nagu eelnenud topeltperioodis: PASI 75 ravivastus 78,9%-l (15 inimesel 19-st) ja PGA „puhas“ või „minimaalne“ 52,6%-l (10 inimesel 19-st).

PASI 75 ja PGA „puhas“ või „minimaalne“ ravivastused säilisid uuringu avatud faasis veel 52 nädala jooksul ilma uute ohutuslaste leidudeta.

Crohni tõbi

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati rohkem kui 1500-l mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõvega patsiendil (Crohni tõve aktiivsuse indeks (*Crohn's Disease Activity Index* - CDAI) ≥ 220 ja ≤ 450) randomiseeritud topeltperioodides platseebokontrolliga uuringutes. Samaaegne aminosalitsülaatide, kortikosteroidide, ja/või immunomoduleerivate ainete stabiilsete annuste kasutamine oli lubatud ja 80% patsientidest jätkas vähemalt ühe sellise ravimi võtmist.

Kliinilise paranemise algust (defineeritud kui CDAI < 150) hinnati kahes uuringus. CD uuring I (CLASSIC I) ja CD uuring II (GAIN). CD uuringus I randomiseeriti 299 TNF-antagoniste varem mitte saanud patsiendid ühte neljast ravigrupist; platseebo 0- ja 2. nädalal, 160 mg adalimumabi 0-nädalal ja 80 mg 2. nädalal, 80 mg 0-nädalal ja 40 mg 2. nädalal ning 40 mg 0-nädalal ja 20 mg 2. nädalal. CD uuringus II randomiseeriti 325 patsienti, kellel oli ravivastus kadunud või kes ei talunud infliksimabi; manustati kas 160 mg adalimumabi 0-nädalal ja 80 mg 2. nädalal või platseebot 0- ja 2. nädalal. Esmase ravivastuseta patsiendid arvati uuringutest välja ja seetõttu neid patsiente edasi ei hinnatud.

Kliinilise paranemise jätkumist hinnati CD uuringus III (CHARM). CD uuringus III said 854 patsienti 80 mg 0-nädalal ja 40 mg 2. nädalal. 4. nädalal randomiseeriti patsiendid saama kas 40 mg igal teisel nädalal, 40 mg igal nädalal või platseebot kogu 56 nädalat kestva uuringu jooksul. Kliinilise vastusega (vähenemine CDAI ≥ 70) patsiendid stratifitseeriti 4. nädalal ja analüüsiti eraldi nendest, kellel 4. nädalaks ei olnud kliinilist vastust. Kortikosteroidi annust lubati järk-järgult vähendada pärast 8. nädalat.

CD uuringus I ja CD uuringus II saavutatud paranemise induktsioon ja vastuse määrad on toodud tabelis 21.

Tabel 21
Kliinilise paranemise ja ravivastuse induktsioon
(Patsientide protsent)

	CD uuring I: Infliksimabi mittekasutanud patsiendid			CD uuring II: Infliksimabi varem kasutanud patsiendid	
	Platseebo N=74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N=76	Platseebo N=166	Adalimumab 160/80 mg N=159
4. nädal					
Kliiniline paranemine	12%	24%	36%*	7%	21%*
Kliiniline ravivastus (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Kõik p-väärtused on paariviisilised proportsioonide võrdlused adalimumab *versus* platseebo

* $p < 0,001$

** $p < 0,01$

Sarnaseid paranemise määrasid täheldati 160/80 mg ja 80/40 mg induktsiooniskeemide puhul 8. nädalal ja kõrvaltoimeid esines rohkem 160/80 mg grupis.

CD uuringus III esines 4. nädalal 58% (499/854) patsientidest kliiniline vastus ja neid hinnati esmase analüüsiga. Nendest, kellel ilmnis ravivastus 4. nädalaks, olid 48% eelnevalt saanud teist TNF-antagonisti. Paranemise ja ravivastuse määrade säilimine on toodud tabelis 22.

Kliinilise paranemise tulemused jäävad suhteliselt konstantseks olenemata eelnevast kokkupuutest TNF-antagonistidega.

Võrreldes platseeboga oli adalimumabiga ravides 56. nädalal haigusega seotud hospitaliseerimiste ja lõikuste hulk statistiliselt oluliselt väiksem.

Tabel 22
Kliinilise paranemise ja ravivastuse säilimine
(patsientide protsent)

	Platseebo	40 mg adalimumabi igal teisel nädalal	40 mg adalimumabi igal nädalal
26. nädal	N=170	N=172	N=157
Kliiniline paranemine	17%	40%*	47%*
Kliiniline vastus (CR-100)	27%	52%*	52%*
Patsiendid steroididevabal paranemisel ≥ 90 päeva ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
56. nädal	N=170	N=172	N=157
Kliiniline paranemine	12%	36%*	41%*
Kliiniline vastus (CR-100)	17%	41%*	48%*
Patsiendid steroididevabal paranemisel ≥ 90 päeva ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* $p < 0,001$ adalimumab *versus* platseebo paariviisiline proportsioonide võrdlus

** $p < 0,02$ adalimumab *versus* platseebo paariviisiline proportsioonide võrdlus

^a Nendest, kes saavad ka kortikosteroidide

Patsientide hulgast, kellel ei olnud vastust 4. nädalal, saavutas 43% adalimumabi saavat patsienti, võrreldes 30% platseebogrupi patsientidega, ravivastuse 12. nädalaks. Need tulemused näitavad, et mõned patsiendid, kes ei saavutanud ravivastust 4. nädalaks, võivad saada kasu ravi jätkamisest 12. nädalani. Ravi, mis kestis kauem kui 12 nädalat, ei andnud tulemuseks märkimisväärselt rohkem ravivastuseid (vt lõik 4.2).

117/276 patsiendil CD uuringust I ja 272/777 patsiendil CD uuringutest II ja III jätkati avatud ravi adalimumabiga vähemalt kolme aasta vältel. Vastavalt 88-l ja 189-l patsiendil säilis kliiniline ravitulemus. Kliiniline vastus (CR-100) säilis vastavalt 102-l ja 233-l patsiendil.

Elukvaliteet

CD uuringus I ja CD uuringus II saadi statistiliselt oluline paranemine haigus-spetsiifilise põletikulise soolehaiguse küsimustiku (IBDQ) kogusummas 4. nädalal patsientidel, kellele manustati juhuslikkuse alusel kas adalimumabi 80/40 mg või 160/80 mg võrreldes platseeboga; sama tulemus saadi ka 26. ja 56. nädalal CD uuringus III, kui adalimumabiga ravi saanud gruppi võrreldi platseebogrupiga.

Crohni tõbi lastel

Adalimumabi uuriti mitmekeskeselises randomiseeritud topeltpimedas kliinilises uuringus, mis oli kavandatud selleks, et hinnata induktsioon- ja säilitusravi ohutust ja efektiivsust kehamassist sõltuvates annustes (< 40 kg või ≥ 40 kg) 192-l lapsel vanusevahemikus 6 kuni 17 (kaasa arvatud) aastat, kellel oli mõõdukas kuni raske Crohni tõbi (CD), mis on määratud kui laste Crohni tõve

aktiivsuse indeksi (*Paediatric Crohn's Disease Activity Index*, PCDAI) tulemus > 30. Uuritavad pidid olema mitte allunud Crohni tõve konventsionaalsele ravile (sh kortikosteroid ja/või immunomodulaator). Uuritavad võisid olla ka eelnevalt kaotanud ravivastuse või kes ei talunud infliksimabi.

Kõik uuritavad said avatud induktsioonravi annuses, mis põhines nende ravi alguse kehamassil: 160 mg 0-nädalal ja 80 mg 2. nädalal uuritavatel kehamassiga ≥ 40 kg, ja vastavalt 80 mg ja 40 mg uuritavatel kehamassiga < 40 kg.

4. nädalal randomiseeriti uuritavad 1:1 vahekorras saama ravi vastavalt nende kehamassile kas madala annuse või standardannuse säilitusskeemi järgi nagu on toodud tabelis 23.

Tabel 23
Säilitusskeem

Patsiendi kehamass	Madal annus	Standardannus
< 40 kg	10 mg igal teisel nädalal	20 mg igal teisel nädalal
≥ 40 kg	20 mg igal teisel nädalal	40 mg igal teisel nädalal

Efektiivsuse tulemused

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli kliiniline paranemine 26. nädalal, mis oli määratud kui PCDAI skoor ≤ 10 .

Kliinilise paranemise ja kliinilise ravivastuse (määratud kui PCDAI skoori vähenemine vähemalt 15 punkti võrra võrreldes algväärtusega) määrad on toodud tabelis 24. Kortikosteroidide või immunomodulaatorite katkestamise määrad on toodud tabelis 25.

Tabel 24
Laste CD rünn
PCDAI kliiniline paranemine ja ravivastus

	Standardannus 40/20 mg igal teisel nädalal N = 93	Madal annus 20/10 mg igal teisel nädalal N = 95	p-väärtus*
26. nädal			
Kliiniline paranemine	38,7%	28,4%	0,075
Kliiniline ravivastus	59,1%	48,4%	0,073
52. nädal			
Kliiniline paranemine	33,3%	23,2%	0,100
Kliiniline ravivastus	41,9%	28,4%	0,038

* p-väärtus võrdluses standardannus *versus* madal annus.

Tabel 25
Laste CD uuring
Kortikosteroidide või immunomodulaatorite katkestamine ja fistulite paranemine

	Standardannus 40/20 mg igal teisel nädalal	Madal annus 20/10 mg igal teisel nädalal	p-väärtus¹
Kortikosteroidide katkestamine	N= 33	N=38	
26. nädal	84,8%	65,8%	0,066
52. nädal	69,7%	60,5%	0,420
Immunomodulaatorite katkestamine²	N=60	N=57	
52. nädal	30,0%	29,8%	0,983
Fistulite paranemine³	N=15	N=21	
26. nädal	46,7%	38,1%	0,608
52. nädal	40,0%	23,8%	0,303

¹ p-väärtus võrdluses standardannus *versus* madal annus.

² Immunosuppressantravi võib katkestada ainult 26. nädalal või hiljem uuringu läbiviija äranägemisel kui uuritav vastab kliinilise ravivastuse kriteeriumitele

³ Määratud kui kõigi fistulite sulgumine, mis ravi alguses lekkisid, vähemalt kahel järjestikusel ravi alguse järgsel visiidil

Statistiliselt olulist kehamassi indeksi ja kasvu kiiruse suurenemist (paranemist) ravi algusest 26. ja 52. nädalani täheldati mõlemas ravigrupis.

Statistiliselt ja kliiniliselt olulist paranemist võrreldes ravi algusega täheldati mõlemas ravigrupis ka elukvaliteedi parameetrite osas (sh IMPACT III).

Sada patsienti (n=100) laste CD uuringust jätkas osalemist avatud pikaajalises jätku-uuringus. Pärast 5 aastat kestnud ravi adalimumabiga oli 74,0% (37/50) 50-st uuringus jätkavast patsiendist endiselt kliinilises remissioonis ja 92,0%-l (46/50) patsientidest püsis kliiniline ravivastus PCDAI skoori põhjal.

Haavandiline koliit

Adalimumabi korduva annuse ohutust ja efektiivsust hinnati mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidiga (Mayo skoor 6...12 koos endoskoopia alamskooriga 2...3) täiskasvanud patsientidel randomiseeritud, topeltpimedates, platseebokontrolliga uuringutes.

Uuringus UC-I randomiseeriti 390 TNF-antagoniste varem mitte saanud patsienti ning neile anti kas platseebot 0- ja 2. nädalal, 160 mg adalimumabi 0-nädalal ja 80 mg 2. nädalal või 80 mg adalimumabi 0-nädalal ja 40 mg 2. nädalal. Pärast 2. nädalat said mõlema adalimumabi grupi patsiendid 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal. Kliinilist paranemist (defineeritud kui Mayo skoor ≤ 2 koos alamskooriga < 1) hinnati 8. nädalal.

Uuringus UC-II manustati 248 patsiendile 160 mg adalimumabi 0-nädalal ja 80 mg 2. nädalal ja järgnevalt 40 mg igal teisel nädalal, ning 246 patsiendile manustati platseebot. Kliiniliste andmete põhjal hinnati paranemise induktsiooni 8. nädalal ning paranemise säilimist 52. nädalal.

Patsiendid, kelle ravi alustati 160/80 mg adalimumabi annusega, saavutasid 8. nädalal võrreldes platseeboga statistiliselt olulisema kliinilise paranemise uuringus UC-I (18% vs. 9%, $p=0,031$) ja uuringus UC-II (17% vs. 9%, $p=0,019$). Uuringus UC-II osalenud adalimumabiga ravitud patsientide hulgast, kes olid ravivastuse saavutanud 8. nädalaks, säilis 52. nädalal ravitulemus 21/41 (51%).

Uuringus UC-II osalenute üldtulemused on toodud tabelis 26.

Tabel 26
Ravivastus, kliiniline paranemine ja limaskesta paranemine uuringus UC-II
(patsientide protsent)

	Platseebo	40 mg adalimumabi igal teisel nädalal
52. nädal	N=246	N=248
Kliiniline ravivastus	18%	30%*
Kliiniline paranemine	9%	17%*
Limaskesta paranemine	15%	25%*
Steroidivaba paranemine ≥ 90 päeva ^a	6% (N=140)	13%* (N=150)
8. ja 52. nädal		
Püsiv ravivastus	12%	24%**
Püsiv paranemine	4%	8%*
Püsiv limaskesta paranemine	11%	19%*

Kliiniline paranemine: Mayo skoor ≤ 2 koos alamskooriga < 1 ;

Kliiniline ravivastus on Mayo skoori vähenemine algväärtusest ≥ 3 punkti ja $\geq 30\%$ pluss vähenemine rektaalveritsuste alamskooris [RBS, *rectal bleeding subscore*] ≥ 1 või RES absoluutväärtus 0 või 1;

* $p < 0,05$ adalimumab *versus* platseebo paariviisiline proportsioonide võrdlus

** $p < 0,001$ adalimumab *versus* platseebo paariviisiline proportsioonide võrdlus

^a Nendest, kes saavad ravi alguses ka kortikosteroide

Kõigist patsientidest, kes olid saavutanud ravivastuse 8. nädalal, oli 52. nädalal ravivastus 47%-l, remissioon 29%-l, limaskestade paranemine 41%-l ja 20% olid püsinud steroidivabas remissioonis ≥ 90 päeva.

Ligikaudu 40% uuringus UC-II osalenud patsientidest ei olnud allunud eelnevale TNF-vastasele ravile infliksimabiga. Võrreldes TNF-vastast ravi mittesaanud patsientidega, oli neil patsientidel adalimumabi efektiivsus langenud. Patsientide hulgast, kes ei olnud eelnevale TNF-vastasele ravile allunud, saavutas 52. nädalaks remissiooni 3% platseebot ja 10% adalimumabi saanud patsientidest.

Uuringutes UC-I ja UC-II osalenud patsientidel oli võimalus osaleda pikaajalises avatud jätku-uuringus (UC-III). Osalise Mayo skoori alusel püsis 3-aastase adalimumabi ravi järel kliiniline remissioon 75%-l (301/402) patsientidest.

Haiglaravi sagedus

52 nädalat kestnud uuringute UC-I ja UC-II jooksul täheldati, et adalimumabi harus oli platseeboga võrreldes vähem nii mis tahes põhjusel hospitaliseerimisi kui ka haavandilise koliidiga seotud hospitaliseerimisi. Mis tahes põhjusel hospitaliseerimiste sagedus oli adalimumabi rühmas 0,18 ühe patsiendiaasta kohta vs. 0,26 ühe patsiendiaasta kohta platseeborühmas; vastavad näitajad haavandilise koliidiga seotud hospitaliseerimiste puhul olid 0,12 ühe patsiendiaasta kohta vs. 0,22 ühe patsiendiaasta kohta.

Elukvaliteet

Uuringus UC-II saavutati adalimumabi raviga IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, põletikulise soolehaiguse küsimustik) skoori paranemine.

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati mitteinfektsioosse intermediaalse, posterioorse ja panuveiidiga täiskasvanud patsientidel (välja arvatud isoleeritud eesmise uveiidiga patsientidel) kahes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (UV I ja II). Patsiendid said platseebot või adalimumabi algannuses 80 mg, millele järgnes 40 mg manustamine igal teisel nädalal, alustades üks nädal pärast algannuse manustamist. Lubatud oli ühe mittebioloogilise immunosupressandi stabiilsete annuste samaaegne kasutamine.

Uuringus UV I hinnati 217 aktiivse uveiidiga patsienti hoolimata ravist kortikosteroididega (suukaudne prednisoon annuses 10...60 mg ööpäevas). Kõik patsiendid said uuringuga liitudes 2 nädala vältel prednisooni standardannuses 60 mg ööpäevas, millele järgnes kohustuslik annuse järk-järguline vähendamine kortikosteroidi täieliku ärajätmisega 15. nädalal.

Uuringus UV II hinnati 226 inaktiivse uveiidiga patsienti, kes vajasisid uuringu alguses haiguse kontrolli all hoidmiseks pikaajalist kortikosteroidravi (suukaudset prednisooni 10...35 mg ööpäevas). Patsiendid läbisid seejärel kohustusliku annuse järk-järgulise vähendamise kortikosteroidi täieliku ärajätmisega 19. nädalal.

Mõlemas uuringus oli esmane efektiivsuse tulemusnäitaja „aeg ravi ebaõnnestumiseni“. Ravi ebaõnnestumist määratleti mitmekomponendilise lõpptulemuse järgi, mis hõlmas põletikulisi soon- ja võrkkesta ja/või põletikulisi võrkkesta veresoonte kahjustusi, eeskambris olevate rakkude arvu astet, klaaskeha hägususe astet ja parimat korrigeeritud nägemisteravust.

Kliiniline ravivastus

Mõlemast uuringust saadud tulemused näitasid ravi ebaõnnestumise riski statistiliselt olulist vähenemist adalimumabiga ravitud patsientidel platseebot saanud patsientidega võrreldes (vt tabel 27). Mõlemad uuringud näitasid adalimumabi varajast ja püsivat toimet ravi ebaõnnestumise määrale võrreldes platseeboga (vt joonis 2).

Tabel 27
Aeg ravi ebaõnnestumiseni uuringutes UV I ja UV II

Analüüs Ravi	N	Eba- õnnestumine N (%)	Mediaanaeg ebaõnnestumiseni (kuudes)	HR ^a	HR-i CI 95% ^a	P- väärtus ^b
Aeg ravi ebaõnnestumiseni 6. nädalal või pärast seda uuringus UV I						
Esmane analüüs (ITT)						
Platseebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36;0,70	< 0,001
Aeg ravi ebaõnnestumiseni 2. nädalal või pärast seda uuringus UV II						
Esmane analüüs (ITT)						
Platseebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39; 0,84	0,004

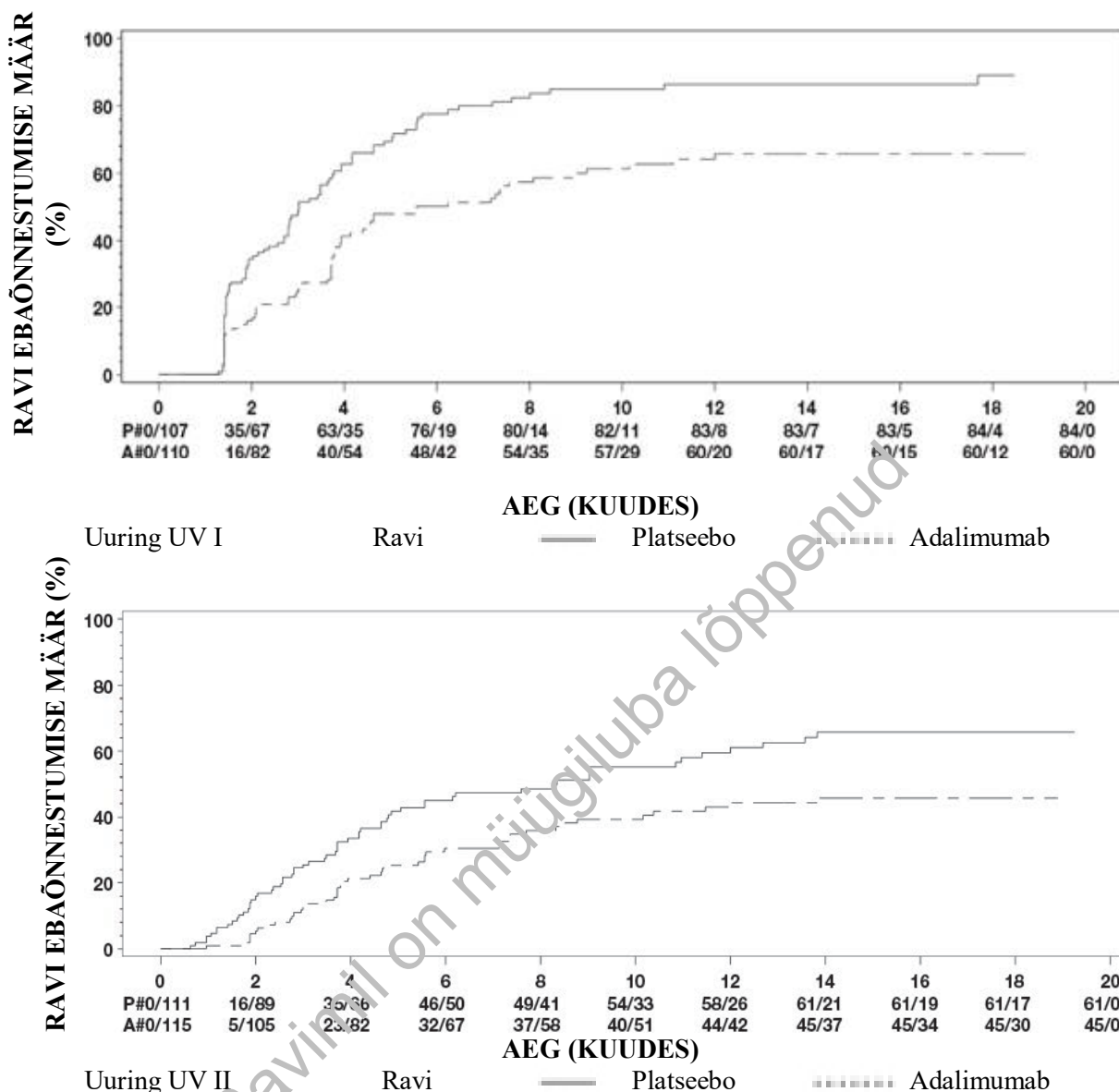
Märkus. Ravi ebaõnnestumine 6. nädalal või pärast seda (uuring UV I) või 2. nädalal või pärast seda (uuring UV II) arvestati juhtumina. Väljalangemised muudel põhjustel kui ravi ebaõnnestumine tsenseeriti väljalangemise ajal.

^a HR adalimumabi vs. platseebo puhul võrdeliste riskide regressiooni põhjal, kus ravi oli teguriks.

^b 2-poolne p-väärtus logaritmilisest astaktestist.

^c NE = mittehinnatav. Juhtum tekkis vähem kui pooltel ohustatud uuritavatest.

Joonis 2. Kaplan-Meieri kõverad, mis võtavad kokku ravi ebaõnnestumiseni kulunud aja 6. nädalal või pärast seda (uuring UV I) või 2. nädalal või pärast seda (uuring UV II)



Märkus. P# = platseebo (juhtumite arv/ohustatute arv); A# = adalimumab (juhtumite arv/ohustatute arv).

Uuringus UV I täheldati ravi ebaõnnestumise iga komponendi puhul statistiliselt olulisi erinevusi adalimumabi kasuks võrreldes platseeboga. Uuringus UV II täheldati statistiliselt olulisi erinevusi ainult nägemisteravuse puhul, kuid teised komponendid olid arvuliselt adalimumabi kasuks.

UV I ja UV II uuringute kontrollita pikaajalistesse jätku-uuringutesse kaasatud 417-st isikust 46 leiti olevat mittesobivad (nt tekkisid komplikatsioonid sekundaarselt diabeetilisele retinopaatialle, katarakti operatsiooni või vitrektoomia tõttu) ning välistati efektiivsuse põhianalüüsist. Allesjäänud 371-st patsiendist 276 hinnatavat patsienti läbisid 78-nädalase avatud ravi adalimumabiga. Jälgimisandmete alusel olid 222 patsienti (80,4%) haiguse latentsses faasis (puudusid aktiivsed põletikukolded, eeskambri rakuaste $\leq 0,5+$, klaaskeha hägususe aste $\leq 0,5+$) kaasneva steroidiannusega $\leq 7,5$ mg ööpäevas ning 184 patsienti (66,7%) olid haiguse latentsses faasis ilma steroidravita. Parim korregeeritud nägemisteravus oli kas paranenud või püsis samal tasemel (halvenemine < 5 tähte) 88,4% silmades 78. nädalal. Patsientidest, kes lahkusid uuringust enne 78. nädalat, tegi 11% seda kõrvaltoimete tõttu ning 5% ebapiisava ravivastuse tõttu adalimumabile.

Elukvaliteet

Mõlemas kliinilises uuringus mõõdeti patsiendi kirjeldatud tulemusi nägemisega seotud funktsioneerimise suhtes, kasutades NEI VFQ-25. Enamik alamskoore olid arvuliselt adalimumabi kasuks statistiliselt oluliste keskmiste erinevustega üldise nägemise, silmavalu, lähinägevuse, vaimse tervise ja üldskoori osas uuringus UV I ning üldise nägemise ja vaimse tervise osas uuringus UV II. Nägemisega seotud toimed ei olnud arvuliselt adalimumabi kasuks värvinägemise osas uuringus UV I ning värvinägemise, perifeerse nägemise ja lähinägevuse osas uuringus UV II.

Uveiti lastel

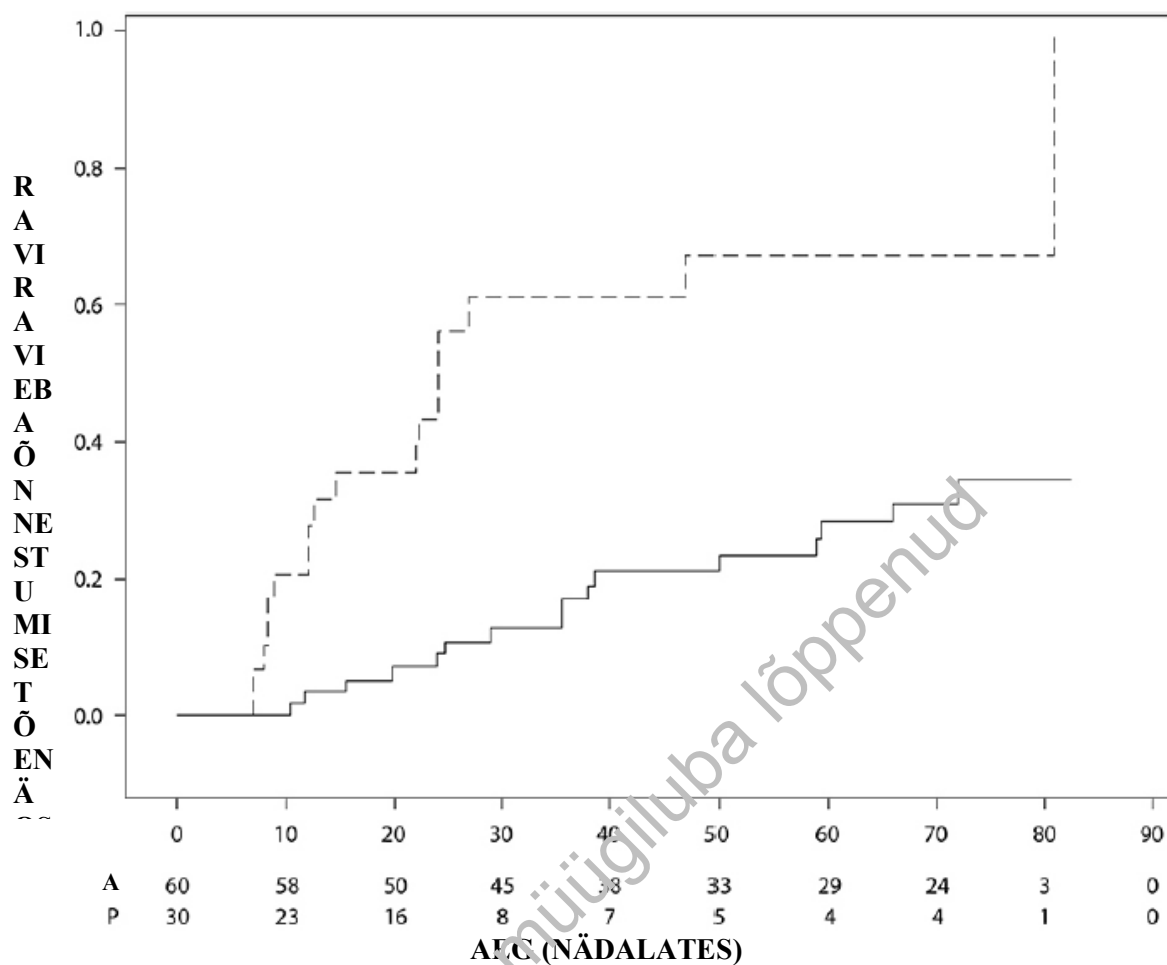
Adalimumabi efektiivsust ja ohutust hinnati randomiseeritud topeltpimendatud kontrollitud uuringus 90 aktiivse JIA-ga seotud mitteinfektsioosse anterioorse uveiidiga lapsel vanuses 2 kuni < 18 aastat, kelle haigus ei olnud allunud vähemalt 12 nädalat kestnud ravile metotreksaadiga. Patsientidele manustati kas platseebot või 20 mg adalimumabi (alla 30 kg patsiendid) või 40 mg adalimumabi (≥ 30 kg) igal teisel nädalal kombinatsioonis nende algse metotreksaadi annusega.

Esmaseks tulemusnäitajaks oli „aeg ravi ebaõnnestumiseni“. Ravi ebaõnnestumise kriteeriumid olid silmapõletiku halvenemine või püsiv mitteparanemine, osaline paranemine koos püsiva kaasneva silmahaiguse tekkega või kaasnevate silmahaiguste halvenemine, samaaegselt teiste mittelubatud ravimite kasutamine ja ravi katkestamine pikemaks ajaks.

Kliiniline ravivastus

Adalimumab pikendas märkimisväärselt aega ravi ebaõnnestumiseni võrreldes platseeboga (vt joonis 3, $P < 0,0001$ logaritmilisest astaktestist). Mediaanaeg ravi ebaõnnestumiseni oli 24,1 nädalat platseeboravi saanud isikutel, samas kui mediaanaeg ravi ebaõnnestumiseni ei olnud määratav adalimumabiga ravitud isikutel, sest ravi ebaõnnestumist koges vähem kui pool nendest patsientidest. Adalimumab vähendas märkimisväärselt ravi ebaõnnestumise riski: 75% võrreldes platseeboga, nagu näidatud riskitiheduste suhtega ($HR = 0,25$ [95% CI: 0,12; 0,49]).

Joonis 3. Kaplan-Meieri kõverad, mis võtavad kokku ravi ebaõnnestumiseni kulunud aja laste uveiidi uuringus



Ravi --- Platseebo — Adalimumab
Märkus. P = platseebo (ohustatute arv); A = adalimumab (ohustatute arv).

Immunogeensus

Ravi ajal adalimumabiga võivad tekkida adalimumabivastased antikehad. Adalimumabivastaste antikehade moodustumine on seotud adalimumabi suurenenud kliirensi ja vähenenud efektiivsusega. Puudub ilmne korrelatsioon adalimumabivastaste antikehade olemasolu ja kõrvaltoimete esinemise vahel.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada adalimumabi sisaldava viidatava ravimiga läbi viidud uuringute tulemusi haavandilise koliidiga laste ühe või mitme alarühma kohta (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine ja jaotumine

Pärast ühekordse 40 mg annuse subkutaanset manustamist olid adalimumabi imendumine ja jaotumine aeglased; maksimaalne kontsentratsioon seerumis saabus ligikaudu 5 päeva pärast manustamist. Kolme uuringu põhjal leitud adalimumabi keskmine absoluutne biosaadavus pärast ühekordse 40 mg subkutaanse annuse manustamist oli 64%. Pärast ühekordsete intravenoossete annuste

(0,25...10 mg/kg) manustamist olid kontsentratsioonid proportsionaalsed annusega. Pärast 0,5 mg/kg (u 40 mg) annuste manustamist oli kliirens 11...15 ml/tunnis, jaotusruumala (V_{ss}) 5...6 liitrit ja keskmine terminaalne poolväärtusaeg ligikaudu 2 nädalat. Raske reumatoidartriidiga patsientidelt võetud sünoviaalvedelikus oli adalimumabi kontsentratsioon 31...96% kontsentratsioonist seerumis.

Pärast 40 mg adalimumabi subkutaanset manustamist igal teisel nädalal reumatoidartriidiga (RA) täiskasvanud patsientidele oli keskmine minimaalne püsikontsentratsioon ligikaudu 5 µg/ml (ilma samaaegse metotreksaadiga) ja 8...9 µg/ml (koos metotreksaadiga). Adalimumabi minimaalne püsikontsentratsioon seerumis suurenes peaaegu proportsionaalselt annusega pärast 20, 40 ja 80 mg nahaalust manustamist igal teisel nädalal või igal nädalal.

Pärast 24 mg/m² (kuni maksimaalselt 40 mg) nahaalust manustamist igal teisel nädalal polüartikulaarse juveniilse reumatoidartriidiga patsientidele (JIA) vanuses 4 kuni 17 aastat oli keskmine läbiv (väärtused mõõdetud vahemikus 20...48 nädal) adalimumabi tasakaalukontsentratsioon vereplasmas $5,6 \pm 5,6$ µg/ml (102% CV) ilma samaaegse metotreksaadiga adalimumabi ravi korral ja $10,9 \pm 5,2$ µg/ml (47,7% CV) samaaegse metotreksaadi manustamise korral.

Polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel vanuses 2 kuni < 4 aastat või vanuses 4 aastat ja vanemad ning kehakaaluga < 15 kg, kes said adalimumabi annuses 24 mg/m², olid adalimumabi keskmised minimaalsed kontsentratsioonid seerumis ilma samaaegse metotreksaadiga adalimumabi ravi korral $6,0 \pm 6,1$ µg/ml (101% CV) ja samaaegse ravi korral metotreksaadiga $7,9 \pm 5,6$ µg/ml (71,2% CV).

Pärast igal teisel nädalal subkutaanse 24 mg/m² (kuni maksimaalselt 40 mg) manustamise järgselt mõõdeti entesiidiga seotud artriidiga 6...17-aastastel patsientide adalimumabi keskmised minimaalsed tasakaaluseisundi kontsentratsioonid seerumis (määratuna 24. nädalal), mis olid ilma samaaegse metotreksaadiga adalimumabi ravi korral $8,8 \pm 6,6$ µg/ml ja samaaegse ravi korral metotreksaadiga $11,8 \pm 4,3$ µg/ml.

Pärast 40 mg adalimumabi subkutaanset manustamist igal teisel nädalal radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanud patsientidele oli keskmine ($\pm$ SD) madalaim püsiseisundi kontsentratsioon 68. nädalal $8,0 \pm 4,6$ µg/ml.

Psoriaasiga täiskasvanud patsientidel oli keskmine madalaim püsiseisundi kontsentratsioon 5 µg/ml adalimumab monoteeraapia 40 mg igal teisel nädalal ravikuuri ajal.

Pärast adalimumabi subkutaanset manustamist igal teisel nädalal annuses 0,8 mg/kg (kuni maksimaalse annuseni 40 mg) kroonilise naastulise psoriaasiga lastele oli adalimumabi keskmine ($\pm$ SD) minimaalne kontsentratsioon tasakaaluseisundis ligikaudu $7,4 \pm 5,8$ µg/ml (variatsioonikoefitsient 79%).

Crohni tõvega patsientidel saavutatakse sissejuhatava perioodi jooksul küllastusannusega 80 mg adalimumabi 0-nädalal, millele järgneb annus 40 mg adalimumabi 2. nädalal, adalimumabi minimaalsed seerumi kontsentratsioonid ligikaudu 5,5 µg/ml. Sissejuhatava perioodi jooksul saavutatakse küllastusannusega 160 mg adalimumabi 0-nädalal, millele järgneb annus 80 mg adalimumabi 2. nädalal, adalimumabi minimaalsed seerumi kontsentratsioonid ligikaudu 12 µg/ml. Keskmist püsikontsentratsiooni minimaalset taset ligikaudu 7 µg/ml täheldati Crohni tõvega patsientidel, kes said säilitusannust 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal.

Mõõduka kuni raske Crohni tõvega lastel oli adalimumabi avatud induktiooniannus sõltuvalt kehamassist (piiriks oli 40 kg) 0- ja 2. nädalal vastavalt 160/80 mg või 80/40 mg. 4. nädalal randomiseeriti patsiendid säilitusravi gruppidesse vahekorras 1:1 saama kas standardannust (40/20 mg igal teisel nädalal) või madalat annust (20/10 mg igal teisel nädalal) vastavalt kehamassile. 4. nädalal saanud adalimumabi keskmine ($\pm$ SD) minimaalne tase seerumis oli $15,7 \pm 6,6$ µg/ml patsientidel kehamassiga ≥ 40 kg (160/80 mg) ja $10,6 \pm 6,1$ µg/ml patsientidel kehamassiga < 40 kg (80/40 mg).

Uuritavatel, kes jätkasid randomiseeritud ravi, oli adalimumabi keskmine ($\pm$ SD) minimaalne tase 52. nädalal $9,5 \pm 5,6$ $\mu\text{g/ml}$ standardannuse grupis ja $3,5 \pm 2,2$ $\mu\text{g/ml}$ madala annuse grupis. Keskmine minimaalne tase püsis uuritavatel, kes jätkasid adalimumabi ravi režiimil igal teisel nädalal 52 nädala jooksul. Uuritavatel, kelle annustamissagedus tõsteti režiimilt igal teisel nädalal režiimile igal nädalal, oli adalimumabi keskmine ($\pm$ SD) tase seerumis 52. nädalal $15,3 \pm 11,4$ $\mu\text{g/ml}$ (40/20 mg igal nädalal) ja $6,7 \pm 3,5$ $\mu\text{g/ml}$ (20/10 mg igal nädalal).

Haavandilise koliidiga täiskasvanud patsientidel saavutatakse sissejuhatava perioodi jooksul küllastusannusega 160 mg adalimumabi 0-nädalal, millele järgneb annus 80 mg adalimumabi 2. nädalal, adalimumabi minimaalsed seerumi kontsentratsioonid ligikaudu 12 $\mu\text{g/ml}$. Keskmist püsikontsentratsiooni minimaalset taset ligikaudu 8 $\mu\text{g/ml}$ täheldati haavandilise koliidiga patsientidel, kes said säilitusannust 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal.

Uveiidiga täiskasvanud patsientidel viis adalimumabi 80 mg küllastusannuse manustamine 0-nädalal, millele järgnes 40 mg adalimumabi manustamine igal teisel nädalal alates 1. nädalast, keskmiste püsikontsentratsiooni väärtuste 8...10 $\mu\text{g/ml}$ saavutamiseni.

Adalimumabi ekspositsiooni prognoosimiseks uveiidiga lastel kasutati populatsiooni farmakokineetilist modelleerimist ja simulatsiooni teiste näidustustega (psoriaas lastel, juveniilne idiopaatiline artriit, Crohni tõbi lastel ja entesiidiga seotud artriit) lastel täheldatud farmakokineetika põhjal. Puuduvad kliinilise ekspositsiooni andmed küllastusannuse kasutamise kohta alla 6-aastastel lastel. Prognostilised ekspositsioonid näitavad, et metotreksaadi puudumisel võib küllastusannus viia süsteemse ekspositsiooni algse suurenemiseni.

Populatsiooni farmakokineetika ja farmakokineetika/farmakodünaamika mudelis ja simulatsioonil leiti, et adalimumabi kontsentratsioonid ja efektiivsus patsientidel, kes said ravi 80 mg annusega igal teisel nädalal, olid võrreldavad 40 mg manustamisega igal nädalal (sh reumatoidartriidi, mädase hidradeniidi, haavandilise koliidi, Crohni tõve või psoriaasiga täiskasvanud patsiendid, noorukite mädase hidradeniidiga patsiendid ja ≥ 40 kg kehakaaluga Crohni tõvega lapsed).

Ekspositsiooni ja ravivastuse seos lastel

JIA (pJIA ja ERA) patsientidelt kogutud kliiniliste uuringuandmete alusel täheldati ekspositsiooni ja ravivastuse vahelist seost plasmakontsentratsioonide ja laste ACR 50 ravivastuse puhul. Adalimumabi näiv plasmakontsentratsioon, mille juures saavutati pool võimalikust maksimaalsest laste CR 50 ravivastusest (EC50), oli 3 $\mu\text{g/ml}$ (95% CI: 1...6 $\mu\text{g/ml}$).

Raske kroonilise naastulise psoriaasiga lastel tõendati adalimumabi kontsentratsioonide ja efektiivsuse puhul ekspositsiooni seost ravivastusega vastavalt PASI 75 ja PGA puhas kuni minimaalne korral. PASI 75 ja PGA puhas kuni minimaalne väärtused suurenesid koos adalimumabi kontsentratsioonide suurenemisega, mõlemad sarnase näiva EC50-ga, mis oli ligikaudu 4,5 $\mu\text{g/ml}$ (95% CI vastavalt 0,4...47,6 ja 1,9...10,5).

Eritumine

Enam kui 1300 RA patsiendilt saadud andmetega teostatud populatsiooni farmakokineetika analüüsid näitasid adalimumabi suuremat kliirensit suurema kehakaalu puhul. Pärast kehakaalu erinevuste korrigeerimist tundus sool ja vanusel olevat minimaalne mõju adalimumabi kliirensile. Vaba adalimumabi (mis ei ole seondunud adalimumabivastaste antikehadega, AAA) sisaldus seerumis oli madalam määratavate antikehadega patsientidel.

Maksa- või neerukahjustus

Adalimumabi ei ole uuritud maksa- või neerukahjustusega patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ühekordse annuse toksilisuse, korduvtoksisilisuse ja genotoksisilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Embrüo-loote arengutoksisilisus/perinataalse arengu uuring on teostatud makaakidel, kellele manustati 0, 30 ja 100 mg/kg (9...17 makaaki/grupis) ning ei ilmnenud adalimumabist tingitud kahjulikku toimet loodetele. Adalimumabiga ei ole kartsinogeensusuuringuid ega viljakuse ja postnataalse toksilisuse hindamist teostatud, kuna puuduvad sobivad antikehamudelid, millel oleks vähene ristuv reaktiivsus närilise TNF-iga ja närilistel tekkivatele neutraliseerivatele antikehadele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat
Dinaatriumfosfaatdihüdraat
Mannitool
Naatriumkloriid
Sidrunhappe monohüdraat
Naatriumsitraat
Polüsorbaat 80
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravi preparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).
Mitte lasta külmuda.
Hoida süstel või pen-süstli välispakendis, valguse eest kaitstult.

Üksikut süstlit või pen-süstlit võib hoida temperatuuril kuni 25°C kuni 14 päeva. Süstlit või pen-süstlit tuleb hoida valguse eest kaitstult ning ära visata, kui seda ei ole kasutatud 14 päeva jooksul.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kromeya 40 mg süstelahus süstlis

0,8 ml lahust süstlis (I tüüpi klaas), millel on 29G õhukeseseinaline ½-tolline nõel koos lateksivaba nõelakorgiga, kolvistopper (sünteeiline kumm), pikendatud sõrmetoed ja passiivne nõelakaitse.

Pakendi suurused on:

- 2 süstlit ja 2 alkoholipadjakest
- 6 süstlit ja 6 alkoholipadjakest

Kromea 40 mg süstelahus pen-süstlis

0,8 ml lahust Physioject™ pen-süstlis, mis sisaldab süstlit (I tüüpi klaas). Süstlit on 29G õhukeseseinaline ½-tolline nõel koos lateksivaba nõelakorgiga ja kolvistopper (sünteetiline kumm). Pen-süstel on pärast ühekordset kasutamist äravisatav, käeshoitav mehhaaniline süstimiseseade.

Pakendi suurused on:

- 2 pen-süstlit ja 2 alkoholipadjakest
- 6 pen-süstlit ja 6 alkoholipadjakest

Kõik ravimvormid ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Kromea 40 mg süstelahus süstlis

EU/1/19/1357/002

EU/1/19/1357/004

Kromea 40 mg süstelahus pen-süstlis

EU/1/19/1357/003

EU/1/19/1357/005

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 2. aprill 2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kromeja 40 mg/0,8 ml süstelahus lastel kasutamiseks

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks 0,8 ml üheannuseline viaal sisaldab 40 mg adalimumabi.

Adalimumab on rekombinantne inimese monoklonaalne antikeha, mis on toodetud hiina hamstri munasarjarakkudel.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik)

Selge läbipaistev lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit

Kromeja kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud aktiivse polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi raviks patsientidel alates 2 aasta vanusest, kelle ravivastus ühele või enamale haigust modifitseerivale antireumaatilisele ravimile on olnud ebapiisav. Kromeja't võib manustada monoteraapiana juhul, kui esineb talumatus metotreksaadi suhtes või kui ravi jätkamine metotreksaadiga ei ole kohane (monoteraapia efektiivsuse kohta vt lõik 5.1). Adalimumabi ei ole uuritud alla 2-aastastel patsientidel.

Entesiidiga seotud artriit

Kromeja on näidustatud entesiidiga seotud aktiivse artriidi raviks 6-aastastel ja vanematel patsientidel, kellel konventsionaalse raviga saavutatud ravivastus on olnud ebapiisav või kes sellist ravi ei talu (vt lõik 5.1).

Naastuline psoriaas lastel

Kromeja on näidustatud raske kroonilise naastulise psoriaasi raviks lastel alates 4 aasta vanusest ja noorukitel, kelle ravivastus paiksele ravile ja valgusteraapiatele on olnud ebapiisav või kellele selline ravi ei sobi.

Crohni tõbi lastel

Kromeya on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõve raviks lastel (alates 6 aasta vanusest), kelle ravivastus konventsionaalsele ravile, sh esmasele toitumisteraapiale ning kortikosteroididele ja/või immunomodulaatoritele on ebapiisav või kes ei talu või kellel on vastunäidustus selliste ravikuuride suhtes.

Uveiid lastel

Kromeya on näidustatud kroonilise mitteinfektsioosse anterioorse uveiidi raviks lastel alates 2 aasta vanusest, kelle ravivastus konventsionaalsele ravile on ebapiisav, kes ei ole talunud konventsionaalset ravi või kellele konventsionaalne ravi ei sobi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Kromeya'ga peab alustama ja läbi viima eriarst, kellel on nende haiguste, mille puhul Kromeya on näidustatud, diagnoosimise ja ravi kogemus. Enne Kromeya'ga ravi alustamist soovitatakse silmaarstidel nõu pidada vastava eriarstiga (vt lõik 4.4). Kromeya'ga ravi saavatele patsientidele tuleb anda patsiendi teabekaart.

Pärast õige süstimestehnika omandamist võivad patsiendid Kromeya't ise süstida, kui arst seda lubab ning vajadusel tagatakse meditsiiniline jälgimine.

Ravi ajal Kromeya'ga tuleb optimeerida teised samaaegsed ravikünnid (nt kortikosteroidid ja/või immunomoduleerivad ained).

Annustamine

Lapsed

Juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit alates 2 aasta vanusest

Soovitatav Kromeya annus polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidele alates 2 aasta vanusest põhineb kehakaalul (tabel 1). Kromeya't manustatakse igal teisel nädalal nahaaluse süstena.

Tabel 1. Kromeya annus polüartikulaarse juveniilse artriidiga patsientidel

Patsiendi kehakaal	Annustamisskeem
10 kg kuni < 30 kg	20 mg igal teisel nädalal
≥ 30 kg	40 mg igal teisel nädalal

Olemasolevad andmed näitavad, et kliiniline vastus saavutatakse tavaliselt 12 ravinädala jooksul. Kui patsiendil ei ole selle aja jooksul ravivastust tekkinud, tuleb ravi jätkamist hoolikalt kaaluda.

Adalimumabil puudub asjakohane kasutus alla 2-aastastel patsientidel antud näidustusel.

Kromeya võib olla saadaval ka teiste ravimvormidena, sõltuvalt individuaalsest ravivajadusest.

Entesiidiga seotud artriit

Soovitatav Kromeya annus entesiidiga seotud artriidiga patsientidele alates 6 aasta vanusest põhineb kehakaalul (tabel 2). Kromeya't manustatakse subkutaanse süstena igal teisel nädalal.

Tabel 2. Kromea annus entesiidiga seotud artriidiga patsientidel

Patsiendi kehakaal	Annustamisskeem
15 kg kuni < 30 kg	20 mg igal teisel nädalal
≥ 30 kg	40 mg igal teisel nädalal

Adalimumabi ei ole uuritud entesiidiga seotud artriidiga lastel, kes on nooremad kui 6 aastat.

Kromea võib olla saadaval ka teiste ravimvormidena, sõltuvalt individuaalsest ravivajadusest.

Naastuline psoriaas lastel

Soovitav Kromea annus naastulise psoriaasiga patsientidele vanuses 4 kuni 17 aastat põhineb kehakaalul (tabel 3). Kromea't manustatakse subkutaanse süstena.

Tabel 3. Kromea annus naastulise psoriaasiga lastel

Patsiendi kehakaal	Annustamisskeem
15 kg kuni < 30 kg	Algannus 20 mg, seejärel 20 mg igal teisel nädalal, alustades üks nädal pärast algannust.
≥ 30 kg	Algannus 40 mg, seejärel 40 mg igal teisel nädalal, alustades üks nädal pärast algannust.

Kui 16 nädala jooksul patsiendil ravivastust ei teki, tuleb ravi jätkamist hoolikalt kaaluda.

Kui Kromea korduvravi on näidustatud, tuleb kindi pidada eespool kirjeldatud juhenditest ravimi annustamise ja ravi kestuse kohta.

Adalimumabi ohutust naastulise psoriaasiga lastel hinnati keskmiselt 13 kuu jooksul.

Puudub adalimumabi asjakohane kasutus alla 4-aastastel lastel antud näidustusel.

Kromea võib olla saadaval ka teiste ravimvormidena, sõltuvalt individuaalsest ravivajadusest.

Crohni tõbi lastel

Soovitav Kromea annus Crohni tõvega patsientidele vanuses 6 kuni 17 aastat põhineb kehakaalul (tabel 4). Kromea't manustatakse subkutaanse süstena.

Tabel 4. Kromea annus Crohni tõvega lastel

Patsiendi kehakaal	Sissejuhatav annus	Säilitusannus alates 4. nädalast
< 40 kg	40 mg 0-nädalal ja 20 mg 2. nädalal Juhul kui vajalik on kiirem ravivastus, võib kasutada järgmist annust, kuid tuleb meeles pidada, et suurema sissejuhatava annuse kasutamisel on kõrvaltoimete risk suurem: 80 mg 0-nädalal ja 40 mg 2. nädalal	20 mg igal teisel nädalal
≥ 40 kg	80 mg 0-nädalal ja 40 mg 2. nädalal Juhul kui vajalik on kiirem ravivastus, võib kasutada järgmist annust,	40 mg igal teisel nädalal

Patsiendi kehakaal	Sissejuhatav annus	Säilitusannus alates 4. nädalast
	kuid tuleb meeles pidada, et suurema sissejuhatava annuse kasutamisel on kõrvaltoimete risk suurem: 160 mg 0-nädalal ja 80 mg 2. nädalal	

Patsientidel, kelle ravivastus on puudulik, võib olla kasu annuse suurendamisest:

- < 40 kg: 20 mg igal nädalal
- ≥ 40 kg: 40 mg igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal.

Ravi jätkamist patsiendil, kellel ei ole 12. nädalaks ravivastust, tuleb hoolikalt kaaluda.

Puudub adalimumabi asjakohane kasutus alla 6-aastastel lastel antud näidustusel.

Kromeya võib olla saadaval ka teiste ravimvormidena, sõltuvalt individuaalsest ravivajadusest.

Uveiid lastel

Soovitav Kromeya annus uveiidiga lastele alates 2 aasta vanusest põhineb kehakaalul (tabel 5). Kromeya't manustatakse subkutaanse süstena.

Laste uveiidi puhul puudub kogemus adalimumabi raviga ilma samaaegse metotreksaadi ravita.

Tabel 5. Kromeya annus uveiidiga lastel

Patsiendi kehakaal	Annustamisskeem
< 30 kg	20 mg igal teisel nädalal kombinatsioonis metotreksaadiga
≥ 30 kg	40 mg igal teisel nädalal kombinatsioonis metotreksaadiga

Kromeya'ga ravi alustamisel võib üks nädal enne säilitusravi algust manustada küllastusannuse 40 mg patsientidele kehakaaluga < 30 kg või 80 mg patsientidele kehakaaluga ≥ 30 kg. Puuduvad kliinilised andmed adalimumabi küllastusannuse kasutamise kohta alla 6-aastastel lastel (vt lõik 5.2).

Puudub Kromeya asjakohane kasutus alla 2-aastastel lastel selle näidustuse korral.

Pikaajalise ravi korral on soovitatav iga-aastaselt hinnata ravi jätkamise kasu/riski suhet (vt lõik 5.1).

Kromeya võib olla saadaval ka teiste ravimvormidena, sõltuvalt individuaalsest ravivajadusest.

Neeru- ja/või maksakahjustus

Nendel patsientidel ei ole adalimumabi kasutamist uuritud, mistõttu ei saa annustamissoovitusi anda.

Manustamisviis

Kromeya't manustatakse subkutaanselt. Täpsed juhendid on pakendi infolehes.

Kromeya on saadaval ka teiste ravimvormidena.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Aktiivne tuberkuloos või teised rasked infektsioonid, nt sepsis ja oportunistlikud infektsioonid (vt lõik 4.4).

Mõõdukas ja raske südamepuudulikkus (NYHA klass III/IV) (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Et parandada bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavust, dokumenteerige täpselt manustatud ravimpreparaadi nimetus ja partii number.

Infektsioonid

TNF-antagoniste võtavad patsiendid on vastuvõtlikumad tõsistele infektsioonidele. Kopsufunktsiooni kahjustus võib suurendada infektsioonide arenemise riski. Seetõttu tuleb patsiente enne ja pärast ravi Kromeya'ga ning selle ajal hoolikalt jälgida infektsioonide, sealhulgas tuberkuloosi suhtes. Kuna adalimumabi eliminatsioon võib kesta kuni viis kuud, peab jälgimine jätkuma kogu selle perioodi kestel.

Ravi Kromeya'ga ei tohi alustada patsientidel, kellel esinevad aktiivsed infektsioonid (sealhulgas kroonilised või lokaliseerunud infektsioonid), kuni kontroll nende üle on saavutatud. Patsiente, kellel on olnud kokkupuuteid tuberkuloosiga või kes on reisinud tuberkuloosi või endeemiliste mükooside, nagu histoplasmoos, koktsidioidmükoos, blastomükoos, kõrge riskiga piirkondades, tuleb Kromeya ravi riski ja kasu suhet enne ravi alustamist kaaluda (vt „Teised oportunistlikud infektsioonid“).

Hoolega tuleb jälgida ning teostada täielik diagnostiline hindamine patsientidele, kellel tekib ravi ajal Kromeya'ga uus infektsioon. Kui patsiendil ilmneb uus raske infektsioon või sepsis, tuleb Kromeya manustamine katkestada ning alustada antibakteriaalse või seenevastase raviga, kuni kontrolli saavutamiseni infektsiooni üle. Arstid peavad ettevaatusega kaaluma Kromeya kasutamist patsientidel, kellel on anamneesis retsidiveeruv infektsioon või haigused, mis võivad luua eelsoodumuse infektsioonide tekkeks, sh samaaegne immunosupressiivsete ravimite kasutamine.

Tõsised infektsioonid

Adalimumabi saavatel patsientidel on teatatud tõsistest infektsioonidest, sh sepsisest, mis tulenes bakteriaalsest, mükobakteriaalsest, invasiivsest seen-, parasiit-, viirus- või mõnest teisest oportunistlikust infektsioonist, nagu listerioos, legionelloos ja pneumotsüstiit.

Kliinilistes uuringutes täheldatud teised tõsised infektsioonid olid ka kopsupõletik, püelonefriit, septiline artriit ja septitseemia. Infektsioonidega on seostatud hospitaliseerimise ja surmajuhte.

Tuberkuloos

Adalimumabi saanud patsientidel on teatatud tuberkuloosist, sh reaktivatsioonist ja uutest tuberkuloosi juhtudest. Teatatud on nii kopsusisese kui ka kopsuvälise (ehk dissemineerunud) tuberkuloosi juhtudest.

Enne Kromeya'ga ravi alustamist tuleb kõiki patsiente uurida nii aktiivse kui inaktiivse (latentse) tuberkuloosi suhtes. See peab sisaldama patsiendilt põhjaliku anamneesi võtmist koos küsimustega põetud tuberkuloosi või võimaliku eelneva kokkupuute kohta aktiivse tuberkuloosiga isikutega ning eelneva ja/või praeguse immunosupressiivse ravi kohta. Kõigile patsientidele tuleb teha vajalikud sõeluuringud (näiteks tuberkuliintest ja röntgenülesvõte rindkerest; kehtida võivad kohalikud soovitusel). Nende uuringute teostamine ja tulemused soovitatakse kirja panna patsiendi teabekaardile. Arstidele tuleb meelde tuletada valenegatiivse tuberkuliintesti ohtu, eriti raskesti haigetel või immuunpuudulikkusega patsientidel.

Aktiivse tuberkuloosi diagnoosimisel ei tohi Kromeya'ga ravi alustada (vt lõik 4.3).

Kõigil alljärgnevatel juhtudel tuleb kasu/riski suhet enne ravi alustamist väga hoolikalt kaaluda.

Kui patsiendil kahtlustatakse latentset tuberkuloosi, tuleb konsulteerida tuberkuloosi ravis kogemust omava arstiga.

Latentse tuberkuloosi diagnoosimisel tuleb enne Kromeya'ga ravi alustamist rakendada sobivat ravi koos tuberkuloosi ennetava raviga vastavalt kohalikele soovitudele.

Tuberkuloosivastase profülaktilise ravi läbiviimist enne ravi alustamist Kromeya'ga tuleb samuti kaaluda patsientidel, kellel on mitmeid või olulisi tuberkuloosi riskitegureid vaatamata negatiivsele tuberkuloositestile ja patsientidel, kellel on anamneesis latentne või aktiivne tuberkuloos ja kelle puhul ravikuuri läbimine pole kinnitust leidnud.

Vaatamata tuberkuloosi profülaktilisele ravile on adalimumabiga ravitud patsientidel esinenud tuberkuloosi reaktivatsiooni juhte. Mõnedel patsientidel, kellel on aktiivne tuberkuloos edukalt välja ravitud, on ravi ajal adalimumabiga tuberkuloos uuesti avaldunud.

Patsiente tuleb juhendada, et nad pöörduksid arsti poole juhul, kui ravi ajal Kromeya'ga või pärast seda tekivad tuberkuloosile viitavad nähud/sümptomid (nt püsiv köha, kõhnumine/kaalulangus, subfebrilne palavik, loidus).

Teised oportunistlikud infektsioonid

Adalimumabi saavatel patsientidel on täheldatud oportunistlike infektsioone, sh invasiivseid seeninfektsioone. Neid infektsioone ei ole TNF-antagoniste võtvatel patsientidel alati ära tuntud ning see on põhjustanud sobiva ravi hilinemist, lõppedes mõnikord surmaga.

Patsientidel, kellel tekivad nähud ja sümptomid nagu palavik, halb enesetunne, kaalulangus, higistamine, köha, düspnoe ja/või kopsuinfektioonid või teised tõsised süsteemsed haigused, koos või ilma kaasuva šokita, tuleb kahtlustada invasiivset seeninfektsiooni ning Kromeya manustamine kohe lõpetada. Diagnoosimine ja empiirilise seenevastase ravi alustamine peab toimuma koostöös arstiga, kellel on kogemus invasiivsete seeninfektsioonidega patsientide ravimisel.

B-hepatiidi reaktivatsioon

B-hepatiidi reaktivatsiooni on esinenud TNF-antagoniste, sh adalimumabi saavatel patsientidel, kes on selle viiruse kroonilised kandjad (st pinnaantigeen positiivne). Mõned juhud on olnud letaalse lõppega. Patsiente tuleb enne Kromeya'ga ravi alustamist uurida HBV infektsiooni suhtes. Patsientidel, kellel B-hepatiidi uuringu tulemus osutub positiivseks, on soovitatav konsulteerida B-hepatiidi ravi kogemust omava arstiga.

Kromeya'ga ravi vajavaid HBV kandjaid tuleb kogu ravi jooksul ja mõne kuu jooksul pärast ravi lõppu hoolikalt jälgida aktiivse HBV infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes. Puuduvad piisavad andmed samaaegselt viirusvastast ja TNF-antagonisti ravi saavate patsientide ravimise kohta vältimaks HBV reaktivatsiooni. Patsientidel, kellel areneb HBV reaktivatsioon, tuleb Kromeya'ga ravi katkestada ja alustada efektiivset viirusvastast ravi koos sobiva toetava raviga.

Neuroloogilised reaktsioonid

TNF-antagonistide (sealhulgas adalimumabi) kasutamist on harvadel juhtudel seostatud kesknärvisüsteemi demüeliniseeriva haiguse, sh hulgiskleroosi ja optilise neuriidi ning perifeerse närvisüsteemi demüeliniseeriva haiguse, sh Guillaini-Barré sündroomi kliiniliste sümptomite ja/või röntgenileiu uue avaldumise või süvenemisega. Arstid peavad ettevaatusega kaaluma Kromeya kasutamist olemasoleva või hiljuti avaldunud kesk- või perifeerse närvisüsteemi demüeliniseeriva haigusega patsientidel; ükskõik millise nimetatud haiguse tekkimisel tuleb kaaluda Kromeya'ga ravi

lõpetamist. Intermediaalse uveiidi ja kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste vahel esineb teadaolev seos. Mitteinfektsioosse intermediaalse uveiidiga patsientidele tuleb neuroloogiline uurimine teha enne Kromeya'ga ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal, et hinnata olemasolevate või tekkivate kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste suhtes.

Allergilised reaktsioonid

Kliinilistes uuringutes esines adalimumabi kasutamisega seotud tõsiseid allergilisi reaktsioone harva. Adalimumabiga seotud kergemaid allergilisi reaktsioone täheldati kliinilistes uuringutes aeg-ajalt. Adalimumabi manustamise järgselt on teatatud tõsistest allergilistest reaktsioonidest, sh anafülaksiast. Anafülaktilise reaktsiooni või muu raske allergilise reaktsiooni tekkimisel tuleb Kromeya manustamine kohe lõpetada ja alustada sobivat ravi.

Immunosupressioon

Uuringus, mille käigus adalimumabi manustati 64 reumatoidartriidiga patsiendile, ei leitud hilist tüüpi ülitundlikkuse pärssimist, immunoglobuliinide taseme langust või efektor T-, B-, ning NK-rakkude, monotsüütide/makrofaagide ja neutrofiilide hulga muutust.

Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed haigused

Kontrollitud arvus TNF-antagonistidega teostatud kliinilistes uuringutes täheldati TNF-antagonisti saavate patsientide hulgas rohkem pahaloomulisi kasvaja, sealhulgas lümfoomijuhte võrreldes kontrollrühma patsientidega. Siiski oli nende juhtude esinemissagedus harv. Turuletulekujärgselt on teatatud leukeemia juhtudest patsientidel, kes said ravi TNF-antagonistiga. Pikaajalise, kõrge aktiivsusega, põletikulise reumatoidartriidiga patsientidel on suurenenud risk lümfoomi või leukeemia tekkeks, mis komplitseerib riski hindamist. Praeguste teadete juures ei saa TNF-antagonistidega ravitud patsientidel lümfoomide, leukeemia ja teiste pahaloomuliste kasvaja võimalikku tekkeriski välistada.

TNF-antagonistidega, sh adalimumabiga ravitud (ravi algus vanuses ≤ 18 aastat) laste, noorukite ja noorte täiskasvanute (kuni 22-aastaste) seas on turuletulekujärgselt teatatud pahaloomulistest kasvajatest, mis mõnikord on lõppenud surmaga. Ligikaudu pooltel juhtudel oli tegemist lümfoomiga. Ülejäänud juhud esindasid hulka erinevaid pahaloomulisi kasvaja, sealhulgas harvaesinevaid pahaloomulisi kasvaja, mis tavaliselt kaasnevad immunosupressiooniga. TNF-antagonistidega ravitud lastel ja noorukitel ei saa välistada riski pahaloomuliste kasvaja tekkeks.

Turuletulekujärgselt on adalimumabiga ravitud patsientidel harva tuvastatud hepatospleenilist T-rakulist lümfoomi. See harvaesinev T-rakuline lümfoom kulgeb väga agressiivselt ning on harilikult letaalse lõpuga. Adalimumabiga koos on hepatospleeniline T-rakuline lümfoom mõnikord ilmnunud noortel täiskasvanud patsientidel, keda on ravitud samaaegselt asatiopriini või 6-merkaptopuriiniga, mida kasutatakse põletikulise soolehaiguse puhul. Asatiopriini või 6-merkaptopuriini ja adalimumabi samaaegsel kasutamisel esinevat võimalikku riski tuleb hoolikalt kaaluda. Ei saa välistada hepatospleenilise T-rakulise lümfoomi teket patsientidel, keda ravitakse Kromeya'ga (vt lõik 4.8).

Uuringuid ei ole läbi viidud patsientidega, kellel on anamneesis pahaloomuline kasvaja või kellel on adalimumabiga ravi jätkamisel tekkinud pahaloomuline kasvaja. Seega tuleb nendel patsientidel kaaluda ravi Kromeya'ga erilise ettevaatusega (vt lõik 4.8).

Kõikidel patsientidel, eriti patsientidel, kellel on anamneesis ulatuslik immunosupressiivne ravi või psoriaasiga patsientidel, keda on ravitud PUVA'ga, tuleb kontrollida mittemelanoomse nahavähi suhtes enne ravi alustamist ning ravi ajal Kromeya'ga. Patsientidel, keda ravitakse TNF-antagonistidega, sh adalimumabiga, on teatatud ka melanoomist ja merkelirakk-kartsinoomist (vt lõik 4.8).

Uurimuslikus kliinilises katses, kus hinnati teise TNF-antagonisti, infliksimabi, kasutamist, täheldati mõõduka kuni raske kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientidel rohkem

pahaloomulisi kasvajaid (peamiselt kopsu- või pea- ja kaelapiirkonnas) infliksimabiga ravi saanud patsientide hulgas võrreldes kontrollgrupiga. Kõik patsiendid olid minevikus rohkelt suitsetanud. Seetõttu peab olema ettevaatlik TNF-antagonisti määramisel kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidele ning patsientidele, kellel pahaloomuliste kasvajate tekkeoht on suurenenud rohke suitsetamise tõttu.

Hetkel ei ole teada, kas ravi adalimumabiga mõjutab düsplaasia või käärsoolevähi tekkeriski. Kõiki haavandilise koliidiga patsiente, kellel on suurenenud risk düsplaasia või käärsoole kartsinoomi tekkeks (nt pikaajalise haavandilise koliidi või primaarse skleroseeriva kolangiidiga patsiendid) või kellel on eelnevalt olnud düsplaasia või käärsoole kartsinoom, peab regulaarselt enne ravi alustamist ning ravi ajal skriinima düsplaasia suhtes. Uuring peab hõlmama kolonoskoopiat ja biopsiaid vastavalt kohalikele juhenditele.

Hematoloogilised reaktsioonid

TNF-antagonistidega seoses on harva teatatud pantsütopeeniat, sh aplastilise aneemia, juhtudest. Adalimumabiga seoses on teatatud hematoloogilise süsteemi kõrvaltoimetest, sh meditsiiniliselt olulisest tsütopeeniast (nt trombotsütopeeniat, leukopeeniat). Kõikidel Kromeya't kasutavatel patsientidel tuleb soovitada otsida kohest meditsiinilist abi, kui neil ilmnevad vere düskraasiatega viitavad nähud ja sümptomid (nt püsiv palavik, verevalumid, veritsemine, kahvatus). Kromeya'ga ravi lõpetamist tuleb kaaluda tõendatud märkimisväärsete hematoloogiliste kõrvalkalletega patsientidel.

Vaktsineerimised

Uuringus, kus 226 reumatoidartriidiga täiskasvanud patsiendile manustati adalimumabi või platseebot, täheldati sarnaseid antikeha vastuseid nii standardse 23-valentse pneumokoki vaktsiini kui trivalentse gripiviiruse vaktsiini manustamisel. Puuduvad andmed elusvaktsiinidest lähtuvate infektsioonide sekundaarse ülekande kohta patsientidel, kellele manustatakse adalimumabi.

On soovitatav, et lastele teostatakse võimaluse korral kõik immuniseerimised vastavalt kehtivale immuniseerimiskavale enne adalimumabiga ravi alustamist.

Patsientidele, kes kasutavad adalimumabi, võib samaaegselt manustada ka vaktsiine (v.a elusvaktsiine). Elusvaktsiinide (nt BCG vaktsiin) manustamine vastsündinutele, kes olid emakas eksponeeritud adalimumabile, ei ole soovitatav viie kuu jooksul pärast emale manustatud viimast adalimumabi annust.

Südame paispuudulikkus

Ühe teise TNF-antagonistiga teostatud kliinilises uuringus on täheldatud südame paispuudulikkuse süvenemist ja südame paispuudulikkusest tingitud suremuse tõusu. Ka adalimumabi saavatel patsientidel on olnud teateid südame paispuudulikkuse süvenemise juhtudest. Kerge südamepuudulikkusega (NYHA klass I/II) patsientidel peab Kromeya't kasutama ettevaatusega. Mõõduka või raske südamepuudulikkuse korral on Kromeya vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Ravi Kromeya'ga tuleb katkestada patsientidel, kellel ilmnevad südame paispuudulikkuse uued sümptomid või olemasolevad sümptomid süvenevad.

Autoimmuunprotsessid

Ravi Kromeya'ga võib põhjustada autoantikehade teket. Adalimumabi pikaajalise ravi mõju autoimmuunhaiguste tekkele ei ole teada. Kui patsiendil tekivad pärast Kromeya kasutamist sümptomid, mis viitavad luupusetaolisele sündroomile ja patsiendil on tekkinud antikehad kaheahelalise DNA suhtes, tuleb ravi Kromeya'ga katkestada (vt lõik 4.8).

Bioloogiliste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimite või TNF-antagonistide samaaegne manustamine

Anakinra ja teise TNF-antagonisti, etanertsepti, samaaegsel kasutamisel täheldati kliinilistes uuringutes raskekujulisi infektsioone; täiendavat kliinilist kasu võrreldes etanertsepti eraldi manustamisega ei ilmnenud. Etanertsepti ja anakinra kombinatsioonravi korral nähtud kõrvaltoimete iseloomu tõttu võib sarnane toksilisus tekkida anakinra ja teiste TNF-antagonistide kombinatsiooni kasutamisel. Seetõttu ei soovitata adalimumabi ja anakinrat omavahel kombineerida. (Vt lõik 4.5). Kuna risk infektsioonide, sh tõsiste infektsioonide tekkeks ja teiste võimalike farmakoloogiliste koostoimete avaldumiseks võib olla suurenenud, ei ole soovitatav manustada adalimumabi samaaegselt teiste bioloogiliste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimite (nt anakinra ja abatasept) või teiste TNF-antagonistidega. (Vt lõik 4.5).

Kirurgia

Kogemus kirurgiliste protseduuride ohutusest adalimumabiga ravitud patsientidel on piiratud. Kirurgilise protseduuri planeerimisel tuleb arvesse võtta adalimumabi pikka poolväärtusaega. Patsienti, kes vajab operatsiooni ravi ajal Kromeya'ga, tuleb hoolikalt infektsioonide suhtes jälgida ja kasutada asjakohaseid meetmeid. Kogemus käimasoleva artroplastikaga adalimumabi saavate patsientide ohutusest on piiratud.

Peensoole obstruktsioon

Crohni tõve vastase ravi ebaõnnestumine võib viidata fikseerunud fibrootilise striktuuri olemasolule, mis võib vajada kirurgilist ravi. Olemasolevad andmed viitavad sellele, et adalimumab ei halvenda ega põhjusta striktuure.

Eakad

Adalimumabiga ravitud isikute seas oli tõsiste infektsioonide esinemissagedus üle 65-aastastel suurem (3,7%) kui alla 65-aastastel (1,5%). Mõned juhud lõppesid surmaga. Eakate ravimisel tuleb pöörata erilist tähelepanu infektsiooniriskile.

Lapsed

Vt eespool „Vaktsineerimised“.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 0,8 ml annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Reumatoidartriidi, polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi ja psoriaatilise artriidiga patsientidel on uuritud adalimumabi kasutamist nii monoteraapiana kui koos metotreksaadiga. Kui adalimumabi kasutati koos metotreksaadiga, oli antikehade teke väiksem võrreldes adalimumabi monoteraapiaga. Adalimumabi manustamine ilma metotreksaadita viis antikehade suurema tekke, adalimumabi kliirensi suurenemise ja efektiivsuse vähenemiseni (vt lõik 5.1).

Kromeya ja anakinra kombinatsioon ei ole soovitatav (vt lõik 4.4 „Bioloogiliste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimite või TNF-antagonistide samaaegne manustamine“).

Kromeya ja abatasepti kombinatsioon ei ole soovitatav (vt lõik 4.4 „Bioloogiliste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimite või TNF-antagonistide samaaegne manustamine“).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelised naised peavad teadlikult kasutama adekvaatseid rasestumisvastaseid vahendeid raseduse vältimiseks ning jätkama nende kasutamist vähemalt viie kuu jooksul pärast viimast ravi Kromea'ga.

Rasedus

Prospektiivselt kogutud andmed suure arvu (ligikaudu 2100) raseduste kohta, mis olid eksponeeritud adalimumabile ja teadaolevalt lõppesid elussünniga (sh rohkem kui 1500 esimesel trimestril eksponeeritud rasedust), ei näita väärarengute esinemissageduse tõusu vastsündinute seas.

Prospektiivne kohortregister hõlmas 257 reumatoidartriidi (RA) või Crohni tõvega (*Crohn's disease*, CD) naist, kes said ravi adalimumabiga vähemalt raseduse esimese trimestri jooksul, ning 120 RA või CD naist, kes ei saanud ravi adalimumabiga. Esmaseks tulemusnäitajaks oli suurte sünnidefektide esinemissagedus sündimisel. Vähemalt ühe elusa, suure sünnidefektiga lapse sünniga lõppenud raseduste määr oli adalimumabiga ravitud RA naiste seas 6/69 (8,7%) ja ravi mittesaanud RA naiste seas 5/74 (6,8%) (kohandamata šansside suhe (OR) 1,31; 95% CI 0,38...4,52), adalimumabiga ravitud CD naiste seas 16/152 (10,5%) ja ravi mittesaanud CD naiste seas 3/32 (9,4%) (kohandamata OR 1,14; 95% CI 0,31...4,16). Kohandatud OR (võttes arvesse algtaseme erinevusi) oli 1,10 (95% CI 0,45...2,73) RA ja CD kombineerimisel. Puudusid olulised erinevused adalimumabiga ravi saanud ja mittesaanud naiste vahel teiste tulemusnäitajate (spontaanabortid, kergemad sünnidefektid, enneaegne sünnitus, sünnikaal ja tõsised või oportunistlikud infektsioonid) osas ning surnult sündinud ja väärarengutest ei teatatud. Andmete tõlgendamist võib mõjutada uuringu metodoloogiline piiratus, sh väike valimi suurus ja mitterandomiseeritud ülesehitus.

Ahvidega teostatud arengutoksilisuse uuringus ei ilmnunud toksilist toimet emasloomale, embrüotoksilisust ega teratogeensust. Puuduvad prekliinilised andmed adalimumabi postnataalse toksilisuse kohta (vt lõik 5.3).

TNFalfa inhibeerimise tõttu võib raseduse ajal manustatud adalimumab mõjutada normaalseid immuunreaktsioone vastsündinul. Adalimumabi tohib raseduse ajal kasutada üksnes selge vajaduse korral.

Adalimumab võib läbi platsenta jõuda nende vastsündinute seerumisse, kelle ema raviti raseduse ajal adalimumabiga. Selle tulemusel võib neil vastsündinutel olla infektsioonide risk suurenenud. Elusvaktsiinide (nt BCG vaktsiin) manustamine vastsündinutele, kes olid emakas eksponeeritud adalimumabile, ei ole soovitatav viie kuu jooksul pärast emale manustatud viimast adalimumabi annust.

Imetamine

Avaldatud kirjandusest saadud piiratud teave näitab, et adalimumab eritub rinnapiima väga väikestes kontsentratsioonides ning adalimumabi kontsentratsioon rinnapiimas on 0,1...1% sisaldusest ema seerumis. Suurimad manustamisel läbib immunoglobuliin G seedetraktis proteolüüsi ja selle biosaadavus on vähenenud. Toimet rinnaga toidetavatele vastsündinutele/imikutele ei ole oodata. Seega tohib Kromea't imetamise ajal kasutada.

Fertiilsus

Puuduvad prekliinilised andmed adalimumabi toime kohta viljakusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kromea mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Pärast Kromea manustamist võib tekkida peapööritus ja nägemine halveneda (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Mädase hidradeniidiga patsientide kliiniliste uuringute andmed on selles lõigus lisatud peamiselt rahvatervise põhjustel. Tuleb meles pidada, et Kromeya ei ole näidustatud ega registreeritud mädase hidradeniidi raviks.

Ohutusprofiili kokkuvõte

Adalimumabi uuriti 9506 patsiendil keskses kontrollitud ja avatud uuringutes kuni 60 või enama kuu kestel. Need uuringud hõlmasid lühi- ja pikaajalise reumatoidartriidi, juveniilse idiopaatilise artriidi (polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi ja entesiidiga seotud artriidi) ning samuti aksiaalse spondüloartriidi (anküloseeriva spondüliidi ja AS radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi), psoriaatilise artriidi, Crohni tõve, haavandilise koliidi, psoriaasi, hidradeniidi ja uveiidi patsiente. Kontrollitud kesksed uuringud hõlmasid 6089 adalimumabi ja 3801 platseebot või aktiivset võrdlusravimit saanud patsienti.

Kesksete uuringute kontrollitud topeltpimefaasis katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 5,9% adalimumabi ja 5,4% kontrollgrupi patsientidest.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on infektsioonid (nagu nasofarüngiit, ülemiste hingamisteede infektsioonid ja sinusiit), süstekoha reaktsioonid (erüteem, sügelus, verevalum, valu või turse), peavalu ja lihas-skeleti valu.

Adalimumabi kasutamisel on teatatud tõsistest kõrvaltoimetest. TNF-antagonistid, nagu adalimumab, mõjutavad immuunsüsteemi ja nende kasutamine võib mõjutada keha kaitsevõimet infektsioonide ja vähi suhtes.

Adalimumabi kasutamisel on samuti teatatud surmaga lõppevatest ja eluohtlikest infektsioonidest (sh sepsis, oportunistlikud infektsioonid ja tuberkuloos), HBV reaktivatsioonist ja mitmesugustest vähkkasvajatest (sh leukeemia, lümfoom ja hepatospleeniline T-rakuline lümfoom).

Samuti on teatatud tõsistest hematoloogilistest, neuroloogilistest ja autoimmuunreaktsioonidest. Sealhulgas harva pantsütopeeniast, aplastilisest aneemiast, tsentraalse ja perifeerse demüelinisatsiooni juhtudest ning luupusest, luupuselaasidest seisunditest ja Stevensi-Johnsoni sündroomist.

Lapsed

Üldiselt olid kõrvaltoimed lastel tüübilt ja esinemissageduselt sarnased täiskasvanud patsientidel esinevatele.

Kõrvaltoimete kokkuvõte tabelis

Järgnev kõrvaltoimete nimekiri tabelis 6 põhineb kliiniliste uuringute infol ja turuletulekujärgsel kogemusel ning on esitatud organsüsteemide ja esinemissageduse alusel: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); (aeg-ajalt $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Kaasatud on kõrgeim sagedus erinevatel näidustustel kasutamise hulgast. Tärn (*) on organsüsteemi klassi tulbas, kui lisainformatsioon on toodud lõikudes 4.3, 4.4 ja 4.8.

Tabel 6
Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid*	Väga sage	Hingamisteede infektsioonid (sealhulgas alumiste ja ülemiste hingamisteede infektsioonid, kopsupõletik, sinusiit, farüingiit, nasofarüingiit ja herpesviiruse poolt põhjustatud kopsupõletik)
	Sage	Süsteemsed infektsioonid (sh sepsis, kandidiaas ja gripp), sooleinfektsioonid (sealhulgas viiruslik gastroenteriit), naha ja pehmete kudede infektsioonid (sealhulgas paronühhia, tselluliit, impetiigo, nekrotiseeruv fastsiit ja <i>herpes zoster</i>), kõrva infektsioonid, suu infektsioonid (sealhulgas <i>herpes simplex</i> , suu herpes ja hambainfektsioonid), suguteede infektsioonid (sh vulvovaginaalsed mükootilised infektsioonid), kuseteede infektsioonid (sealhulgas põelonefriit), seeninfektsioonid, liigeste infektsioonid
	Aeg-ajalt	Neuroloogilised infektsioonid (sh viiruslik meningiit), oportunistlikud infektsioonid ja tuberkuloos (sealhulgas koktsidioidmükoos, histoplasmoos ja <i>mycobacterium avium complex</i> infektsioonid), bakteriaalsed infektsioonid, silmainfektsioonid, divertikuliit ¹⁾
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)*	Sage	Nahavähk, välja arvatud melanoom (sealhulgas basaalarakuline vähk ja lamerakuline vähk) healoomuline kasvaja
	Aeg-ajalt	Lümfoom**, organite soliidtuumorid (sealhulgas rinnanäärmevähk, kopsu kasvaja ja kilpnäärme kasvaja), melanoom**
	Harv	Leukeemia ¹⁾
	Teadmata	Hepatospleeniline T-rakuline lümfoom ¹⁾ merkelirakk-kartsinoom (neuroendokriinne naha kartsinoom) ¹⁾
Vere ja lümfisüsteemi häired*	Väga sage	Leukopeenia (sealhulgas neutropeenid ja agranulotsütoos), aneemia
	Sage	Leukotsütoos trombotsütopeenid

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
	Aeg-ajalt	Idiopaatiline trombotsütopeeniline purpur
	Harv	Pantsütopeenia
Immuunsüsteemi häired*	Sage	Ülitundlikkus, allergiad (sealhulgas hooajaline allergia)
	Aeg-ajalt	Sarkoidoos ¹⁾ , vaskuliit
	Harv	Anafülaksia ¹⁾
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Lipiidide taseme tõus
	Sage	Hüpokaleemia, kusi- happe taseme tõus, vere naatriumisisalduse kõrvalekal- ded, hüpokaltseemia, hüperglükeemia, hüpo- fosfateemia, dehüdratsioon
Psühhiaatrilised häired	Sage	Tuju kõikumised (sealhulgas depressioon), ärevus, unetus
Närvisüsteemi häired*	Väga sage	Peavalu
	Sage	Parasteesiad (sealhulgas hüpesteesia), migreen, närvijuure kompressioon
	Aeg-ajalt	Tserebrovaskulaarne juhtum ¹⁾ , treemor, neuropaatia
	Harv	Hulgiskleroos demüeliniseerivad haigused (nt optiline neurii, Guillaini-Barré sündroom) ¹⁾
Silma kahjustused	Sage	Nägemiskahjustus, konjunktiviit, blefariit, silmade turse
	Aeg-ajalt	Diploopia
Kõrva ja labürindi kahjustused	Sage	Peapööritus
	Aeg-ajalt	Kurtus, tinnitus
Südame häired*	Sage	Tahhükardia

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
	Aeg-ajalt	Müokardiinfarkt, arütmia, südame paispuudulikkus
	Harv	Südameseiskus
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpertensioon, õhetus, hematoom
	Aeg-ajalt	Aordianeürüsm arterite sulgus, tromboflebiit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired*	Sage	Astma, düspnoe köha
	Aeg-ajalt	Kopsuemboolia ¹⁾ , interstitsiaalne kopsuhaigus, krooniline obstruktiivne kopsuhaigus, pneumoniit pleuraefusioon ¹⁾
	Harv	Kopsufibroos ¹⁾
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhuvalu, iiveldus ja oksendamine
	Sage	Seedetrakti verejooks, düspepsia, gastroösofageaalne reflukshaigus, Sjögreni sündroom
	Aeg-ajalt	Pankreatiit, düsfaagia näo turse
	Harv	Soolemulgustus ¹⁾
Maksa ja sapiteede häired*	Väga sage	Suurenenud maksaensüümide aktiivsus
	Aeg-ajalt	Koletsüstiit ja kolelitiaas, maksa steatoos, tõusnud bilirubiini tase
	Harv	Hepatiit B-hepatiidi reaktivatsioon ¹⁾ autoimmuunhepatiit ¹⁾
	Teadmata	Maksapuudulikkus ¹⁾
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Lööve (sealhulgas eksfoliatiivne lööve),

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
	Sage	Psoriaasi halvenemine või avaldumine (sh palmoplantaarne pustuloosne psoriaas) ¹⁾ urtikaaria, verevalumid (sealhulgas purpur), dermatiit (sealhulgas ekseem), küünte murdumine, liighigistamine, alopeetsia ¹⁾ kihelus
	Aeg-ajalt	Öine higistamine, armid
	Harv	Multiformne erüteem ¹⁾ Stevensi-Johnsoni sündroom ¹⁾ angioneurootiline turse ¹⁾ kutaanne vaskuliit ¹⁾ , lihhenoidne nahalööve ¹⁾
	Teadmata	Dermatomüosiidi sümptomite halvenemine ¹⁾
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Lihaskramplikus
	Sage	Lihasspasmid (sealhulgas kreatiinfosfokinaasi tõus veres)
	Aeg-ajalt	Rabdomüolüüs, süsteemne erütematoosne luupus
	Harv	Luupuselaadne sündroom ¹⁾
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Neerupuudulikkus, hematuuria
	Aeg-ajalt	Noktuuria
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt	Erektsioonihäired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*	Väga sage	Süstekoha reaktsioon (sealhulgas süstekoha punetus)
	Sage	Valu rinnus, turse, pürektsia ¹⁾
	Aeg-ajalt	Põletik
Uuringud*	Sage	Koagulatsiooni- ja veritsushäired (sealhulgas aktiveeritud osalise tromboplastiini aja pikenemine), positiivne autoantikehade test (sealhulgas DNA kaksikheeliksi antikeha), laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse tõus veres
Vigastus, mürgistus ja	Sage	Kuulmislangus

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
protseduuri tüsistused		

* lisainformatsioon on toodud lõikudes 4.3, 4.4 ja 4.8

** sealhulgas avatud jätku-uuringud

¹⁾ sealhulgas spontaansed teated

Mädane hidradeniit

Patsientide puhul, kes said mädase hidradeniidi raviks adalimumabi igapäraselt, oli ohutusprofiil vastavuses adalimumabi teadaoleva ohutusprofiiliga.

Uveiit

Patsientide puhul, kes said uveiidi ravi adalimumabiga igal teisel nädalal, oli ohutusprofiil vastavuses adalimumabi teadaoleva ohutusprofiiliga.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Süstekoha reaktsioonid

Kesksetes kontrollitud uuringutes täiskasvanutel ja lastel tekkisid süstekoha reaktsioonid (punetus ja/või sügelus, verejooks, valu või turse) 12,9% adalimumabiga ravi saanud patsientidest, võrreldes 7,2%-ga platseebo või aktiivse võrdlusravimi puhul. Süstekoha reaktsioonide tõttu ei olnud üldjuhul vaja ravi katkestada.

Infektsioonid

Kesksetes kontrollitud uuringutes täiskasvanutel ja lastel oli infektsiooni esinemissagedus adalimumabi patsientidel 1,51 patsiendiaasta kohta ja platseebo ning toimiva kontrollravimiga patsientidel 1,46 patsiendiaasta kohta. Infektsioonid olid põhiliselt nasofarüüngiit, ülemiste hingamisteede infektsioonid ja sinusiit. Enamik patsiente jätkas adalimumabiga ravi pärast infektsiooni taandumist.

Raskete infektsioonide esinemissagedus oli adalimumabi puhul 0,04 patsiendiaasta kohta ja platseebo ning toimiva kontrollravimi puhul 0,03 patsiendiaasta kohta.

Kontrollitud ja avatud adalimumabi uuringutes täiskasvanutel ja lastel on olnud teateid rasketest infektsioonidest (sh harva fataalsed infektsioonid): tuberkuloosijuhud (sh miliaarsed ja ekstrapulmonaarsed infektsioonid) ja invasiivsed oportunistlikud infektsioonid (nt dissemineerunud või ekstrapulmonaalne histoplasmoos, blastomükoos, koktsidioidmükoos, pneumotsüstiit, kandidiaas, aspergilloos ja listerioos). Enamik tuberkuloosijuhte ilmnis esimese kaheksa kuu jooksul pärast ravi alustamist ja need võivad peegeldada latentse haiguse taasägenemisi.

Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed haigused

Pahaloomulisi kasvaja ei leitud 249 lapsel 655,6 patsiendiaasta käigus adalimumabi uuringutes juveniilse idiopaatilise artriidiga (polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit ja entesiidiga seotud artriit) patsientidel. Lisaks ei leitud pahaloomulisi kasvaja 192 lapsel 498,1 patsiendiaasta käigus adalimumabi uuringutes Crohni tõvega lastel. Kroonilise naastulise psoriaasiga lastel läbi viidud adalimumabi uuringus ei esinenud 77 lapsel 80,0 patsiendiaasta jooksul pahaloomulisi kasvaja. Adalimumabi uuringus uveiidiga lastel ei täheldatud pahaloomulisi kasvaja 60 lapsel 58,4 patsiendiaasta jooksul.

Adalimumabi kesksete täiskasvanutel teostatud uuringute kontrollitud osades, kestusega vähemalt 12 nädalat, täheldati mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidi, anküloseeriva spondüliidi, AS radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi, psoriaatilise artriidi, psoriaasi, mädase hidradeniidi, Crohni tõve, haavandilise koliidi ja uveiidiga patsientidel pahaloomulisi kasvaja (v.a lümfoom või

mittemelanoomne nahavähk) sagedusega (95% usaldusvahemik) 6,8 juhtu (4,4; 10,5) 1000 patsiendiaasta kohta 5291 adalimumabi saanud patsiendi hulgas *versus* 6,3 juhtu (3,4; 11,8) 1000 patsiendiaasta kohta 3444 kontrollgrupi patsiendi hulgas (ravi kestuse mediaan oli adalimumabi saanud patsientidel 4,0 kuud ja kontrollgrupis 3,8 kuud). Mittemelanoomsete nahavähkide esinemissagedus (95% usaldusvahemik) oli 8,8 juhtu (6,0; 13,0) 1000 patsiendiaasta kohta adalimumabi saanud patsientidel ja 3,2 juhtu (1,3; 7,6) 1000 patsiendiaasta kohta kontrollgrupi patsientidel. Nendest nahavähkidest täheldati lamerakulisi kartsinoome esinemissagedusega (95% usaldusvahemik) 2,7 juhtu (1,4; 5,4) 1000 patsiendiaasta kohta adalimumabi saanud patsientidel ja 0,6 juhtu (0,1; 4,5) 1000 patsiendiaasta kohta kontrollgrupi patsientidel. Lümfoomide esinemissagedus (95% usaldusvahemik) oli 0,7 juhtu (0,2; 2,7) 1000 patsiendiaasta kohta adalimumabi saanud patsientidel ja 0,6 juhtu (0,1; 4,5) 1000 patsiendiaasta kohta kontrollgrupi patsientidel.

Kui kombineerida kontrollitud osad nendest kliinilistest uuringutest ja käimasolevatest ja lõpetatud avatud jätku-uuringutest, mille keskmiseks kestuseks on ligikaudu 3,3 aastat ja mis hõlmavad 6427 patsienti ning milles ravi kestus ületab 26 439 patsiendiaastat, on pahaloomuliste kasvajate (v.a lümfoomid või mittemelanoomsed nahavähid) esinemissageduseks ligikaudu 8,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta. Mittemelanoomsete nahavähkide esinemissagedus on ligikaudu 9,6 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ja lümfoomide esinemissagedus ligikaudu 1,3 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta.

Peamiselt reumatoidartriidiga patsientidel põhinevate turuletulekujärgsete kogemuste (jaanuarist 2003 detsembrini 2010) põhjal on pahaloomuliste kasvajate esinemissagedus ligikaudu 2,7 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta. Mittemelanoomsete nahavähkide ja lümfoomide esinemissagedused on vastavalt ligikaudu 0,2 ja 0,3 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta (vt lõik 4.4).

Turuletulekujärgselt on adalimumabiga ravitud patsientidel harva teatatud hepatospleenilise T-rakulise lümfoomi esinemisest (vt lõik 4.4).

Autoantikehad

Autoantikehade leidu seerumiproovides uuriti reumatoidartriidi uuringutes I...V mitmel ajahetkel. Nendes uuringutes täheldati 24. nädalal antinukleaarsete antikehade positiivseid tiitreid 11,9% adalimumabi saanud ja 8,1% platseebo- ja kontrollravimit saanud patsientidest, kellel antikehad enne uuringut puudusid. 3441 patsiendist, keda raviti adalimumabiga kõigist reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidi uuringutes, kahe ilmnese esmaselt tekkinud luupusetaolisele sündroomile viitavad kliinilised nähud. Patsiendid paranesid pärast ravi ärajätmist. Ühelgi patsiendil ei tekkinud luupusnefriiti ega kesknärvisüsteemi sümptomeid.

Maksa ja sapiteede reaktsioonid

Adalimumabi kontrollitud III faasi uuringutes reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidiga patsientidel, mille kontrollperioodi kestus oli vahemikus 4...104 nädalat, esines ALAT aktiivsuse tõus ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 3,7% adalimumabiga ja 1,6% kontrollravimiga ravitud patsientidest.

Adalimumabi III faasi kontrollitud uuringutes juveniilse polüartikulaarse idiopaatilise artriidiga 4...17-aastastel patsientidel ja entesiidiga seotud artriidiga 6...17-aastastel patsientidel esines ALAT aktiivsuse tõusu ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 6,1% adalimumabiga ravi saanutest ja 1,3% kontrollrühma patsientidest. ALAT aktiivsuse tõus esines enamasti siis, kui samaaegselt kasutati metotreksaati. Adalimumabi III faasi uuringus juveniilse polüartikulaarse idiopaatilise artriidiga 2 kuni alla 4-aastastel patsientidel ALAT aktiivsuse tõusu ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri ei esinenud.

Adalimumabi kontrollitud III faasi uuringutes Crohni tõve ja haavandilise koliidiga patsientidel, mille kontrollperioodi kestus oli vahemikus 4...52 nädalat, esines ALAT aktiivsuse tõus ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 0,9% adalimumabiga ja 0,9% kontrollravimiga ravitud patsientidest.

Adalimumabi III faasi uuringutes Crohni tõvega lastel, mille käigus hinnati kuni 52 nädala jooksul kehakaalu järgi kohandatud induktsioonravi ning sellele järgnenud kehakaalu järgi kohandatud säilitusannuse kahe režiimi efektiivsust ja ohutust, esines ALAT aktiivsuse tõus ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 2,6% (5/192) patsientidest, kellest 4 said ravi alguses samaaegselt immunosupressante.

Adalimumabi kontrollitud III faasi uuringutes naastulise psoriaasiga patsientidel, mille kontrollperioodi kestus oli vahemikus 12...24 nädalat, esines ALAT aktiivsuse tõus ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 1,8% adalimumabiga ja 1,8% kontrollravimiga ravitud patsientidest.

ALAT aktiivsuse tõusu ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri ei esinenud adalimumabi III faasi uuringus naastulise psoriaasiga lastel.

Adalimumabi kontrollitud kliinilistes uuringutes (algannus 0-nädalal 160 mg ja 2. nädalal 80 mg, järgnevalt 40 mg igal nädalal, alates 4. nädalast) mädase hidradeniidiga patsientidel, kontrollperioodi kestusega 12...16 nädalani, esines ALAT aktiivsuse tõus ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 0,3%-l adalimumabiga ja 0,6%-l kontrollravimiga ravitud patsientidel.

Adalimumabi kontrollitud uuringutes (algannus 80 mg 0-nädalal, millele järgnes 40 mg igal teisel nädalal alates 1. nädalast) uveiidiga täiskasvanud patsientidel kestusega kuni 80 nädalat, kus kokkupuute kestuse mediaan oli 166,5 päeva ja 105,0 päeva vastavalt adalimumabiga ravi saanud ja kontrollrühma patsientidel, tekkis ALAT aktiivsuse suurenemine ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 2,4% adalimumabiga ravitud ja 2,4% kontrollrühma patsientidest.

Kõikide näidustuste korral olid kliinilistes uuringutes tõusnud ALAT aktiivsusega patsiendid asümptomaatilised ning enamikul juhtudel oli tõus mööduv ja taandus ravi jätkamisel. Samas, turuletulekujärgselt on adalimumabi saavatel patsientidel teatatud nii maksapuudulikkusest kui ka vähem rasketest maksafunktsiooni häiretest, mis võivad eelineda maksapuudulikkusele, nt hepatiit, sh autoimmuunhepatiit.

Samaaegne ravi asatiopriini/6-merkaptopuriiniga

Crohni tõve uuringutes täiskasvanutel täheledatakse adalimumabi ja asatiopriini/6-merkaptopuriini kombinatsiooni korral pahaloomuliste ja raskete infektsioonide kõrvaltoimete suuremat esinemissagedust kui ainult adalimumabi kasutamise korral.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes ei täheldatud annust piiravat toksilisust. Suurim uuritud annus on olnud korduvalt veeni manustatud 10 mg/kg, mis on ligikaudu 15-kordne soovitatav annus.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, tuumorinekroosifaktori alfa (TNF-alfa) inhibiitorid, ATC-kood: L04AB04

Kromeya on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

Toimemehhanism

Adalimumab seondub spetsiifiliselt TNF-iga ja neutraliseerib TNF-i bioloogilise funktsiooni, blokeerides selle koostoime p55 ja p75 rakupinna TNF-retseptoritega.

Adalimumab moduleerib ka TNF-i poolt indutseeritud või reguleeritud bioloogilisi reaktsioone, sealhulgas leukotsüütide migratsiooni eest vastutavate adhesioonimolekulide taseme muutusi (ELAM-1, VCAM-1 ja ICAM-1: IC₅₀ = 0,1...0,2 nM).

Farmakodünaamilised toimed

Reumatoidartriidiga patsientidel täheldati pärast ravi adalimumabiga ägeda faasi põletikunäitajate (C-reaktiivne valk (CRV) ja erütrotsüütide settimisea (ESR)) ning seerumi tsütokiinide (IL-6) kiiret langust võrreldes lähteväärtustega. Pärast adalimumabi manustamist vähenes ka kõhre lagunemise eest vastutavat kudede remodelleerumist põhjustavate matriks-metalloproteiinide (MMP-1 ja MMP-3) sisaldus seerumis. Adalimumabiga ravi saanud patsientidel paranesid tavaliselt kroonilise põletiku verenäitajad.

CRV taseme kiiret langust pärast ravi adalimumabiga täheldati ka polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi, Crohni tõve ja haavandilise koliidiga patsientidel. Crohni tõvega patsientidel täheldati põletikumarkereid sisaldavate rakkude hulga vähenemist käärsooles, sh TNFalfa taseme märkimisväärtset langust. Soole limaskestas endoskoopiline uuring on näidanud limaskestas paranemist adalimumabiga ravitud patsientidel.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Juveniilne idiopaatiline artriit (JIA)

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit (pJIA)

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati kahes uuringus (pJIA I ja II) aktiivse polüartikulaarse või polüartikulaarse kuluga juveniilse idiopaatilise artriidiga lastel, kelle puhul JIA alguse tüüp oli varieeruv (kõige sagedamini oli tegemist reumatoidfaktor-negatiivse või -positiivse polüartriidi ja edasiarenenud oligoartriidiga).

pJIA I

Adalimumabi ohutust ja tõhusust hinnati mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas paralleelgruppidega uuringus 171-l polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga lapsel (vanuses 4...17 aastat). Uuringu avatud algusfaasis (*open-label lead in phase*, OL LI) jagati patsiendid kahte gruppi: MTX (metotreksaadiga) ravitavad ja mitte-MTX'ga ravitavad. Mitte-MTX ravigrupi patsiendid kas ei olnud üldse varem saanud MTX ravi või olid lõpetanud ravi metotreksaadiga vähemalt kaks nädalat enne uuringuravimi manustamist. Patsiendid võtsid jätkuvalt MSPVA-sid ja prednisooni stabiilseid annuseid ($\leq 0,2$ mg/kg/ööpäevas või maksimaalselt 10 mg/kg/ööpäevas). OL LI faasis said kõik patsiendid 24 mg/m² kuni maksimaalselt 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal 16 nädala jooksul. Patsientide vanuseline jaotus ning väikseimad, mediaansed ja suurimad saadud annused OL LI faasis on toodud tabelis 7.

Tabel 7
Patsientide vanuseline jaotus ja saadud adalimumabi annused OL LI faasis

Vanusegrupp	Patsientide hulk algpunktis n (%)	Väikseim, mediaanne ja suurim annus
4...7 aastat	31 (18,1)	10, 20 ja 25 mg
8...12 aastat	71 (41,5)	20, 25 ja 40 mg
13...17 aastat	69 (40,4)	25, 40 ja 40 mg

Patsiendid, kellel esines 16. ravinädalal laste ACR 30 ravivastus, olid sobivad randomiseerimiseks topeltpimedasse faasi ning said kas adalimumabi 24 mg/m² kuni maksimaalselt 40 mg või platseebot igal teisel nädalal, järgneva 32 nädala jooksul või kuni haiguse ägenemiseni. Haiguse ägenemise kriteeriumid defineeriti kui laste 6-st ACR põhilisest kriteeriumist ≥ 3 halvenemine algtasemest $\geq 30\%$, ≥ 2 aktiivset liigest ja 6-st kriteeriumist mitte rohkem kui 1 paranemine $> 30\%$. 32 nädala möödumisel või haiguse ägenemisel olid patsiendid sobivad liitumaks avatud jätku-uuringuga.

Tabel 8
PedACR 30 vastused JIA uuringus

Grupp	MTX		Ilma MTX'ta	
Faas				
OL LI 16 nädalat				
Ped ACR 30 vastus (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Efektiivsuse tulemused				
Topeltpime nädal 32	Adalimumab/MTX (n = 38)	Platseebo/MTX (n = 37)	Adalimumab (n = 30)	Platseebo (n = 28)
Haiguse ägenemine 32. nädala lõpuks ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^c
Mediaanaeg haiguse ägenemiseni	> 32 nädalat	20 nädalat	> 32 nädalat	14 nädalat

^a Ped ACR 30/50/70 vastused 48. nädalal on oluliselt suuremad kui platseeboga ravitud patsientidel

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Nende hulgast, kellel ilmnas ravivastus 16. nädalal (n=144), säilisid avatud jätku-uuringus laste ACR 30/50/70/90 vastused kuni kuue aasta jooksul patsientidel, kes said adalimumabi kogu uuringu vältel. Kõik 19 uuritavat, kellest 11 kuulusid ravi algul vanusegruppi 4 kuni 12 aastat ja 8 kuulusid ravi algul vanusegruppi 13 kuni 17 aastat, said ravi 6 aastat või kauem.

Üldiselt olid ravivastused paremad ning väiksemal hulgal patsientidel tekkisid antikehad, kui neid raviti adalimumabi ja MTX kombinatsiooniga võrreldes ainult adalimumabiga. Neid tulemusi arvestades soovitatakse Kromea't kasutada kombinatsioonis MTX'ga või monoteraapiana patsientidel, kellel MTX'i kasutamine ei ole kohane (vt lõik 4.2).

pJIA II

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati avatud mitmekeskeskuselises uuringus 32-l mõõduka kuni raske aktiivse polüartikulaarse JIA diagnoosiga lapsel (vanuses 2 kuni < 4 aastat või 4 aastat ja vanemad, kehakaaluga < 15 kg). Patsientidele manustati adalimumabi annuses 24 mg/m² kehapiina kohta, maksimaalse annusega 20 mg igal teisel nädalal ühekordse subkutaanse süstena vähemalt 24 nädala jooksul. Uuringu ajal kasutas enamik uuritavatest samaaegselt MTX, väike osa patsientidest kasutas kortikosteroide või MSPVA-sid.

Laste ACR30 ravivastused 12. ja 24. nädalal olid kogutud andmete alusel vastavalt 93,5% ja 90,0%. Laste ACR50/70/90 ravivastused 12. ja 24. nädalal olid vastavalt 90,3% / 61,3% / 38,7% ja 83,3% / 73,3% / 36,7%. 24. nädalal ravile allunud (Laste ACR30) patsientidest (n=27 patsienti 30-st) säilis ravivastus kuni nädalani 60 OLE faasis patsientidel, kes said adalimumabi kogu aja jooksul. Kokkuvõttes said 20 uuritavat ravi 60 või enama nädala jooksul.

Entesiidiga seotud artriit

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati mitmekeskeskuselises randomiseeritud topeltpimedas uuringus 46 lapsel (vanuses 6 kuni 17 aastat), kellel oli mõõdukas entesiidiga seotud artriit. Patsiendid

said juhuvaliku alusel 12 nädala jooksul igal teisel nädalal kas adalimumabi annuseid arvestusega 24 mg/m² kehapinna kohta, maksimaalselt kuni 40 mg, või platseebot. Topeltpimedale perioodile järgnes avatud periood, mille jooksul patsientidele manustati veel kuni 192 nädala jooksul adalimumabi igal teisel nädalal subkutaanselt annuses 24 mg/m² kehapinna kohta, maksimaalselt kuni 40 mg. Esmaseks tulemusnäitajaks oli aktiivse artriidi nähtudega (paistetud, mille põhjuseks ei olnud liigese deformatsioon ega liigesed, mille liikuvus on piiratud pluss valu ja/või hellus) liigeste arvu protsentuaalne muutus 12. nädalal võrreldes algtasemega. Adalimumabi rühmas oli keskmine protsentuaalne vähenemine -62,6% (protsentuaalse muutuse mediaanväärtus -88,9%) ja platseeborühmas -11,6% (protsentuaalse muutuse mediaanväärtus -50,0%). Ägeda artriidiga liigeste arvu vähenemine jäi püsima ka avatud faasi jooksul kuni 156. nädalani 26-l uuringus jätkanud adalimumabi rühma patsiendil 31-st (84%). Suuremal osal patsientidest esines, küll mitte statistiliselt olulisel määral, kliiniline paranemine teiste tulemusnäitajate osas, nagu entesiidikollete arv, valulike liigeste arv, paistes liigeste arv, laste ACR 50 vastus ja laste ACR 70 vastus.

Reumatoidartriit täiskasvanutel

Reumatoidartriidi kliinilistes uuringutes on adalimumabi uuritud enam kui 3000 patsiendil. Adalimumabi efektiivsust ja ohutust uuriti viies randomiseeritud topeltpimedas hästikontrollitud uuringus. Mõnedel patsientidel oli ravi kestus kuni 120 kuud.

RA uuringus I osales 271 mõõduka või raske aktiivse reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 aastat, kes polnud allunud ravile vähemalt ühe haigust modifitseeriva antireumaatilise ravimiga ja kellel metotreksaadi iganädalaste annuste 12,5...25 mg (10 mg metotreksaadi talumatuse korral) toime oli olnud ebapiisav ja kelle iganädalane metotreksaadi annus olid muutumatu (10...25 mg). Uuringu käigus manustati 20, 40 või 80 mg adalimumabi või platseebot igal teisel nädalal 24 nädala jooksul.

RA uuringus II osales 544 mõõduka või raske aktiivse reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 aastat, kes polnud allunud ravile vähemalt ühe haigust modifitseeriva antireumaatilise ravimiga. Igal teisel nädalal manustati naha alla 20 või 40 mg adalimumabi, platseebot manustati vahepealsetel nädalatel või igal nädalal 26 nädala jooksul; platseebot manustati kord nädalas sama kaua. Teiste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimite kasutamine ei olnud lubatud.

RA uuringus III osales 619 mõõduka või raske aktiivse reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 aastat ja kellel metotreksaadi annuste 12,5...25 mg ravivastus oli olnud ebapiisav või kellel oli talumatus 10 mg metotreksaadi üks kord nädalas manustatava annuse suhtes. Selles uuringus oli kolm gruppi. Esimene sai platseebot kord nädalas 52 nädala jooksul. Teine sai 20 mg adalimumabi igal nädalal 52 nädala jooksul. Kolmas grupp sai 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal koos platseebot manustamisega vahepealsetel nädalatel. Pärast esimese 52 nädala läbimist lülitati 457 patsienti avatud jätku-uuringusse, kus manustati 40 mg adalimumabi/metotreksaati igal teisel nädalal kuni 10 aasta jooksul.

RA uuringus IV hinnati peamiselt ohutust 636 mõõduka või raske aktiivse reumatoidartriidiga patsiendil vanuses ≥ 18 aastat. Patsiendid võisid olla mitte saanud eelnevat ravi haigust modifitseeriva antireumaatilise ravimiga või jätkata eelnevalt saadud ravi eeldusel, et ravi oli muutumatult kestnud vähemalt 28 päeva. Need ravivõimalused on metotreksaat, leflunomiid, hüdroksüklorokviin, sulfasalasiin ja/või kullasoolad. Patsiendid randomiseeriti saama 40 mg adalimumabi või platseebot igal teisel nädalal 24 nädala jooksul.

RA uuringus V uuriti 799 täiskasvanud patsienti, kellele ei olnud eelnevalt metotreksaati manustatud ning kellel esines mõõdukas kuni raske aktiivne varajane reumatoidartriit (keskmine haiguse kestus vähem kui 9 kuud). Selles uuringus hinnati 104 nädala jooksul adalimumabi (manustatuna annuses 40 mg igal teisel nädalal) ja metotreksaadi kombinatsioonravi, adalimumabi monoterapia (manustatuna annuses 40 mg igal teisel nädalal) ning metotreksaadi monoterapia efektiivsust nähtude ja sümptomite vähenemises ning liigesekahjustuse progresseerumise määras reumatoidartriidi korral. Pärast esimese 104 nädala täitumist kaasati 497 patsienti avatud jätku-faasi, kus adalimumabi manustati annuses 40 mg igal teisel nädalal kuni 10 aasta jooksul.

RA uuringute I, II ja III esmane tulemusnäitaja ja RA uuringu IV teisene tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kes saavutasid ACR 20 vastuse 24. või 26. nädalal. RA uuringus V oli esmaseks tulemusnäitajaks patsientide protsent, kes saavutasid ACR 50 vastuse 52. nädalal. RA uuringutes III ja V oli täiendavaks esmaseks tulemusnäitajaks haiguse progresseerumise aeglustumine (röntgenleiu põhjal). RA uuringus III oli esmane tulemusnäitaja ka muutus elukvaliteedis.

ACR vastus

ACR 20, 50 ja 70 vastuse saavutanud adalimumabiga ravitud patsientide protsent oli ühtiv RA uuringutes I, II ja III. Tabelis 9 on esitatud 40 mg igal teisel nädalal manustamise tulemused.

Tabel 9
ACR vastused platseebokontrolliga uuringutes
(patsientide protsent)

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

^a RA uuring I 24. nädalal, RA uuring II 26. nädalal ja RA uuring III 24. ja 52. nädalal

^b 40 mg adalimumabi manustamine igal teisel nädalal

^c MTX = metotreksaat

^{**}p < 0,01, adalimumab *versus* platseebo

RA uuringutes I...IV olid 24. või 26. nädalal paranenud kõik ACR vastuse üksikkomponendid (valulike ja turses liigeste arv, arsti ja patsiendi hinnang haiguse aktiivsusele ja valule, puude indeksi (HAQ) skoor ja CRV (mg/dl) väärtused) platseeboga võrreldes. RA uuringus III jäid paranenud näitajad püsima 52 nädala kestel.

RA uuringu III avaldajätku-uuringus säilitas enamus ACR vastusega patsientidest ravivastuse ravi jätkamisel kuni 10 aasta jooksul. 114 patsienti 207-st, kes randomiseeriti saama adalimumabi 40 mg annust igal teisel nädalal, jätkasid annusega 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal 5 aasta jooksul. Nendest 86 patsiendil (75,4%) oli ACR 20 vastus, 72 patsiendil (63,2%) oli ACR 50 vastus ja 41 patsiendil (36%) oli ACR 70 vastus. 81 patsienti 207-st jätkasid annusega 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal 10 aasta jooksul. Nendest 64 patsiendil (79,0%) oli ACR 20 vastus, 56 patsiendil (69,1%) oli ACR 50 vastus ja 43 patsiendil (53,1%) oli ACR 70 vastus.

RA uuringus IV oli adalimumabi ja tavaravi saanud patsientide ACR 20 vastus statistiliselt oluliselt parem kui patsientidel, kes said platseebot koos tavaraviga (p < 0,001).

RA uuringutes I...IV saavutasid adalimumabiga ravitud patsiendid platseeboga võrreldes statistiliselt olulised ACR 20 ja 50 vastused juba 1...2 nädalat pärast ravi alustamist.

RA uuringus V, mis viidi läbi varajase reumatoidartriidiga patsientidel, kellele ei olnud eelnevalt metotreksaati manustatud, saavutati adalimumabi ja metotreksaadi kombinatsioonraviga kiiremini märkimisväärselt suuremad ACR vastused kui metotreksaadi monoteeraapia ja adalimumabi monoteeraapia korral 52. nädalal ning saavutatud vastused püsisid stabiilsetena 104. nädalani (vt tabel 10).

Tabel 10
ACR vastused RA uuringus V
(protsent patsientidest)

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

^a p-väärtus on leitud pärast metotreksaadi monoterapia ja adalimumab/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U testi.

^b p-väärtus on leitud pärast adalimumabi monoterapia ja adalimumab/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U testi.

^c p-väärtus on leitud pärast adalimumabi monoterapia ja metotreksaadi monoterapia tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U testi.

RA uuringu V avatud jätku-uuringus säilisid ACR ravivastuse määrad ravi jätkamisel kuni 10 aasta jooksul. 542 patsiendist, kes randomiseeriti saama adalimumabi annuses 40 mg igal teisel nädalal, jätkasid 170 patsienti ravi adalimumabiga annuses 40 mg igal teisel nädalal 10 aasta jooksul. Nendest 154 patsiendil (90,6%) oli ACR 20 ravivastus, 127 patsiendil (74,7%) ACR 50 ravivastus ja 102 patsiendil (60,0%) ACR 70 ravivastus.

52. nädalaks saavutasid kliinilise remissiooni (DAS28 (CRP) < 2,6) 42,9% patsientidest, kes said adalimumab/metotreksaadi kombinatsioonravi, võrrelduna 20,6% patsientidest, kes said monoterapiana metotreksaati ning 23,4% patsientidest, kes said adalimumabi monoterapiat. Adalimumab/metotreksaadi kombinatsioonravi oli nii kliiniliste kui statistiliste näitajate poolest üle metotreksaadi ($p < 0,001$) ja adalimumabi monoterapiast ($p < 0,001$), saavutades madala haiguse taseme patsientidel, kellel oli hiljuti diagnoositud mõõdukas kuni raske reumatoidartriit. Vastus kahele monoterapiavormile oli sarnane ($p = 0,447$).

342 patsiendist, kes esialgu randomiseeriti saama adalimumabi monoterapiat või adalimumab/metotreksaadi kombinatsioonravi ja kes liitusid avatud jätku-uuringuga, said 171 patsienti ravi adalimumabiga 10 aasta jooksul. Nendest 109 patsienti (63,7%) olid 10 aasta möödudes remissioonis.

Radiograafiline vastus

RA uuringus III, kus adalimumabiga ravitud patsientidel oli keskmine reumatoidartriidi kestus ligikaudu 11 aastat, hinnati struktuurilist liigesekahjustust radiograafiliselt ja väljendati muutusena Modifitseeritud Sharp koguskooris (*modified Total Sharp Score*) ja tema komponentides, erosiooni astmes (*erosion score*) ja liigesepilu kitsenemise skooris (*joint space narrowing score*). Adalimumab/metotreksaadi patsientidel täheldati 6. ja 12. ravikuul märkimisväärselt vähem radiograafilist progressiooni kui patsientidel, kes said ainult metotreksaati (vt tabel 11).

RA uuringu III avatud lisauuringus säilitatakse liigesekahjustuse progressiooni vähenenud määr grupil patsientidel 8 ja 10 aasta jooksul. 81 patsienti 207-st, keda raviti 40 mg adalimumabiga igal teisel nädalal, hinnati radiograafiliselt 8. aastal. Nendest 48 patsiendil ei täheldatud liigesekahjustuse progressiooni, mis on määratud muutusega modifitseeritud Sharp koguskooris 0,5 või vähem võrreldes algväärtusega. 79 patsienti 207-st, keda raviti 40 mg adalimumabiga igal teisel nädalal, hinnati

radiograafiliselt 10. aastal. Nendest 40 patsiendil ei täheldatud liigesekahjustuse progressiooni, mis on määratud kui muutus modifitseeritud Sharp koguskooris 0,5 või vähem võrreldes algväärtusega.

Tabel 11
Keskised radiograafilised muutused 12 kuu jooksul RA uuringus III

	Platseebo/ MTX ^a	Adalimumab/MTX 40 mg igal teisel nädalal	Platseebo/MTX- adalimumab/MTX (95% usaldusvahemik ^b)	p-väärtus
Sharp koguskoor	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Erosiooni aste	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
JSN ^d skoor	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^ametotreksaat

^b95% metotreksaadi ja adalimumabi tulemuste muutuse erinevuste usaldusvahemik

^cpõhineb astaktekstil

^dliigesepilu kitsenemine

RA uuringus V hinnati strukturealset liigesekahjustust radiograafiliselt ja väljendati muutusena modifitseeritud Sharp koguskooris (vt tabel 12).

Tabel 12
Keskised radiograafilised muutused 52. nädalal RA uuringus V

	MTX n=257 (95% usaldusvahemik)	Adalimumab n=274 (95% usaldusvahemik)	Adalimumab/M TX n=268 (95% usaldusvahemik)	p- väärtus ^a	p- väärtus ^b	p- väärtus ^c
Sharp koguskoor	5,7 (4,2...7,3)	3,0 (1,7...4,3)	1,3 (0,5...2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Erosiooni aste	3,7 (2,7...4,7)	1,7 (1,0...2,4)	0,8 (0,4...1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN skoor	2,0 (1,2...2,8)	1,3 (0,5...2,1)	0,5 (0...1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a p-väärtus on leitud pärast metotreksaadi monoterapiat ja adalimumab/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U testi.

^b p-väärtus on leitud pärast adalimumabi monoterapiat ja adalimumab/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U testi.

^c p-väärtus on leitud pärast adalimumabi monoterapiat ja metotreksaadi monoterapiat tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U testi.

Pärast 52 nädalat ja 104 nädalat kestnud ravi oli haiguse progressioonita (muutus algväärtusest modifitseeritud Sharp koguskooris $\leq 0,5$) patsientide protsent märkimisväärselt suurem adalimumab/metotreksaadi kombinatsioonravi saanud patsientide hulgas (vastavalt 63,8% ja 61,2%), võrrelduna metotreksaadi monoterapiat saanutega (vastavalt 37,4% ja 33,5%, $p < 0,001$) ning adalimumabi monoterapiat saanud patsientidega (vastavalt 50,7%, $p < 0,002$ ja 44,5%, $p < 0,001$).

RA uuringu V avatud jätku-uuringus oli modifitseeritud Sharp koguskoori keskmine muutus algväärtusest 10. aastal vastavalt 10,8; 9,2 ja 3,9 patsientidel, kes randomiseeriti esialgu saama metotreksaadi monoterapiat, adalimumabi monoterapiat ja adalimumab/metotreksaadi kombinatsioonravi. Radiograafilise progressioonita patsientide osakaal oli vastavalt 31,3%; 23,7% ja 36,7%.

Elukvaliteet ja füüsiline funktsioon

Neljas algupärase, adekvaatses ja kontrollitud uuringus kasutati tervisega seotud elukvaliteedi ja füüsilise funktsiooni hindamiseks tervise hindamise küsimustiku (*Health Assessment Questionnaire* –

HAQ) puude indeksit, mis oli RA uuringu III 52. nädala eelnevalt määratletud esmane tulemusnäitaja. Kõik adalimumabi annused/skeemid kõigis neljas uuringus näitasid platseeboga võrreldes HAQ puude indeksi statistiliselt oluliselt suuremat paranemist lähteväärtusest 6. kuuni ning RA uuringus III täheldati sama 52. nädalal. Tervise lühiküsimustiku (*Short Form Health Survey*, SF 36) tulemused toetavad neid leide adalimumabi kõigi annuste/skeemide puhul kõigis neljas uuringus koos statistiliselt olulise füüsilise komponendi koondskoori (*physical component summary* (PCS) scores) ning statistiliselt oluliste valu ja vitaalsuse skooridega igal teisel nädalal manustatud 40 mg annuse puhul. Väsimuse statistiliselt olulist vähenemist, mida mõõdeti kroonilise haiguse ravi funktsionaalse hinnangu (*functional assessment of chronic illness therapy*, FACIT) skoori põhjal, täheldati kõigis kolmes uuringus, kus seda hinnati (RA uuringud I, III ja IV).

RA uuringus III enamus uuritavatest, kes saavutasid füüsilise funktsiooni paranemise ja jätkasid ravi, säilitasid paranemise avatud ravi 520 nädala (120 kuu) kestel. Elukvaliteedi paranemist mõõdeti kuni 156. nädalani (36 kuud) ja paranemine püsis selle aja jooksul.

RA uuring V näitas HAQ puude indeksi ja SF 36 füüsilise osa oluliselt suuremat paranemist ($p < 0,001$) adalimumab/metotreksaadi kombinatsioonravi korral, võrrelduna metotreksaadi monoterapiaga ja adalimumabi monoterapiaga. Mõlemal juhul mõõdeti vastavaid näitajaid 52. nädalal ning need säilisid 104. nädalani. Avatud jätku-uuringu lõpetanud 250 patsiendi seas püsis füüsilise funktsiooni paranemine 10 raviaasta jooksul.

Naastuline psoriaas lastel

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas kontrollitud uuringus 114-l vähemalt 4-aastasel lapsel, kellel oli raske krooniline naastuline psoriaas (defineeritud kui PGA (*Physician's Global Assessment*, arsti üldhinnang) ≥ 4 või BSA (*Body Surface Area*, kehapindala) haaratus $> 20\%$ või BSA haaratus $> 10\%$, kui lesioonid on väga paksud või PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*, psoriaasi ulatuse ja raskuse indeks) ≥ 20 või ≥ 10 koos näo, suguelundite või käte/jalgade kliiniliselt olulise haaratusega) ja kellel ei saavutatud piisavat ravivastust paikse raviga ja päikese- või valgusteraapiaga.

Patsientidele manustati adalimumabi annuse 0,8 mg/kg igal teisel nädalal (kuni 40 mg), 0,4 mg/kg igal teisel nädalal (kuni 20 mg) või metotreksaati 0,1...0,4 mg/kg üks kord nädalas (kuni 25 mg). 16. nädalal oli positiivne ravivastus (nt PASI 75) sagedasem nende patsientide seas, kes randomiseeriti 0,8 mg/kg adalimumabi rühma, võrreldes nendega, kes randomiseeriti saama 0,4 mg/kg igal teisel nädalal või MTX (metotreksaati).

Tabel 13. Naastuline psoriaas lastel: efektiivsustulemused 16. nädalal

	MTX ^a N = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg igal teisel nädalal N = 38
PASI 75 ^b	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: puhas/minimaalne ^c	15 (40,5%)	23 (60,5%)

^a MTX = metotreksaat

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

^c $P = 0,083$, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX

Patsientidel, kes saavutasid PASI 75 ja PGA „puhas“ või „minimaalne“, jäeti ravi ära kuni 36 nädalaks ning jälgiti kontrolli kadumist haiguse üle (st PGA halvenemine vähemalt 2 astme võrra). Seejärel alustati taas ravi adalimumabiga 0,8 mg/kg igal teisel nädalal, mis kestis veel 16 nädalat ja leiti, et ravivastuse määrad olid korduva ravi ajal samasugused nagu eelnenud topeltpimedas perioodis: PASI 75 ravivastus 78,9%-l (15 uuritava 19-st) ja PGA „puhas“ või „minimaalne“ 52,6%-l (10 uuritava 19-st).

PASI 75 ja PGA „puhas“ või „minimaalne“ ravivastused säilisid uuringu avatud faasis veel 52 nädala jooksul ilma uute ohutuslaste leidudeta.

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust uuriti kroonilise naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsientidel (BSA haaratus $\geq 10\%$ ja PASI ≥ 12 või ≥ 10), kes randomiseeritud topeltpimedates uuringutes määrati kas süsteemse ravi või valgusravi rühma. 73% patsientidest, kes osalesid psoriaasi uuringutes I või II, olid eelnevalt saanud süsteemset ravi või valgusravi. Adalimumabi efektiivsust ja ohutust uuriti ka täiskasvanud patsientidel, kes põdesid mõõdukat kuni rasket kroonilist naastulist psoriaasi koos kaasuva käte ja/või jalgade psoriaasiga, ning kes olid süsteemse ravi kandidaadid randomiseeritud topeltpimedas uuringus (Psoriaasi uuring III).

Psoriaasi uuringus I (REVEAL) hinnati 1212 patsiendi seisundit kolme ravitsükli ajal. A-tsükli jooksul manustati patsientidele kas platseebo või adalimumabi algannuses 80 mg ja seejärel, alustades üks nädal pärast algannuse manustamist, 40 mg igal teisel nädalal. Pärast 16-nädalast ravi jätkasid patsiendid, kellel oli saavutatud vähemalt PASI 75 ravivastus (PASI skoori paranemine vähemalt 75% võrreldes ravieelsega), B-tsükliks ning neile manustati avatud uuringufaasis 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal. Patsiendid, kellel 33. nädalal püsis ravivastuse määr PASI ≥ 75 ja kes algselt olid A-tsükli jooksul juhuvaliku alusel saanud ravi toimeainega, randomiseeriti taas ning neile manustati C-tsükli jooksul kas 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal või platseebo 19 nädala jooksul. Kõigi ravirühmade läbiv keskmine ravieelne PASI skoor oli 18,9 ja ravieelne arsti üldhinnang (*Physician's Global Assessment*, PGA) skoor oli „mõõdukas“ (53% patsientidest) kuni „raske“ (41%) või „väga raske“ (6%).

Psoriaasi uuringus II (CHAMPION) võrreldi adalimumabi efektiivsust ja ohutust metotreksaadi ja platseeboga 271 patsiendil. Patsiendid said 16 nädala jooksul raviks kas platseebo, MTX algannuse 7,5 mg ja seejärel suurendatud annuseid kuni 12. nädalani, maksimaalse annusega 25 mg või adalimumabi algannuses 80 mg, seejärel 40 mg igal teisel nädalal (alustades üks nädal pärast algannuse manustamist). Puuduvad võrdlusandmed 16 nädalat ületava adalimumabi ja MTX ravi kohta. MTX saanud patsientidel, kes saavutasid 8. ja/või 12. ravinädalal ravivastuse PASI ≥ 50 , ravimi annuseid enam edaspidi ei suurendatud. Kõigis ravirühmades oli keskmine ravieelne PASI skoor 19,7 ja ravieelne PGA skoor oli „kerge“ (< 1%), „mõõdukas“ (48%), „raske“ (46%) kuni „väga raske“ (6%).

Kõigis II faasi ja III faasi psoriaasi uuringutes osalenud patsiendid kvalifitseerusid avatud jätku-uuringusse, milles adalimumabi manustati veel vähemalt 108 nädala jooksul.

Psoriaasi uuringutes I ja II oli esmaseks tulemusnäitajaks patsientide osakaal, kes saavutasid 16. nädalal ravivastuse PASI 75 ravieelsega võrreldes (vt tabelid 14 ja 15).

Tabel 14
Psoriaasi uuring I (REVEAL) – efektiivsustulemused 16. nädalal

	Platseebo N = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg igal teisel nädalal N = 814 n (%)
$\geq$PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: puhas/minimaalne	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a Patsientide protsentuaalne osakaal, kes saavutasid ravivastuse PASI 75, on arvestatud kui kaalutletud keskmine

^b $p < 0,001$, adalimumab vs. platseebo

Tabel 15
Psoriaasi uuring II (CHAMPION) – efektiivsustulemused 16. nädalal

	Platseebo N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg igal teisel nädalal N = 108 n (%)
≥PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
PGA: puhas/minimaalne	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}

^a p < 0,001 adalimumab vs. platseebo

^b p < 0,001 adalimumab vs. metotreksaat

^c p < 0,01 adalimumab vs. platseebo

^d p < 0,05 adalimumab vs. metotreksaat

„Piisava ravivastuse kadumine“ (PASI skoor pärast 33. nädalat ja edaspidi või enne 52. nädalat põhjustas ravivastuse PASI < 50 võrreldes ravieelsega, PASI skoori suurenemisega minimaalselt 6 punkti võrra võrreldes 33. nädalaga) esines 28% patsientidest psoriaasi uuringus I, kellel oli ravivastus PASI 75 ja kes 33. nädalal randomiseeriti taas platseeborühma võrreldes 5%-l adalimumabiga ravi jätkanutest, p<0,001. Kõigist patsientidest, kellel pärast platseebole rerandomiseerimist kadus piisav ravivastus ja kes seejärel kaasati avatud jätku-uuringusse, saavutasid PASI 75 ravivastuse 12 ja 24 nädalat pärast korduva ravi alustamist vastavalt 38% (25/66) ja 55% (36/66).

233 patsienti, kellel oli PASI 75 ravivastus 16. nädalal ja 33. nädalal, said psoriaasi uuringus I pidevat ravi adalimumabiga 52 nädala jooksul ning jätkasid adalimumabi kasutamist avatud jätku-uuringus. Pärast 108-nädalast täiendavat ravi avatud uuringus (kokku 160 nädalat) olid PASI 75 ja PGA „puhas“ või „minimaalne“ ravivastuste määrad neil patsientidel vastavalt 74,7% ja 59,0%. Analüüsis, milles kõiki patsiente, kes langesid uuringust välja kõrvaltoimete või toime puudumise tõttu või kelle annus suurenes, käsitleti kui puuduva ravivastusega uuritavaid, olid nende patsientide ravivastuse määrad PASI 75 ja PGA „puhas“ või „minimaalne“ pärast 108 lisanädalat kestnud ravi avatud jätku-uuringus (kokku 160 nädalat) vastavalt 69,6% ja 55,7%.

Kokku 347 stabiilse ravivastusega patsienti osalesid ravikatkestuse ja uuesti alustamise hindamises avatud jätku-uuringus. Ravivabal perioodil psoriaasi sümptomid taastusid aja jooksul, aja mediaan retsidiivi tekkeni oli ligikaudu 5 kuud (langus PGA tasemele „mõõdukas“ või halvem). Ühelgi patsiendil ei esinenud ravivabal perioodil paranemist. 76,5%-l (218/285) kõigist patsientidest, kellel alustati ravi uuesti, oli 16-nädalase korduvravi järgselt ravivastus PGA „puhas“ või „minimaalne“ sõltumata sellest, kas neil ravivabal perioodil esines haiguse retsidiiv või mitte (vastavalt 69,1% [123/178] ja 88,8% [95/107] patsientidest, kellel ravivaba tsükli ajal esines/ei esinenud haigusretsidiiv). Korduvravi perioodil oli ravimi ohutusprofiil samasugune nagu enne ravikatkestust.

Võrreldes platseeboga (uuringud I ja II) ja MTX-ga (uuring II) täheldati ravieelse dermatoloogilise elukvaliteedi indeksi (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI) olulist paranemist 16. nädalal. Uuringus I olid ka füüsilise ja vaimse komponendi summeeritud tulemuste SF-36 paranemised platseeboga võrreldes märkimisväärsed.

Avatud jätku-uuringus, mille käigus suurendati patsientide annust 40 mg-lt igal teisel nädalal 40 mg-ni igal nädalal, kuna nende PASI ravivastus jäi alla 50%, saavutas PASI 75 ravivastuse 12. ja 24. ravinädalal vastavalt 26,4% (92/349) ja 37,8% (132/349) patsientidest.

Psoriaasi uuring III (REACH) võrdles adalimumabi efektiivsust ja ohutust platseeboga 72-l patsiendil, kes põdesid mõõdukat kuni rasket kroonilist naastulist psoriaasi koos kaasuva käte ja/või jalgade psoriaasiga. Patsiendid said algannuse 80 mg adalimumabi ja järgnevalt 40 mg igal teisel nädalal (alates järgmisest nädalast pärast algannuse manustamist) või platseebot 16 nädala jooksul. 16. nädalal saavutas statistiliselt oluliselt suurem hulk adalimumabi saanud patsiente käte ja/või jalgade jaoks

PGA taseme „puhas“ või „peaaegu puhas“, võrreldes platseeboga (vastavalt 30,6% versus 4,3% [P = 0,014]).

Psoriaasi uuringus IV võrreldi adalimumabi efektiivsust ja ohutust platseeboga 217-l mõõduka kuni raske küünte psoriaasiga täiskasvanud patsiendil. Patsiendid said algannusena 80 mg adalimumabi, millele järgnes 40 mg igal teisel nädalal (alustades üks nädal pärast algannuse manustamist) või platseebo 26 nädala jooksul, millele omakorda järgnes avatud ravi adalimumabiga veel 26 nädala jooksul. Küünte psoriaasi hindamiste hulka kuulusid modifitseeritud küünte psoriaasi raskuse indeks (*Modified Nail Psoriasis Severity Index*, mNAPSI), arsti üldhinnang sõrmeküünte psoriaasile (*Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis*, PGA-F) ja küünte psoriaasi raskuse indeks (*Nail Psoriasis Severity Index*, NAPSI) (vt tabel 16). Adalimumabiga näidati ravi efektiivsust küünte psoriaasiga patsientidel, kelle nahk oli haigusest haaratud erineval määral (BSA $\geq 10\%$ [60%-l patsientidest] ning BSA $< 10\%$ ja $\geq 5\%$ [40%-l patsientidest]).

Tabel 16
Psoriaasi uuringu IV efektiivsuse tulemused 16., 26. ja 52. nädalal

Tulemusnäitaja	Nädal 16 platseebokontrolliga		Nädal 26 platseebokontrolliga		Nädal 52 avatud
	Platseebo N=108	Adalimumab 40 mg igal teisel nädalal N=109	Platseebo N=108	Adalimumab 40 mg igal teisel nädalal N=109	Adalimumab 40 mg igal teisel nädalal N=80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F puhas/minimaalne ja paranemine ≥ 2 raskusastme võrra (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Sõrmeküünte summaarse NAPSI (%) protsentuaalne muutus	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a p<0,001, adalimumab vs. platseebo

Adalimumabiga ravitud patsientidel ilmnes DLQI statistiliselt oluline paranemine 26. nädalal võrreldes platseeboga.

Crohni tõbi lastel

Adalimumabi uuriti mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas kliinilises uuringus, mis oli kavandatud selleks, et hinnata induktsioon- ja säilitusravi ohutust ja efektiivsust kehamassist sõltuvates annustes (< 40 kg või ≥ 40 kg) 192-l lapsel vanusevahemikus 6 kuni 17 (kaasa arvatud) aastat, kellel oli mõõdukas kuni raske Crohni tõbi (CD), mis on määratud kui laste Crohni tõve aktiivsuse indeksi (*Paediatric Crohn's Disease Activity Index*, PCDAI) tulemus > 30 . Uuritavad pidid olema mitte allunud Crohni tõve konventsionaalsele ravile (sh kortikosteroid ja/või immunomodulaator). Uuritavad võisid olla ka eelnevalt kaotanud ravivastuse või kes ei talunud infliksimabi.

Kõik uuritavad said avatud induktsioonravi annuses, mis põhines nende ravi alguse kehamassil: 160 mg 0-nädalal ja 80 mg 2. nädalal uuritavatel kehamassiga ≥ 40 kg, ja vastavalt 80 mg ja 40 mg uuritavatel kehamassiga < 40 kg.

4. nädalal randomiseeriti uuritavad 1:1 vahekorras saama ravi vastavalt nende kehamassile kas madala annuse või standardannuse säilitusskeemi järgi nagu on toodud tabelis 17.

Tabel 17
Säilitusskeem

Patsiendi kehamass		Madal annus
< 40 kg		10 mg igal teisel nädalal
≥ 40 kg		20 mg igal teisel nädalal

Efektiivsuse tulemused

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli kliiniline paranemine 26. nädalal, mis oli määratud kui PCDAI skoor ≤ 10 .

Kliinilise paranemise ja kliinilise ravivastuse (määratud kui PCDAI skoori vähenemine vähemalt 15 punkti võrra võrreldes algväärtusega) määrad on toodud tabelis 18. Kortikosteroidide või immunomodulaatorite katkestamise määrad on toodud tabelis 18.

Tabel 18
Laste CD uuring
PCDAI kliiniline paranemine ja ravivastus

	Standardannus 40/20 mg igal teisel nädalal N = 93	Madal annus 20/10 mg igal teisel nädalal N = 95	p-väärtus*
26. nädal			
Kliiniline paranemine	38,7%	28,4%	0,075
Kliiniline ravivastus	59,1%	48,4%	0,073
52. nädal			
Kliiniline paranemine	33,3%	23,2%	0,100
Kliiniline ravivastus	41,9%	28,4%	0,038

* p-väärtus võrdluses standardannus *versus* madal annus.

Tabel 19
Laste CD uuring
Kortikosteroidide või immunomodulaatorite katkestamine ja fistulite paranemine

	Standardannus 40/20 mg igal teisel nädalal	Madal annus 20/10 mg igal teisel nädalal	p-väärtus¹
Kortikosteroidide katkestamine	N= 33	N=38	
26. nädal	84,8%	65,8%	0,066
52. nädal	69,7%	60,5%	0,420
Immunomodulaatorite katkestamine²	N=60	N=57	
52. nädal	30,0%	29,8%	0,983
Fistulite paranemine³	N=15	N=21	
26. nädal	46,7%	38,1%	0,608
52. nädal	40,0%	23,8%	0,303

¹ p-väärtus võrdluses standardannus *versus* madal annus.

² Immunosuppressantravi võib katkestada ainult 26. nädalal või hiljem uuringu läbiviija äranägemisel kui uuritav vastab kliinilise ravivastuse kriteeriumitele

³ Määratud kui kõigi fistulite sulgumine, mis ravi alguses lekkisid, vähemalt kahel järjestikusel ravi alguse järgsel visiidil

Statistiliselt olulist kehamassi indeksi ja kasvu kiiruse suurenemist (paranemist) ravi algusest 26. ja 52. nädalani täheldati mõlemas ravigrupis.

Statistiliselt ja kliiniliselt olulist paranemist võrreldes ravi algusega täheldati mõlemas ravigrupis ka elukvaliteedi parameetrite osas (sh IMPACT III).

Sada patsienti (n=100) laste CD uuringust jätkas osalemist avatud pikaajalises jätku-uuringus. Pärast 5 aastat kestnud ravi adalimumabiga oli 74,0% (37/50) 50-st uuringus jätkavast patsiendist endiselt kliinilises remissioonis ja 92,0%-l (46/50) patsientidest püsis kliiniline ravivastus PCDAI skoori põhjal.

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati rohkem kui 1500-l mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõvega patsiendil (Crohni tõve aktiivsuse indeks (*Crohn's Disease Activity Index* - CDAI) ≥ 220 ja ≤ 450) randomiseeritud topeltpimedates platseebokontrolliga uuringutes. Samaaegne aminosalitsülaatide, kortikosteroidide ja/või immunomoduleerivate ainete stabiilsete annuste kasutamine oli lubatud ja 80% patsientidest jätkas vähemalt ühe sellise ravimi võtmist.

Kliinilise paranemise algust (defineeritud kui CDAI < 150) hinnati kahes uuringus, CD uuring I (CLASSIC 1) ja CD uuring II (GAIN). CD uuringus I randomiseeriti 299 TNF-antagoniste varem mitte saanud patsiendid ühte neljast ravigrupist; platseebo 0- ja 2. nädalal, 160 mg adalimumabi 0-nädalal ja 80 mg 2. nädalal, 80 mg 0-nädalal ja 40 mg 2. nädalal ning 40 mg 0-nädalal ja 20 mg 2. nädalal. CD uuringus II randomiseeriti 325 patsienti, kellel oli ravivastus kadunud või kes ei talunud infliksimabi; manustati kas 160 mg adalimumabi 0-nädalal ja 80 mg 2. nädalal või platseebot 0- ja 2. nädalal. Esmase ravivastuseta patsiendid arvati uuringutest välja ja seetõttu neid patsiente edasi ei hinnatud.

Kliinilise paranemise püsimist hinnati CD uuringus III (CHARM). CD uuringus III said 854 patsienti avatud ravi käigus 80 mg 0-nädalal ja 40 mg 2. nädalal. 4. nädalal randomiseeriti patsiendid saama kas 40 mg igal teisel nädalal, 40 mg igal nädalal või platseebot kogu 56 nädalat kestva uuringu jooksul. Kliinilise vastusega (vähenemine CDAI ≥ 70) patsiendid stratifitseeriti 4. nädalal ja analüüsiti eraldi nendest, kellel 4. nädalaks kliinilist vastust ei olnud. Kortikosteroidi annust lubati järk-järgult vähendada pärast 8. nädalat.

CD uuringus I ja CD uuringus II saavutatud paranemise induktsioon ja ravivastuse määrad on toodud tabelis 20.

Tabel 20
Kliinilise paranemise ja ravivastuse induktsioon
(patsientide protsent)

	CD uuring I: Infliksimabi varem mittekasutanud patsiendid			CD uuring II: Infliksimabi varem kasutanud patsiendid	
	Platseebo N=74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N=76	Platseebo N=166	Adalimumab 160/80 mg N=159
4. nädal					
Kliiniline paranemine	12%	24%	36%*	7%	21%*
Kliiniline ravivastus (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Kõik p-väärtused on paariviisilised proportsioonide võrdlused adalimumab *versus* platseebo

* $p < 0,001$

** $p < 0,01$

Sarnaseid paranemise määrasid täheldati 160/80 mg ja 80/40 mg induktsiooniskeemide puhul 8. nädalal ja kõrvaltoimeid esines rohkem 160/80 mg grupis.

CD uuringus III esines 4. nädalal 58% (499/854) patsientidest kliiniline vastus ja neid hinnati esmase analüüsiga. Nendest, kellel ilmnas ravivastus 4. nädalaks, olid 48% eelnevalt saanud muud TNF-antagonisti. Paranemise ja ravivastuse määrade säilimine on toodud tabelis 21. Kliinilise paranemise tulemused jäävad suhteliselt konstantseks olenemata eelnevast kokkupuutest TNF-antagonistidega.

Võrreldes platseeboga oli adalimumabiga ravides haigusega seotud hospitaliseerimiste ja operatsioonide hulk 56. nädalal statistiliselt oluliselt väiksem.

Tabel 21
Kliinilise paranemise ja ravivastuse säilimine
(Patsientide protsent)

	Platseebo	40 mg adalimumabi igal teisel nädalal	40 mg adalimumabi igal nädalal
26. nädal	N=170	N=172	N=157
Kliiniline paranemine	17%	40%*	47%*
Kliiniline vastus (CR-100)	27%	52%*	52%*
Patsiendid steroididevabal paranemisel ≥ 90 päeva ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
56. nädal	N=170	N=172	N=157
Kliiniline paranemine	12%	36%*	41%*
Kliiniline vastus (CR-100)	17%	41%*	48%*
Patsiendid steroididevabal paranemisel ≥ 90 päeva ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* $p < 0,001$ adalimumab *versus* platseebo paariviisiline proportsioonide võrdlus

** $p < 0,02$ adalimumab *versus* platseebo paariviisiline proportsioonide võrdlus

^a Nendest, kes saavad kortikosteroide ravi alguses

Patsientide hulgast, kellel ei olnud ravivastust 4. nädalal, saavutas 43% adalimumabi saanud patsientidest ravivastuse 12. nädalaks, võrreldes 30% platseebogrupi patsientidega. Need tulemused näitavad, et mõned patsiendid, kes ei saavutanud ravivastust 4. nädalaks, võivad saada kasu ravi jätkamisest 12. nädalani. Ravi jätkamine kauem kui 12 nädalat ei andnud tulemuseks märkimisväärselt rohkem ravivastuseid (vt lõik 4.2).

117/276 patsiendil CD uuringust I ja 272/777 patsiendil CD uuringutest II ja III jätkati avatud ravi adalimumabiga vähemalt kolme aasta jooksul. Vastavalt 88-l ja 189-l patsiendil säilis kliiniline ravitulemus. Kliiniline ravivastus (CR-100) säilis vastavalt 102-l ja 233-l patsiendil.

Elukvaliteet

CD uuringus I ja CD uuringus II saadi võrreldes platseeboga statistiliselt oluline paranemine haiguspetsiifilise põletikulise soolehaiguse küsimustiku (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* - IBDQ) kogusummas 4. nädalal patsientidel, kellele manustati juhuslikkuse alusel kas 80/40 mg või 160/80 mg adalimumabi. Sama tulemus saadi ka 26. ja 56. nädalal CD uuringus III, kus adalimumabiga ravi saanud gruppi võrreldi platseebogrupiga.

Uveiid lastel

Adalimumabi efektiivsust ja ohutust hinnati randomiseeritud topeltpimendatud kontrollitud uuringus 90 aktiivse JIA-ga seotud mitteinfektsioosse anterioorse uveiidiga lapsel vanuses 2 kuni < 18 aastat, kelle haigus ei olnud allunud vähemalt 12 nädalat kestnud ravile metotrektsaadiga. Patsientidele manustati kas platseebot või 20 mg adalimumabi (alla 30 kg patsiendid) või 40 mg adalimumabi (≥ 30 kg) igal teisel nädalal kombinatsioonis nende algse metotrektsaadi annusega.

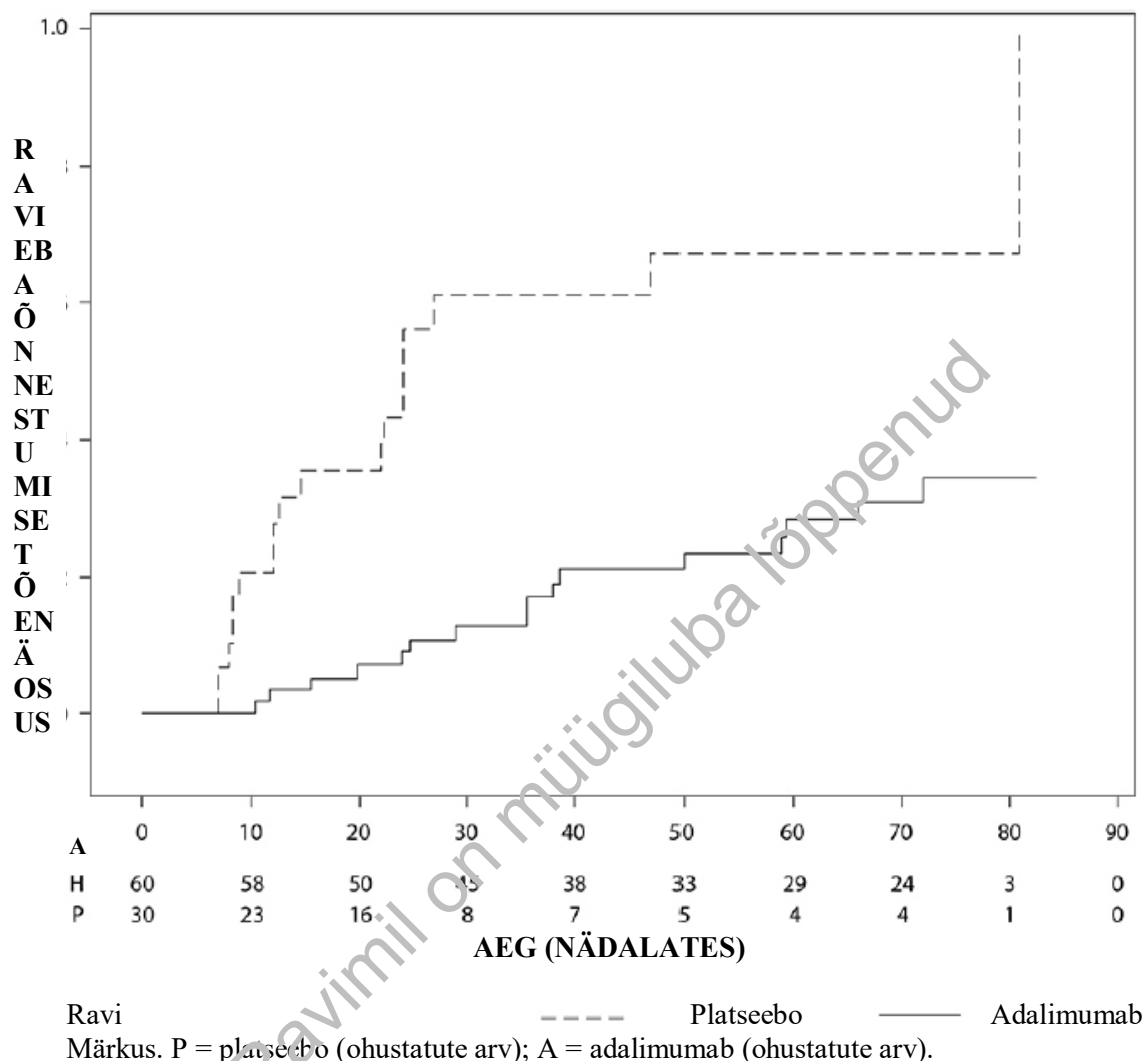
Esmaseks tulemusnäitajaks oli „aeg ravi ebaõnnestumiseni“. Ravi ebaõnnestumise kriteeriumid olid silmapõletiku halvenemine või püsiv mitteparanemine, osaline paranemine koos püsiva kaasneva silmahaiguse tekkega või kaasnevate silmahaiguste halvenemine, samaaegselt teiste mittelubatud ravimite kasutamine ja ravi katkestamine pikemaks ajaks.

Kliiniline ravivastus

Adalimumab pikendas märkimisväärselt aega ravi ebaõnnestumiseni võrreldes platseeboga (vt joonis 1, $P < 0,0001$ logaritmilisest astaktestist). Mediaanaeg ravi ebaõnnestumiseni oli 24,1 nädalat platseeboravi saanud isikutel, samas kui mediaanaeg ravi ebaõnnestumiseni ei olnud määratav

adalimumabiga ravitud isikutel, sest ravi ebaõnnestumist koges vähem kui pool nendest patsientidest. Adalimumab vähendas märkimisväärselt ravi ebaõnnestumise riski: 75% võrreldes platseeboga, nagu näidatud riskitiheduste suhtega (HR = 0,25 [95% CI: 0,12; 0,49])

Joonis 1. Kaplan-Meieri kõverad, mis võtavad kokku ravi ebaõnnestumiseni kulunud aja laste uveiidi uuringus



Uveiid täiskasvanutel

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati mitteinfektsioosse intermediaalse, posterioorse ja panuveiidiga täiskasvanud patsientidel (välja arvatud isoleeritud anterioorse uveiidi patsientidel) kahes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (UV I ja II). Patsientidele manustati platseebot või adalimumabi algannuses 80 mg, millele järgnes 40 mg manustamine igal teisel nädalal, alustades üks nädal pärast algannuse manustamist. Lubatud oli ühe mittebioloogilise immunosupressandi stabiilsete annuste samaaegne kasutamine.

Uuringus UV I hinnati 217 patsienti, kel oli aktiivne uveiid vaatamata ravile kortikosteroididega (suukaudne prednisoon annuses 10...60 mg ööpäevas). Kõikidele patsientidele manustati uuringusse kaasamisel 2 nädala vältel prednisooni standardannuses 60 mg ööpäevas, millele järgnes kohustuslik annuse järk-järguline vähendamine kortikosteroidi täieliku ärajätmisega 15. nädalal.

Uuringus UV II hinnati 226 inaktiivse uveiidi patsienti, kes vajasisid uuringu alguses haiguse kontrolli all hoidmiseks pikaajalist kortikosteroidravi (suukaudset prednisooni 10...35 mg ööpäevas).

Patsiendid läbisid seejärel kohustusliku annuse järk-järgulise vähendamise kortikosteroidi täieliku ärajätmisega 19. nädalal.

Mõlemas uuringus oli esmane efektiivsuse tulemusnäitaja „aeg ravi ebaõnnestumiseni“. Ravi ebaõnnestumist määratleti mitmekomponendilise lõpptulemuse järgi, mis hõlmas põletikulisi soon- ja võrkkesta ja/või põletikulisi võrkkesta veresoonte kahjustusi, eeskambris (*anterior chamber*, AC) olevate rakkude arvu astet, klaaskeha hägususe (*vitreous haze*, VH) astet ja parimat korrigeeritud nägemisteravust (*best corrected visual acuity*, BCVA).

Kliiniline ravivastus

Mõlemast uuringust saadud tulemused näitasid ravi ebaõnnestumise riski statistiliselt olulist vähenemist adalimumabiga ravitud patsientidel võrreldes platseebot saanud patsientidega (vt tabel 22). Mõlemad uuringud näitasid adalimumab varajast ja püsivat toimet ravi ebaõnnestumise määrale võrreldes platseeboga (vt joonis 2).

Tabel 22
Aeg ravi ebaõnnestumiseni uuringutes UV I ja UV II

Analüüs Ravi	N	Eba- õnnestumine N (%)	Mediaanaeg ebaõnnestumiseni (kuudes)	HR ^a	HR ^a CI 95%	P-väärtus ^b
Aeg ravi ebaõnnestumiseni 6. nädalal või pärast seda uuringus UV I						
Esmane analüüs (ITT)						
Platseebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001
Aeg ravi ebaõnnestumiseni 2. nädalal või pärast seda uuringus UV II						
Esmane analüüs (ITT)						
Platseebo	111	61 (55,0)	3,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39; 0,84	0,004

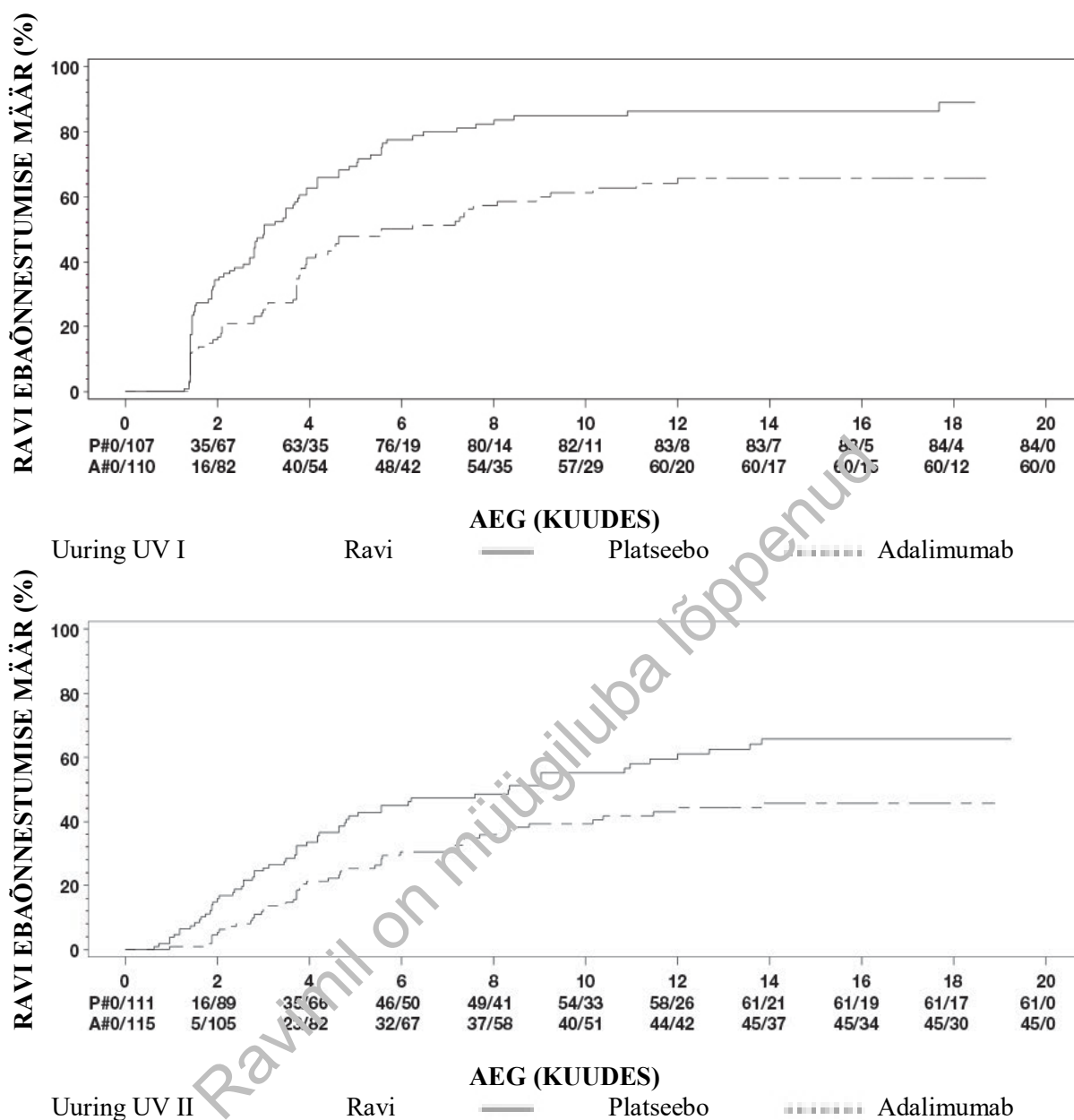
Märkus. Ravi ebaõnnestumine 6. nädalal või pärast seda (uuring UV I) või 2. nädalal või pärast seda (uuring UV II) arvestati juhtumina. Väljalangemised muudel põhjustel kui ravi ebaõnnestumine tsenseeriti väljalangemise ajal.

^a HR adalimumabi vs. platseebo puhul võrdeliste riskide regressiooni põhjal, kus ravi oli teguriks.

^b 2-poolne *p*-väärtus logaritmisest astaktestist.

^c NE = mittehinnatav. Juhtum tekkis vähem kui pooltel ohustatud uuritavatest.

Joonis 2. Kaplan-Meieri kõverad, mis võtavad kokku ravi ebaõnnestumiseni kulunud aja 6. nädalal või pärast seda (uuring UV I) või 2. nädalal või pärast seda (uuring UV II)



Märkus. P# = platseebo (juhtumite arv/ohustatute arv); A# = adalimumab (juhtumite arv/ohustatute arv).

Uuringus UV I täheldati ravi ebaõnnestumise iga komponendi puhul statistiliselt olulisi erinevusi adalimumabi kasuks võrreldes platseeboga. Uuringus UV II täheldati statistiliselt olulisi erinevusi ainult nägemisteravuse puhul, kuid teised komponendid olid arvuliselt adalimumabi kasuks.

UV I ja UV II uuringute kontrollita pikaajalistesse jätku-uuringutesse kaasatud 417-st isikust 46 leiti olevat mittesobivad (nt tekkisid komplikatsioonid sekundaarselt diabeetilisele retinopaatialle, katarakti operatsioonile või vitrektoomiale tõttu) ning välistati efektiivsuse põhianalüüsist. Allesjäänud 371-st patsiendist 276 hinnatavat patsienti läbisid 78-nädalase avatud ravi adalimumabiga. Jälgimisandmete alusel olid 222 patsienti (80,4%) haiguse latentsses faasis (puudusid aktiivsed põletikukolled, eeskambri rakuaste $\leq 0,5+$, klaaskeha hägususe aste $\leq 0,5+$) kaasneva steroidiannusega $\leq 7,5$ mg ööpäevas ning 184 patsienti (66,7%) olid haiguse latentsses faasis ilma steroidravita. Parim korregeeritud nägemisteravus oli kas paranenud või püsis samal tasemel (halvenemine < 5 tähte)

88,4% silmades 78. nädalal. Patsientidest, kes lahkusid uuringust enne 78. nädalat, tegi 11% seda kõrvaltoimete tõttu ning 5% ebapiisava ravivastuse tõttu adalimumabile.

Elukvaliteet

Mõlemas kliinilises uuringus mõõdeti patsiendi kirjeldatud tulemusi nägemisega seotud funktsioneerimise suhtes, kasutades NEI VFQ-25. Enamik alamskoore olid arvuliselt adalimumabi kasuks statistiliselt oluliste keskmiste erinevustega üldise nägemise, silmavalu, lähinägevuse, vaimse tervise ja üldskoori osas uuringus UV I ning üldise nägemise ja vaimse tervise osas uuringus UV II. Nägemisega seotud toimed ei olnud arvuliselt adalimumabi kasuks värvinägemise osas uuringus UVI ning värvinägemise, perifeerse nägemise ja lähinägevuse osas uuringus UV II.

Immunogeensus

Ravi ajal adalimumabiga võivad tekkida adalimumabivastased antikehad. Adalimumabivastaste antikehade moodustumine on seotud adalimumabi suurenenud kliirensi ja vähenenud efektiivsusega. Puudub ilmne korrelatsioon adalimumabivastaste antikehade olemasolu ja kõrvaltoimete esinemise vahel.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada adalimumabi sisalduva viidatava ravimiga läbi viidud uuringute tulemused haavandilise koliidiga laste ühe või mitme alarühma kohta (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine ja jaotumine

Pärast 24 mg/m² (kuni maksimaalselt 40 mg) nahaalust manustamist igal teisel nädalal polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidele (IIA) vanuses 4 kuni 17 aastat oli keskmine minimaalne (väärtused mõõdetud vahemikus 20...48 nädal) adalimumabi tasakaalukontsentratsioon vereplasmas $5,6 \pm 5,6$ µg/ml (102% CV) ilma samaaegse metotreksaadita adalimumabi ravi korral ja $10,9 \pm 5,2$ µg/ml (47,7% CV) samaaegse metotreksaadi manustamise korral.

Polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel vanuses 2 kuni < 4 aastat või vanuses 4 aastat ja vanemad ning kehakaaluga < 15 kg, kes said adalimumabi annuses 24 mg/m², olid adalimumabi keskmised minimaalsed kontsentratsioonid seerumis ilma samaaegse metotreksaadita adalimumabi ravi korral $6,0 \pm 6,1$ µg/ml (101% CV) ja samaaegse ravi korral metotreksaadiga $7,9 \pm 5,6$ µg/ml (71,2% CV).

Pärast igal teisel nädalal subkutaanse 24 mg/m² (kuni maksimaalselt 40 mg) manustamise järgselt mõõdeti entesiidiga seotud artriidiga 6...17-aastastel patsientidel adalimumabi keskmised minimaalsed tasakaaluseisundi kontsentratsioonid seerumis (määratuna 24. nädalal), mis olid ilma samaaegse metotreksaadita adalimumabi ravi korral $8,8 \pm 6,6$ µg/ml ja samaaegse ravi korral metotreksaadiga $11,8 \pm 4,3$ µg/ml.

Pärast adalimumabi subkutaanset manustamist igal teisel nädalal annuses 0,8 mg/kg (kuni maksimaalse annuseni 40 mg) kroonilise naastulise psoriaasiga lastele oli adalimumabi keskmine ($\pm$ SD) minimaalne kontsentratsioon tasakaaluseisundis ligikaudu $7,4 \pm 5,8$ µg/ml (variatsioonikoefitsient 79%).

Mõõduka kuni raske Crohni tõvega lastel oli adalimumabi avatud induktsiooniannus sõltuvalt kehamassist (piiriks oli 40 kg) 0- ja 2. nädalal vastavalt 160/80 mg või 80/40 mg. 4. nädalal randomiseeriti patsiendid säilitusravi rühmadesse vahekorras 1:1 saama kas standardannust (40/20 mg igal teisel nädalal) või madalat annust (20/10 mg igal teisel nädalal) vastavalt kehamassile. 4. nädalal

saabunud adalimumabi keskmine ($\pm$ SD) minimaalne tase seerumis oli $15,7 \pm 6,6$ $\mu\text{g/ml}$ patsientidel kehamassiga ≥ 40 kg (160/80 mg) ja $10,6 \pm 6,1$ $\mu\text{g/ml}$ patsientidel kehamassiga < 40 kg (80/40 mg).

Patsientidel, kes jätkasid randomiseeritud ravi, oli adalimumabi keskmine ($\pm$ SD) minimaalne tase 52. nädalal $9,5 \pm 5,6$ $\mu\text{g/ml}$ standardannuse grupis ja $3,5 \pm 2,2$ $\mu\text{g/ml}$ madala annuse grupis. Keskmine minimaalne tase püsis patsientidel, kes jätkasid adalimumabi ravi režiimil igal teisel nädalal 52 nädala jooksul. Patsientidel, kelle annustamissagedus tõsteti režiimilt igal teisel nädalal režiimile igal nädalal, oli adalimumabi keskmine ($\pm$ SD) tase seerumis 52. nädalal $15,3 \pm 11,4$ $\mu\text{g/ml}$ (40/20 mg igal nädalal) ja $6,7 \pm 3,5$ $\mu\text{g/ml}$ (20/10 mg igal nädalal).

Adalimumabi ekspositsiooni prognoosimiseks uveiidiga lastel kasutati populatsiooni farmakokineetilist modelleerimist ja simulatsiooni teiste näidustustega (psoriaas lastel, juveniilne idiopaatiline artriit, Crohni tõbi lastel ja entesiidiga seotud artriit) lastel täheldatud farmakokineetika põhjal. Puuduvad kliinilise ekspositsiooni andmed küllastusannuse kasutamise kohta alla 6-aastastel lastel. Prognostilised ekspositsioonid näitavad, et metotreksaadi puudumisel võib küllastusannus viia süsteemse ekspositsiooni algse suurenemiseni.

Ekspositsiooni ja ravivastuse seos lastel

JIA (pJIA ja ERA) patsientidelt kogutud kliiniliste uuringuandmete alusel täheldati ekspositsiooni ja ravivastuse vahelist seost plasmakontsentratsioonide ja laste ACR 50 ravivastuse puhul. Adalimumabi näiv plasmakontsentratsioon, mille juures saavutati pool võimalikust maksimaalsest laste ACR 50 ravivastusest (EC50), oli 3 $\mu\text{g/ml}$ (95% CI: 1...6 $\mu\text{g/ml}$).

Raske kroonilise naastulise psoriaasiga lastel tõendati adalimumabi kontsentratsioonide ja efektiivsuse puhul ekspositsiooni seos ravivastusega vastavalt PASI 75 ja PGA puhas kuni minimaalne korral. PASI 75 ja PGA puhas kuni minimaalne väärtused suurenesid koos adalimumabi kontsentratsioonide suurenemisega, mõlemad sarnase näiva EC50-ga, mis oli ligikaudu 4,5 $\mu\text{g/ml}$ (95% CI vastavalt 0,4...47,6 ja 1,9...10,5).

Täiskasvanud

Pärast ühekordse 40 mg annuse subkutaanse manustamist olid adalimumabi imendumine ja jaotumine aeglased; maksimaalne kontsentratsioon seerumis saabus ligikaudu 5 päeva pärast manustamist. Kolme uuringu põhjal leitud adalimumabi keskmine absoluutne biosaadavus pärast ühekordse 40 mg subkutaanse annuse manustamist oli 64%. Pärast ühekordsete intravenoossete annuste (0,25...10 mg/kg) manustamist olid kontsentratsioonid proportsionaalsed annusega. Pärast 0,5 mg/kg (u 40 mg) annuste manustamist oli kliirens 11...15 ml/tunnis, jaotusruumala (V_{ss}) 5...6 liitrit ja keskmine terminaalne poolväärtusaeg ligikaudu 2 nädalat. Raske reumatoidartriidiga patsientidelt võetud sünoviaalvedelikus oli adalimumabi kontsentratsioon 31...96% kontsentratsioonist seerumis.

Pärast 40 mg adalimumabi subkutaanset manustamist igal teisel nädalal reumatoidartriidiga (RA) täiskasvanud patsientidele oli keskmine minimaalne püsikontsentratsioon ligikaudu 5 $\mu\text{g/ml}$ (ilma samaaegse metotreksaadita) ja 8...9 $\mu\text{g/ml}$ (koos metotreksaadiga). Adalimumabi minimaalne püsikontsentratsioon seerumis suurenes peaaegu proportsionaalselt annusega pärast 20, 40 ja 80 mg nahaalust manustamist igal teisel nädalal või igal nädalal.

Psoriaasiga täiskasvanud patsientidel oli ravimi keskmine minimaalne kontsentratsioon adalimumabi monoterapia ajal (annuses 40 mg igal teisel nädalal) 5 $\mu\text{g/ml}$.

Crohni tõvega patsientidel saavutatakse sissejuhatava perioodi jooksul küllastusannusega 80 mg adalimumabi 0-nädalal, millele järgneb annus 40 mg adalimumabi 2. nädalal, adalimumabi minimaalsed seerumi kontsentratsioonid ligikaudu 5,5 $\mu\text{g/ml}$. Sissejuhatava perioodi jooksul saavutatakse küllastusannusega 160 mg adalimumabi 0-nädalal, millele järgneb annus 80 mg adalimumabi 2. nädalal, adalimumabi minimaalsed seerumi kontsentratsioonid ligikaudu 12 $\mu\text{g/ml}$. Keskmist püsikontsentratsiooni minimaalset taset ligikaudu 7 $\mu\text{g/ml}$ täheldati Crohni tõvega patsientidel, kes said säilitusannusena 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal.

Uveiidiga täiskasvanud patsientidel viis adalimumabi 80 mg küllastusannuse manustamine 0-nädalal, millele järgnes 40 mg adalimumabi manustamine igal teisel nädalal alates 1. nädalast, keskmiste püsikontsentratsiooni väärtuste 8...10 µg/ml saavutamiseni.

Populatsiooni farmakokineetika ja farmakokineetika/farmakodünaamika mudelis ja simulatsioonil leiti, et adalimumabi kontsentratsioonid ja efektiivsus patsientidel, kes said ravi 80 mg annusega igal teisel nädalal, olid võrreldavad 40 mg manustamisega igal nädalal (sh reumatoidartriidi, mädase hidradeniidi, haavandilise koliidi, Crohni tõve või psoriaasiga täiskasvanud patsiendid, noorukite mädase hidradeniidiga patsiendid ja ≥ 40 kg kehakaaluga Crohni tõvega lapsed).

Eritumine

Enam kui 1300 RA patsiendilt saadud andmetega teostatud populatsiooni farmakokineetika analüüsid näitasid adalimumabi suuremat kliirensit suurema kehakaalu puhul. Pärast kehakaalu erinevuste korrigeerimist tundus sool ja vanusel olevat minimaalne mõju adalimumabi kliirensile. Vaba adalimumabi (mis ei ole seondunud adalimumabivastaste antikehadega, AAA) sisaldus seerumis oli madalam määratavate antikehadega patsientidel.

Maksa- või neerukahjustus

Adalimumabi ei ole uuritud maksa- või neerukahjustusega patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ühekordse annuse toksilisuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Embrüo-loote arengutoksilisuse/perinataalse arengu uuring on teostatud makaakidel, kellele manustati 0, 30 ja 100 mg/kg (9...17 makaaki grupis) ning ei ilmnenu adalimumabist tingitud kahjulikku toimet loodetele. Adalimumabiga ei ole kartsinogeensusuuringuid ega viljakuse ja postnataalse toksilisuse hindamist teostatud, kuna puuduvad sobivad antikehamudelid, millel oleks vähene ristuv reaktiivsus närilise TNF-iga ja närilistel tekkivate neutraliseerivate antikehadega.

6. FARMATSEUTILISEERIMISANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumdiveinikfosfaathüdraat
Dinaatriumfosfaathüdraat
Mannitool
Naatriumkloriid
Sidrunhappe monohüdraat
Naatriumtsitraat
Polüsorbaat 80
Naatriumhüdrosiid (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda. Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Kromeya 40 mg/0,8 ml süstelahust lastel kasutamiseks võib hoida temperatuuril kuni 25°C kuni 14 päeva. Viaali tuleb hoida valguse eest kaitstult ning viaal tuleb ära visata, kui seda ei ole kasutatud 14 päeva jooksul.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kromeya 40 mg/0,8 ml süstelahus lastel kasutamiseks üheannuselises viaalis
0,8 ml lahust viaalis (I tüüpi klaas), mis on suletud kummikorgiga (sünteetiline kumm) ja alumiiniumkinnitiga kattekorgiga.
Igas karbis on 1 viaal, 1 steriilne süstal, 1 steriilne nõel, 1 viaaliadapter ja 2 alkoholipadjakest.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks <ja käsitlemiseks>

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/19/1357/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 2. aprill 2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED
- D. RAVIMIPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
Austria

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa, Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 19/c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• **Riski minimeerimise lisameetmed**

Patsiendi teabekaart (täiskasvanute ja laste) sisaldab järgnevat olulist informatsiooni:

- infektsioonid, kaasa arvatud tuberkuloos
- vähkkasvajad
- närvisüsteemi probleemid
- vaktsineerimised

Ravimil on müügiluba lõppenud

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kromeya 40 mg süstelahus süstlis
adalimumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,8 ml süstel sisaldab 40 mg adalimumabi

3. ABIAINED

Abiained: naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, dinaatriumfosfaatdihüdraat, mannitool, naatriumkloriid, sidrunhappe monohüdraat, naatriumtsitraat, polüsorbaat 80, naatriumbüdroksiid ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

2 süstlit

2 alkoholipadjakest

6 süstlit

6 alkoholipadjakest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE (D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Subkutaanne

Ainult ühekordseks kasutamiseks

Ava siit

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Alternatiivse säilitusalase teabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1357/002

EU/1/19/1357/004

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Kromeya 40 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:

SN:

NN:

Ravimil on müügiluba lõppenud

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTEL/SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Kromea 40 mg süstevedelik
adalimumabum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,8 ml

6. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kromeya 40 mg süstelahus pen-süstlis
adalimumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,8 ml pen-süstel sisaldab 40 mg adalimumabi

3. ABIAINED

Abiained: naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, dinaatriumfosfaatdihüdraat, mannitool, naatriumkloriid, sidrunhappe monohüdraat, naatriumtsitraat, polüsorbaat 80, naatriumbüdroksiid ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus
2 pen-süstlit
2 alkoholipadjakest
6 pen-süstlit
6 alkoholipadjakest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE (D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Subkutaanne
Ainult ühekordseks kasutamiseks

Ava siit

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Alternatiivse säilitusalase teabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

Hoida pen-süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1357/003

EU/1/19/1357/005

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Kromeya 40 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:

SN:

NN:

Ravimil on müügiluba lõppenud

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PEN-SÜSTLI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Kromeya 40 mg süstevedelik
adalimumabum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,8 ml

6. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kromeya 40 mg/0,8 ml süstelahus lastel kasutamiseks
adalimumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,8 ml viaal sisaldab 40 mg adalimumabi

3. ABIAINED

Abiained: naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, dinaatriumfosfaatdihüdraat, mannitool, naatriumkloriid, sidrunhappe monohüdraat, naatriumtsitraat, polüsorbaat 80, naatriumbüdroksiid ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 viaal
1 steriilne süstal
1 steriilne nõel
1 viaaliadapter
2 alkoholipadjakest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Subkutaanne

Kõik tarvikud on ainult ühekordseks kasutamiseks

Ava siit

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.
Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1357/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRATILE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Kromeya 40 mg/0,8 ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Kromeya 40 mg/0,8 ml süstevedelik
adalimumabum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHEKUTE JÄRGI

40 mg/0,8 ml

6. MUU

Ainult ühekordseks kasutamiseks

Ravimil on müügiküba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Kromeya 40 mg süstelahus süstlis adalimumab (*adalimumabum*)

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Arst annab teile patsiendi teabekaardi, mis sisaldab tähtsat ohutusala informatsiooni, millest peate teadlik olema enne Kromeya'ga ravi alustamist ja ravi ajal. Kandke patsiendi teabekaarti endaga kaasas ravi ajal ja 4 kuud pärast seda, kui saite (või teie laps sai) viimase Kromeya süste.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Kromeya ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Kromeya kasutamist
3. Kuidas Kromeya't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Kromeya't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Kasutusjuhend

1. Mis ravim on Kromeya ja milleks seda kasutatakse

Kromeya sisaldab toimeainet adalimumab. See on ravim, mis mõjutab teie keha immuunsüsteemi (kaitsevõimet).

Kromeya't kasutatakse järgmiste põletikuliste haiguste raviks:

- reumatoidartriit
- polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit
- entesiidiga seotud artriit
- anküloseeriv spondüliit
- anküloseeriva spondüliidi radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit
- psoriaatiline artriit
- psoriaas
- Crohni tõbi
- haavandiline koliit ja
- mitteinfektsioosne soonkestapõletik

Kromeya toimeaine adalimumab on monoklonaalne antikeha. Monoklonaalsed antikehad on proteiinid ehk valgud, mis seonduvad spetsiifilise sihtmärgiga kehas.

Adalimumabi sihtmärgiks on teine proteiin, mida nimetatakse tuumori nekroosi faktoriks (TNFalfa) ja mida eespool loetletud põletikuliste haiguste puhul esineb organismis suurtes kogustes. Seondudes TNFalfaga, blokeerib Kromeya selle ja vähendab nende haigustega kaasnevat põletikku.

Reumatoidartriit

Reumatoidartriit on liigeste põletikuline haigus.

Kromea't kasutatakse reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel. Kui teil on mõõdukas või raske äge reumatoidartriit, võidakse teile esialgu anda teisi haigust modifitseerivaid ravimeid, näiteks metotreksaati. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, määratakse teile Kromea reumatoidartriidi raviks.

Kromea't võib kasutada raske, aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks ka ilma eelneva metotreksaadi ravita.

Kromea võib aeglustada haigusest põhjustatud liigeste luulise ja kõhrelise osa kahjustumist ja parandada füüsilist funktsiooni.

Tavaliselt kasutatakse Kromea't koos metotreksaadiga. Kui arst leiab, et metotreksaadi kasutamine on sobimatu, võib Kromea't kasutada üksinda.

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit ja entesiidiga seotud artriit

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit ja entesiidiga seotud artriit on liigeste põletikulised haigused, mis tavaliselt avalduvad esmakordselt lapseas.

Kromea't kasutatakse polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi raviks 2...17-aastastel lastel ja noorukitel ning entesiidiga seotud artriidi raviks lastel ja noorukitel vanuses 6 kuni 17 aastat. Alguses võidakse patsiendile anda teisi haigust modifitseerivaid ravimeid, nagu metotreksaati. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, antakse patsiendile polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi või entesiidiga seotud artriidi raviks Kromea't.

Anküloseeriv spondüliit ja anküloseeriva spondüliidi radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

Anküloseeriv spondüliit ja anküloseeriva spondüliidi radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit on lülisamba põletikulised haigused.

Kromea't kasutatakse nende haiguste raviks täiskasvanutel. Kui teil on anküloseeriv spondüliit või anküloseeriva spondüliidi radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, antakse teile haiguse nähtude ja sümptomite vähendamiseks Kromea't.

Psoriaatiline artriit

Psoriaatiline artriit on liigeste põletikuline haigus, mida seostatakse psoriaasiga.

Kromea't kasutatakse psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanutel. Kromea pidurdab haigusest tulenevat liigeste luu- ja kõhrekahjustuse süvenemist ja parandab füüsilist funktsiooni.

Naastuline psoriaas täiskasvanutel ja lastel

Naastuline psoriaas on põletikuline nahahaigus, mille tagajärjel ilmuvad nahale punetavad ketendavad laigud, mis on kaetud hõbedaste naastukestega. Naastuline psoriaas võib kahjustada ka küüsi, põhjustades nende murenemist, paksenemist ja küüneloožist üles kerkimist, millega võib kaasneda valu. Psoriaasi põhjuseks arvatakse olevat probleemid organismi immuunsüsteemi töös, mille tõttu hoogustub naharakkude moodustumine.

Kromea't kasutatakse mõõduka kuni raske naastulise psoriaasi raviks täiskasvanutel. Kromea't kasutatakse ka raske naastulise psoriaasi raviks lastel ja noorukitel vanuses 4...17 aastat, kellel nahale

manustatavad ravimid ja ravi UV-valgusega ei ole andnud piisavaid tulemusi või kellele selline ravi ei sobi.

Crohni tõbi täiskasvanutel ja lastel

Crohni tõbi on soolestiku põletikuline haigus.

Kromeya't kasutatakse Crohni tõve raviks täiskasvanutel ja 6...17-aastastel lastel. Kui teil on Crohni tõbi, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui ravi nende ravimitega ei ole piisavalt tõhus, antakse teile Crohni tõve nähtude ja sümptomite vähendamiseks Kromeya't.

Haavandiline koliit

Haavandiline koliit on põletikuline soolehaigus.

Kromeya't kasutatakse haavandilise koliidi raviks täiskasvanutel. Kui teil on haavandiline koliit, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui ravi nende ravimitega ei toimi piisavalt hästi, antakse teile haiguse nähtude ja sümptomite vähendamiseks Kromeya't.

Mitteinfektsioosne soonkestapõletik täiskasvanutel ja lastel

Mitteinfektsioosne soonkestapõletik on põletikuline haigus, mis haarab silma teatud osad. See põletik põhjustab nägemise halvenemist ja/või hõljumite esinemist silmas (mustad täpid või virvendavad jooned, mis liiguvad üle nägemisvälja). Kromeya toimel põletik väheneb.

Kromeya't kasutatakse:

- täiskasvanutel mitteinfektsioosse soonkestapõletiku raviks, kus põletik esineb silma tagaosas;
- kroonilise mitteinfektsioosse soonkestapõletiku raviks vähemalt 2-aastastel lastel, kellel põletik haarab silma eesmist osa.

2. Mida on vaja teada enne Kromeya kasutamist

Ärge kasutage Kromeya't

- kui olete adalimumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui te põete raskeid infektsiooni, kaasa arvatud tuberkuloos, sepsis (veremürgistus) või teised oportunistlikud infektsioonid (ebatavalised infektsioonid, mis on seotud immuunsüsteemi nõrkusega). Tähtis on arsti informeerida sellest, kui teil esinevad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimus, hambaprobleemid (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).
- kui teil on mõõdukas või raske südamepuudulikkus. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui te olete põdenud või põete rasket südamehaigust (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Kromeya kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga

Allergiline reaktsioon

- Kui teil tekib allergiline reaktsioon koos sümptomitega, nagu rindkere pingsus, vilisev hingamine, pearinglus, tursed või lööve, ärge rohkem Kromeya't süstige ja võtke kohe ühendust oma arstiga, sest harvadel juhtudel võivad need reaktsioonid olla eluohtlikud.

Infektsioon

- Kui teil esineb infektsioon (sh pikaajaline või piirdunud infektsioon, näiteks jala haavand), konsulteerige enne Kromeya kasutamist oma arstiga. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu arstiga.
- Ravi ajal Kromeya'ga võivad teil kergemini tekkida infektsioonid. See risk võib suurened, kui teie kopsufunktsioon on vähenenud. Need infektsioonid võivad olla tõsisemad, sh tuberkuloos, infektsioonid, mis on põhjustatud viiruste, seente, parasiitide või bakterite poolt või teised ebatavaliste mikroorganismide poolt põhjustatud infektsioonid ja sepsis (veremürgistus). Need infektsioonid võivad harvadel juhtudel olla eluohtlikud. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui teil tekivad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimus või hambaprobleemid. Teie arst võib soovitada teil ravi Kromeya'ga ajutiselt katkestada.

Tuberkuloos (Tb)

- Kuna adalimumabiga ravi saanud patsientidel on kirjeldatud tuberkuloosi juhte, kontrollib arst teid enne Kromeya'ga ravi alustamist tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes. See sisaldab teie haigusloo põhjalikku hindamist koos skriiningtestidega (nt röntgenülevõtte rindkerest ja tuberkuliintest). Nende uuringute teostamine ja tulemused tuleb kirja panna patsiendi teabekaardile. On väga tähtis, et te informeeriksite arsti sellest, kui te olete kunagi tuberkuloosi põdenud või kui te olete olnud lähikontaktis tuberkuloosiga. Teil võib ravi jooksul areneda tuberkuloos isegi sel juhul, kui olete saanud tuberkuloosi ennetavat ravi. Kui teil tekivad ravi ajal või pärast ravi tuberkuloosi sümptomid (püsiv köha, kaalulangus, loidus, väike palavik) või avaldub mõni muu infektsioon, informeerige sellest kohe oma arsti.

Reisimine/korduv infektsioon

- Rääkige oma arstile, kui te olete elanud või reisunud piirkondades, kus seeninfektsioonid, nagu histoplasmoos, koktsidioidmükooos või blastomükooos on sagedased.
- Rääkige oma arstile, kui te olete põdenud korduvaid infektsioone või teisi haigusi, mis suurendavad infektsiooniohtu.

B-hepatiidi viirus

- Rääkige oma arstile, kui te olete B-hepatiidi viiruse (HBV) kandja, kui teil on aktiivne HBV või kui te arvate, et teil on oht nakatuda HBV-sse. Teie arst peab teid HBV suhtes testima. Adalimumab võib põhjustada HBV infektsiooni taasägenemisi selle viiruse kandjatel. Mõnedel harvadel juhtudel, eriti kui te võtate teisi ravimeid, mis suruvad immuunsüsteemi alla, võib HBV infektsiooni taasägenemine olla eluohtlik.

Vanus üle 65 aasta

- Kui olete vanem kui 65-aastane, võib teil Kromeya võtmise ajal olla suurem kalduvus infektsioonide tekkeks. Kui te saate ravi Kromeya'ga, peate te koos oma arstiga pöörama erilist tähelepanu infektsioonisümptomitele. On tähtis, et räägiksite oma arstile, kui teil tekivad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimustunne või probleemid hammastega.

Kirurgia või hambaravi protseduurid

- Kui teil planeeritakse kirurgilisi või hambaravi protseduure, rääkige oma arstile, et te kasutate Kromeya't. Teie arst võib soovitada ravi Kromeya'ga ajutiselt katkestada.

Demüeliniseeriv haigus

- Kui teil on või avaldub demüeliniseeriv haigus, nagu *sclerosis multiplex* (hulgiskleroos) (haigus, mis kahjustab närve ümbritsevat kaitsekihti), siis otsustab arst, kas te tohite Kromeya't kasutada või ravi Kromeya'ga jätkata. Teavitage oma arsti kohe, kui teil tekivad sellised sümptomid nagu nägemise muutused, käte või jalgade nõrkus või tuimus või surisemistunne ükskõik millises kehaosas.

Vaktsiinid

- Teatud vaktsiinid sisaldavad haigust tekitavate viiruste või bakterite nõrgestatud elusvorme. Neid ei tohi manustada ravi ajal Kromeya'ga, sest need võivad põhjustada infektsioone. Enne mis tahes vaktsiinide saamist pidage nõu oma arstiga. On soovitatav, et võimalusel teostataks lastel kõik eakohased plaanipärased immuniseerimised enne Kromeya'ga ravi alustamist. Kui te saite raseduse ajal Kromeya't, võib teie lapsel kuni ligikaudu viie kuu jooksul pärast teie viimast raseduse ajal saadud annust olla suurem risk infektsioonide tekkeks. On tähtis, et te räägiksite oma lapse arstile ja teistele arstidele teie raseduse aegsest Kromeya ravist, et nad saaksid otsustada, millal teie last vaksineerida.

Südamepuudulikkus

- Tähtis on arsti informeerida sellest, kui te olete põdenud või põete rasket südamehaigust. Kui teil on kerge südamepuudulikkus ja te saate ravi Kromeya'ga, peab arst hoolikalt jälgima teie südamepuudulikkuse seisundit. Kui teil tekivad südamepuudulikkuse uued või raskemad sümptomid (nt õhupuudus või jalgade turse), pöörduge kohe arsti poole.

Palavik, verevalumid, veritsused või kahvatu jume

- Mõnede patsientide puhul võib keha lakata tootmast vajalikul hulgal vererakke, mis aitavad võidelda infektsioonidega või peatada verejooksu. Kui teil tekib püsiv palavik, kui teil tekib kergesti sinikaid või verejookse või te olete väga kahvatu, võtke kohe ühendust oma arstiga. Arst võib otsustada ravi katkestada.

Vähk

- Väga harvadel juhtudel on esinenud adalimumabi või teisi TNFalfa blokaatoreid kasutavatel lastel ja täiskasvanutel teatud kasvajaid. Tõsise reumatoidartriidiga inimestel, kes on haigust pikka aega põdenud, võib olla keskmisest suurem risk lümfoomi ja leukeemia (vere ja luuüdi rakke kahjustavad vähkkasvajad) tekkeks. Kui te võtate Kromeya't, võib suurened risk lümfoomi, leukeemia või teiste kasvajate tekkeks. Harvadel juhtudel on adalimumabi võtvatel patsientidel leitud spetsiifiline ja halvaloomuline lümfoom. Mõningaid nendest patsientidest raviti asatiopriini või merkaptopuriini sisaldavate ravimitega. Rääkige oma arstile, kui te võtate asatiopriini või merkaptopuriini koos Kromeya'ga.
- Lisaks on adalimumabi kasutavatel patsientidel täheldatud mittemelanoomseid nahakasvajaid. Kui ravi ajal või pärast ravi ilmnevad uued nahakahjustuse kolded või muutub vanade nahamoodustiste või kahjustuskollete välimus, rääkige sellest oma arstile.
- Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) (spetsiifiline kopsuhaigus) patsientidel, kes said ravi teise TNFalfa blokaatoriga, esines peale lümfoomi ka teisi vähkkasvajaid. Kui teil on krooniline obstruktiivne kopsuhaigus või kui te suitsetate palju, peaksite te oma arstiga nõu pidama, kas ravi TNFalfa blokaatoriga on teile sobiv.
- Harvadel juhtudel võib ravi Kromeya'ga põhjustada luupuselaadset sündroomi. Pöörduge arstile, kui tekivad sümptomid, nagu püsiv selge põhjuseta lööve, palavik, liigesevalu või väsimus.

Lapsed ja noorukid

- Vaktsineerimised: võimalusel teostage lapsel kõik ajalised vaktsineerimised, enne kui alustate Kromeya kasutamist.
- Ärge manustage Kromeya't poliartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga alla 2 aasta vanustele lastele.
- Ärge kasutage 40 mg süstlit ega 40 mg pen-süstlit, kui soovitatav annus ei ole 40 mg.

Muud ravimid ja Kromeya

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Kromeya't võib kasutada koos metotreksaadi või teatud teiste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega (sulfasalasiin, hüdroksüklorokviin, leflunomiid ja süstitavad kullapreparaadid), kortikosteroidide või valuvaigistitega, sh mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVA-d).

Suurenenud riski tõttu tõsiste infektsioonide tekkeks ei tohi Kromeya't kasutada koos ravimitega, mis sisaldavad toimeainena anakinrat või abatasepti. Anakinra või abatasepti kombinatsiooni adalimumabi või mõne muu TNF antagonistiga ei ole soovitatav võimaliku suurenenud riski tõttu infektsioonide, sh tõsiste infektsioonide ja muude võimalike farmakoloogiliste koostoimete tekkeks. Kui teil on küsimusi, pöörduge palun oma arsti poole.

Rasedus ja imetamine

Kui te arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage nõu oma arsti või apteekriga, enne kui hakkate seda ravimit kasutama.

Teil on soovitatav hoiduda rasestumisest ja te peate kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit Kromeya kasutamise ajal ja vähemalt 5 kuud pärast viimast Kromeya süstet. Kui te rasestute, peate pöörduma oma arsti poole.

Kromeya't tohib raseduse ajal kasutada üksnes vajaduse korral.

Rasedusuuringu alusel ei esine nud suuremat sünnidefektide riski, kui ema sai raseduse ajal ravi adalimumabiga, võrreldes rasedustega, kui sama haigusega emad ei saanud ravi adalimumabiga.

Kromeya't võib kasutada imetamise ajal.

Kui te saate raseduse ajal Kromeya't, võib teie lapsel olla suurem risk infektsioonide tekkeks. On tähtis, et te räägiksite enne teie lapse vaktsineerimist oma lapse arstile ja teistele tervishoiutöötajatele teie raseduse aegsest ravist Kromeya'ga (lisateavet vaadake vaktsineerimise lõigust).

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kromeya mõjutab kergelt autojuhtimise, jalgrattaga sõitmise ja masinate käsitsemise võimet. Pärast Kromeya manustamist võib tekkida tunne, nagu tuba pöörleks (vertiigo), ja nägemishäireid.

Kromeya sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 0,8 ml annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Kromea't kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kromea't süstitakse naha alla (subkutaanne manustamine). Patsiendid, kes vajavad väiksemat kui 40 mg annust, peavad kasutama Kromea 40 mg ravimvormi, mis on saadaval viaalis.

Kromea soovitatavad annused iga kinnitatud näidustuse puhul on esitatud alljärgnevas tabelis.

Reumatoidartriit, psoriaatiline artriit, anküloseeriv spondüliit või anküloseeriva spondüliidi radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit		
Vanus või kehakaal	Kui palju ravimit ja millal manustada?	Märkused
Täiskasvanud	40 mg igal teisel nädalal	Reumatoidartriidi korral jätkatakse ravi ajal Kromea'ga metotreksaadi kasutamist. Kui arst leiab, et metotreksaadi kasutamine on sobimatu, võib Kromea't manustada üksinda. Kui teil on reumatoidartriit ning te ei saa ravi ajal Kromea'ga metotreksaati, võib arst otsustada, et saate 40 mg Kromea't igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal.

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit		
Vanus või kehakaal	Kui palju ravimit ja millal manustada?	Märkused
Lapsed, noorukid ja täiskasvanud alates vanusest 2 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem	40 mg igal teisel nädalal	Ei rakendata
Lapsed ja noorukid alates vanusest 2 aastat, kehakaaluga 10 kg kuni alla 30 kg	20 mg igal teisel nädalal	Ei rakendata

Entesiidiga seotud artriit		
Vanus või kehakaal	Kui palju ravimit ja millal manustada?	Märkused
Lapsed, noorukid ja täiskasvanud alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem	40 mg igal teisel nädalal	Ei rakendata
Lapsed ja noorukid alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga 15 kg kuni alla 30 kg	20 mg igal teisel nädalal	Ei rakendata

Naastuline psoriaas		
Vanus või kehakaal	Kui palju ravimit ja millal manustada?	Märkused
Täiskasvanud	Algannus on 80 mg (kahe 40 mg süstena ühel päeval), seejärel manustatakse 40 mg igal teisel nädalal alates esimesest nädalast pärast algannust. Jätkake Kromea süstimist senikaua, kui arst on teile öelnud.	Kui see annus ei toimi piisavalt hästi, võib arst suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.
Lapsed ja noorukid vanuses 4 kuni 17 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem	Algannus 40 mg, seejärel 40 mg üks nädal hiljem. Edaspidi on tavaline annus 40 mg iga kahe nädala järel.	Ei rakendata
Lapsed ja noorukid vanuses 4 kuni 17 aastat, kehakaaluga 15 kg kuni alla 30 kg	Algannus 20 mg, seejärel 20 mg üks nädal hiljem. Edasi on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal.	Ei rakendata

Crohni tõbi		
Vanus või kehakaal	Kui palju ravimit ja millal manustada?	Märkused
Lapsed, noorukid ja täiskasvanud alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga 40 kg või rohkem	Algannus 80 mg (kahe 40 mg süstena ühel päeval), millele järgneb kahe nädala pärast 40 mg. Kui on tarvis kiiremat mõju, võib teie arst määrata algannuse 160 mg (nelja 40 mg süstena ühel päeval või kahe 40 mg süstena päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg (kahe 40 mg süstena ühel päeval) kahe nädala pärast. Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.	Kui see annus ei toimi piisavalt hästi, võib teie arst suurendada annuse sagedust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.
Lapsed ja noorukid vanuses 6 kuni 17 aastat, kehakaaluga vähem kui 40 kg	Algannus 40 mg, millele järgneb 20 mg kahe nädala pärast. Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib teie arst määrata esimese annusena 80 mg (kahe 40 mg süstena ühel päeval), millele järgneb 40 mg kahe nädala pärast. Seejärel on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal.	Kui see annus ei toimi piisavalt hästi, võib teie arst suurendada annuse sagedust 20 mg-ni igal nädalal.

Haavandiline koliit		
Vanus või kehakaal	Kui palju ravimit ja millal manustada?	Märkused
Täiskasvanud	Algannus 160 mg (nelja 40 mg süstena ühel päeval või kahe 40 mg süstena kahel järjestikusel päeval) ja seejärel 80 mg (kahe 40 mg süstena ühel päeval) kaks nädalat hiljem. Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.	Kui see annus ei toimi piisavalt hästi, võib arst annust suurendada 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.

Mitteinfektsioosne soonkestapõletik		
Vanus või kehakaal	Kui palju ravimit ja millal manustada?	Märkused
Täiskasvanud	Algannus 80 mg (kahe 40 mg süstena), millele järgneb 40 mg manustamine igal teisel nädalal, alustades üks nädal pärast algannust. Te peate jätkama Kromea süstimist senikaua, kui arst on soovitanud.	Ravi ajal Kromea'ga võib jätkata kortikosteroidide või teiste immuunsüsteemi mõjutavate ravimite kasutamist. Kromea't võib kasutada ka üksinda.
Lapsed ja noorukid alates vanusest 2 aastat, kehakaaluga alla 30 kg	20 mg igal teisel nädalal	Teie arst võib algannuseks määrata 40 mg, mis manustatakse üks nädal enne tavaliste annustega alustamist. Kromea't on soovitatav kasutada kombinatsioonis metotreksaadiga.
Lapsed ja noorukid alates vanusest 2 aastat, kehakaaluga vähemalt 30 kg	40 mg igal teisel nädalal	Teie arst võib algannuseks määrata ka 80 mg, mis manustatakse üks nädal enne tavaliste annustega alustamist. Kromea't on soovitatav kasutada kombinatsioonis metotreksaadiga.

Manustamisviis ja -tee

Kromea't manustatakse süstena naha alla (subkutaanse süstena).

Täpne juhend Kromea süstimiseks on lõigus 7 „Kasutusjuhend“.

Kui te kasutate Kromea't rohkem kui ette nähtud

Kui te süstite Kromea't kogemata sagedamini kui ette nähtud, helistage oma arstile või apteekrile ning selgitage talle, et süstisite ettenähtust rohkem ravimit. Võtke endaga alati kaasa selle ravimi välispakend, isegi kui see on tühi.

Kui te unustate Kromea't kasutada

Kui te unustate end süstida, manustage Kromea järgmine annus niipea kui meelde tuleb. Sellele järgnev annus manustage tavalisel ettenähtud ajal, nagu te ei oleks annust unustanud.

Kui te lõpetate Kromeya kasutamise

Otsus Kromeya'ga ravi lõpetamiseks peab olema langetatud koos arstiga. Ravi lõpetamisel võivad teie haiguse sümptomid jälle tagasi tulla.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Enamik kõrvaltoimeid on kerged või keskmise raskusega, ent mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised ja vajada ravi. Kõrvaltoimed võivad avalduda kuni 4 kuu jooksul või kauemgi pärast viimast Kromeya süstet.

Otsige kiiresti arstiabi, kui te märkate mis tahes järgnevat allergilise reaktsiooni või südamepuudulikkuse tunnust:

- raske lööve, nõgestõbi;
- näo, käte, jalgade turse;
- hingamis- või neelamisraskus;
- õhupuudus pingutusel või pikaliheitmisel või jalgade turse.

Rääkige oma arstile niipea kui võimalik, kui märkate midagi järgnevast:

- infektsiooni nähud ja sümptomid, nagu palavik, iiveldus, haavad, hambaprobleemid, põletustunne urineerimisel, nõrkus või väsimus, köha;
- närvisüsteemi probleemide sümptomid, nagu torkimisunne, tuimus, kahelinägemine, käte või jalgade nõrkus;
- nahavähi tunnused, nagu kühm või lahtine haavand, mis ei parane;
- verepildi muutustega seotud nähud ja sümptomid, nagu püsiv palavik, verevalumite teke, verejooks, kahvatus.

Adalimumabi kasutamisel on esinenud järgmised kõrvaltoimed:

Väga sage (võib mõjutada rohkem kui 1 inimest 10-st)

- süstekoha reaktsioonid (sh valu, turse, punetus või sügelus);
- hingamisteede infektsioonid (sh külmetus, vesine nina, põskkoopapõletik, kopsupõletik);
- peavalu;
- kõhuvalu;
- iiveldus ja oksendamine;
- lööve;
- lihasvalu.

Sage (võib mõjutada kuni 1 inimest 10-st)

- tõsised infektsioonid (sh veremürgistus ja gripp);
- soole infektsioonid (sh gastroenteriit);
- nahainfektsioonid (sh tselluliit ja vöötohatis);
- kõrvainfektsioonid;
- suuinfektsioonid (sh hammaste infektsioonid ja külmavillid);
- suguteede infektsioonid;
- kuseteede infektsioon;
- seeninfektsioonid;
- liigeste infektsioonid;
- healoomulised kasvaja;
- nahavähk;
- allergilised reaktsioonid (sh hooajaline allergia);

- dehüdratsioon;
- tujukõikumised (sh depressioon);
- ärevus;
- unehäired;
- tundlikkusehäired, nagu surin, torkimise tunne või tuimus;
- migreen;
- närvijuure kompressiooni sümptomid (sh alaselja valu ja jalavalu);
- nägemishäired;
- silmapõletik;
- silmalau põletik ja silmade turse;
- vertiigo (tunne, nagu tuba pöörleks);
- südamepekslemise tunne;
- kõrge vererõhk;
- õhetus;
- hematoom (hüübinud verest tingitud kõva paistetus);
- köha;
- astma;
- õhupuuduse tunne;
- seedetrakti verejooks;
- düspepsia (seedehäired, puhitus, kõrvetised);
- maohappe reflukshaigus;
- Sjögreni sündroom (sh silmade ja suu kuivus);
- sügelus;
- sügelev lööve;
- verevalumid;
- nahapõletik (nagu ekseem);
- sõrme- ja varbaküünte murdumine;
- suurenenud histamine;
- juustekaotus;
- psoriaasi avaldumine või halvenemine;
- lihasspasmid;
- veri uriinis;
- neeruprobleemid;
- valu rinnus;
- turse (vedelikupeetus kehas, mis põhjustab kudede paisumist);
- palavik;
- vähenenud vere trombotsüütide arv, mis suurendab veritsuste või verevalumite tekkeriski;
- aeglase paranemine.

Aeg-ajalt (võib mõjutada kuni 1 inimest 100-st)

- ebataavalised infektsioonid (sh tuberkuloos ja teised infektsioonid), mis tekivad, kui vastupanuvõime haigusele on vähenenud;
- neuroloogilised infektsioonid (sh viiruslik meningiit);
- silmainfektsioonid;
- bakteriaalsed infektsioonid;
- divertikuliit (jämesoole põletik ja infektsioon);
- vähk, sh lümfisüsteemi vähk (lümfoom) ja melanoom (teatud tüüpi nahavähk);
- immuunhäired, mis võivad mõjutada kopse, nahka ja lümfisõlmi (kõige sagedamini seisundina, mida nimetatakse sarkoidoosiks);
- vaskuliit (veresoonte põletik);
- treemor;
- neuropaatia (närvikahjustus);
- insult;
- kahelinägemine;

- kuulmislangus, sumin kõrvus;
- tunne, et süda lööb ebaregulaarselt, nagu jätaks lööke vahele;
- südameprobleemid, mis võivad põhjustada õhupuuduse tunnet või turset pahklude piirkonnas;
- südameinfarkt;
- suure arteri seina väljasopistumine, veenipõletik ja tromb, veresoone ummistus;
- kopsuhaigused, mis põhjustavad õhupuuduse tunnet (sh põletikku);
- kopsuemboolism (takistus kopsuarteris);
- pleuraefusioon (vedeliku ebanormaalne kogunemine rinnakelmeõõnde);
- kõhunäärme põletik, mis põhjustab tugevat valu kõhus ja seljas;
- raskused neelamisel;
- näo turse (paistetud);
- sapipõie põletik, kivid sapipõies;
- rasvmaks (rasva kogunemine maksarakkudesse);
- õine higistamine;
- armid;
- ebanormaalne lihaskoe lagunemine;
- süsteemne erütematoosne luupus (immuunhaigus, sh naha, südame, kopsude, liigeste ja teiste organsüsteemide põletik);
- unehäired;
- impotentsus;
- põletikud.

Harv (võib mõjutada kuni 1 inimest 1000-st)

- leukeemia (vähkkasvaja, mis mõjutab verd ja luuüdi);
- raske allergiline reaktsioon koos šokiga;
- hulgiskleroos;
- närvide häired (nagu silma nägemisnärvi põletik ja Guillaini-Barré sündroom, seisund, mis võib põhjustada lihasnõrkust, ebanormaalseid aistinguid, torkimistunnet kätel ja ülakehal);
- süda lõpetab pumpamise;
- kopsufibroos (kopsude armistumine);
- sooleulgustus (auk sooleseinas);
- hepatiit (maksapõletik);
- B-hepatiidi infektsiooni taasagenemine;
- autoimmuunne hepatiit (organismi enda immuunsüsteemi põhjustatud maksapõletik);
- kutaanne vaskuliit (naha veresoonte põletik);
- Stevensi-Johnsoni sündroom (eluohulik reaktsioon gripitaoliste sümptomite ja villistuva nahalööbega);
- allergilise reaktsiooniga seotud näo turse (paistetud);
- mitmekujuline erüteem (põletikuline nahalööve);
- luupuselaadne sündroom;
- angioödeem (piirdunud nahaturse);
- lihhenoidne nahalööve (sügelev punakaslilla lööve nahal).

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- hepatospleeniline T-rakuline lümfoom (harvaesinev verevähk, mis lõpeb sageli surmaga);
- merkelirakk-kartsinoom (nahavähi tüüp);
- maksapuudulikkus;
- dermatomüosiidiks nimetatava seisundi halvenemine (avaldub nahalööbena, millega kaasneb lihasnõrkus).

Mõnedel adalimumabiga täheldatud kõrvaltoimetel puuduvad sümptomid ning neid võib tuvastada vaid veretestide abil. Need on:

Väga sage (võib mõjutada rohkem kui 1 inimest 10-st)

- valgeliblede madal tase veres;
- punaliblede madal tase veres;
- tõusnud lipiidide tase veres;
- maksaensüümide aktiivsuse tõus.

Sage (võib mõjutada kuni 1 inimest 10-st)

- valgeliblede kõrge tase veres;
- vereliistakute madal tase veres;
- tõusnud kusiha tase veres;
- ebanormaalne naatriumi tase veres;
- madal kaltsiumi tase veres;
- madal fosfaatide tase veres;
- kõrge veresuhkru tase;
- kõrge laktaatdehüdrogenaasi tase veres;
- autoantikehad veres;
- madal kaaliumi tase veres.

Aeg-ajalt (võib mõjutada kuni 1 inimest 100-st)

- bilirubiini sisalduse suurenemine veres (maksatööd näitav vereanalüüs)

Harv (võib mõjutada kuni 1 inimest 1000-st)

- madal vere valgeliblede, punaliblede ja trombotsüütide tase.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitamissüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Kromea'i säilitada

Hoidke seda ravimit tase eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil/karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Alternatiivne säilitamine:

Vajadusel (näiteks reisides) võib üksikut Kromea süstlit säilitada toatemperatuuril (kuni 25°C) maksimaalselt 14 päeva, valguse eest kaitstult.

Kui süstel on kord juba külmkapist toatemperatuurile välja võetud, **tuleb see ära kasutada 14 päeva jooksul või ära visata**, isegi kui see on külmkappi tagasi pandud.

Märkige üles kuupäev, millal süstel esmakordselt külmkapist välja võeti, ning kuupäev, pärast mida tuleb see ära visata.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Kromeya sisaldab

- Toimeaine on adalimumab. Üks süstel sisaldab 40 mg adalimumabi 0,8 ml lahuses.
- Teised koostisosad on naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, dinaatriumfosfaatdihüdraat, mannitool, naatriumkloriid, sidrunhappe monohüdraat, naatriumsitraat, polüsorbaat 80, naatriumhüdrokksiid ja süstevesi.

Kuidas Kromeya välja näeb ja pakendi sisu

Kromeya 40 mg süstelahus (süste) süstlis on saadaval steriilse selge värvitu lahusega, mis sisaldab 40 mg adalimumabi 0,8 ml lahuses.

Kromeya süstel on klaasist süstal koos nõelakaitse ja sõrmetoega. Igas pakendis on 2 või 6 süstlit ja 2 või 6 alkoholipadjakest.

Kromeya on saadaval viaalis, süstlis ja pen-süstlis.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
Austria

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Itaalia

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

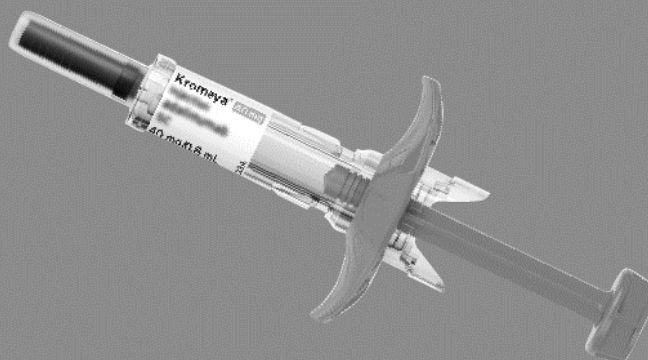
7. Kasutusjuhend

Lugege kasutusjuhend kindlasti läbi ja veenduge, et olete sellest aru saanud ja järgite seda, enne kui hakkate endale Kromeya't süstima. Enne esmakordset kasutamist peab tervishoiutöötaja teile näitama, kuidas Kromeya süstlit õigesti ette valmistada ja sellega süstida. Mis tahes küsimuste korral pidage nõu oma tervishoiutöötajaga.

7. Kasutusjuhend

Kromeya[®]

Ühekordselt kasutatav süstel
(adalimumab) subkutaanseks
süstimiseks
40 mg



Märkus: pildid on illustratiivsed

Lugege see kasutusjuhend hoolikalt lõpuni, enne kui alustate Kromeya süstli kasutamist.

Oluline teave

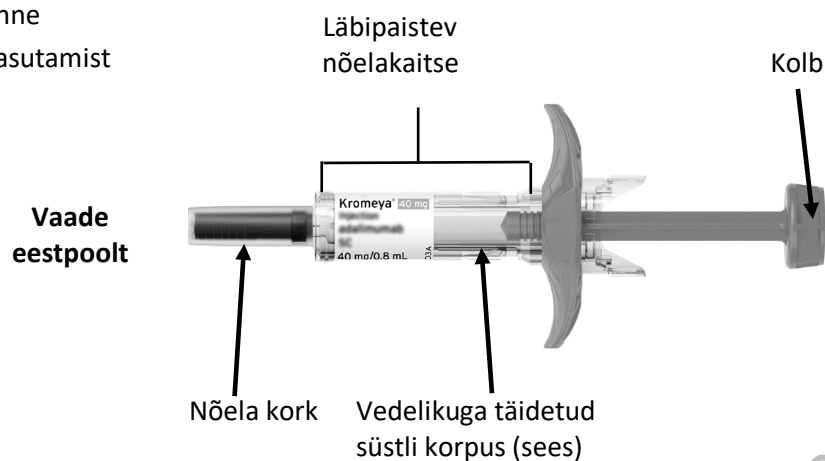
- Kasutage Kromeya süstlit üksnes pärast seda, kui teie tervishoiutöötaja on teile õpetanud, kuidas süstlit õigesti kasutada.
- Kromeya on ühekordseks kasutamiseks mõeldud süstel.
- Kromeya süstlil on läbipaistev nõelakaitse, mis katab nõela pärast süstimise lõpetamist.
- Alla 12-aastastel lastel ei ole lubatud ennetise süstida. Neid peab süstima väljaõppe saanud täiskasvanu.
- Hoidke Kromeya süstel ja teravate esemete konteiner laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- **Ärge** raputage. Raputades võite rikkkuda süstli ja ravimi.
- **Ärge** kasutage Kromeya süstlit, kui vedelik on hägune või selle värvus on muutunud või kui selles on väikesi osakesi või helbeid. Vedelik peab olema selge ja värvitu.
- **Ärge** proovige aktiveerida läbipaistvat nõelakaitset enne süstimist.
- **Ärge** pistke oma sõrmi läbipaistva nõelakaitse avasse.
- **Ärge** kasutage Kromeya süstlit, kui see on olnud külmunud või jäänud otsese päikesevalguse kätte.
- **Ärge** kasutage Kromeya süstlit, kui see on maha kukkunud või purunenud, sest süstel võib olla katki, ehkki te ei näe seda.
Selle asemel kasutage uut süstlit.

Säilitamistingimused

- Hoidke süstel originaalkarbis, valguse eest kaitstult.
- Hoidke süstel külmkapis temperatuuril 2°C...8°C.
- Vajadusel, näiteks reisides, võib üksikut süstlit hoida toatemperatuuril kuni 14 päeva.

Tutvuge Kromeja süstliga

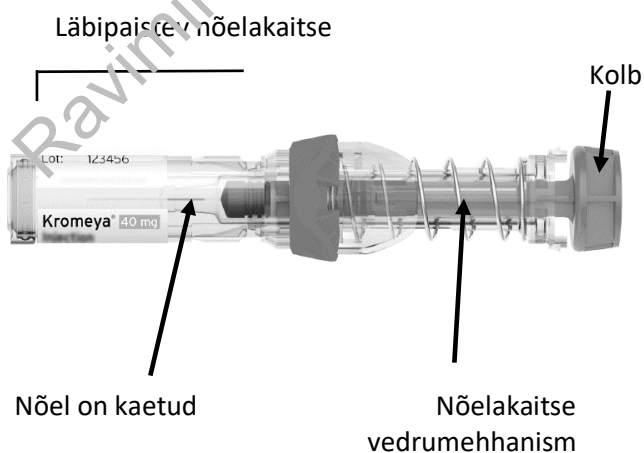
Enne
kasutamist



Vaade
tagantpoolt



Pärast
kasutamist



1. samm Tehke ettevalmistused süstimiseks

Igas Kromeja süstlite kabis on kaks või kuus süstlit.

1.1 Seadke hästi valgustatud kohas valmis puhas tasane aluspind, näiteks laud või tööpind.

1.2 Teil läheb tarvis ka (joonis A):

- alkoholipadjakest (on karbis kaasas);
- vati- või marlitupsu ja
- teravate esemete konteinerit.

Avage teravate esemete konteiner, nii et see on kasutamiseks valmis.

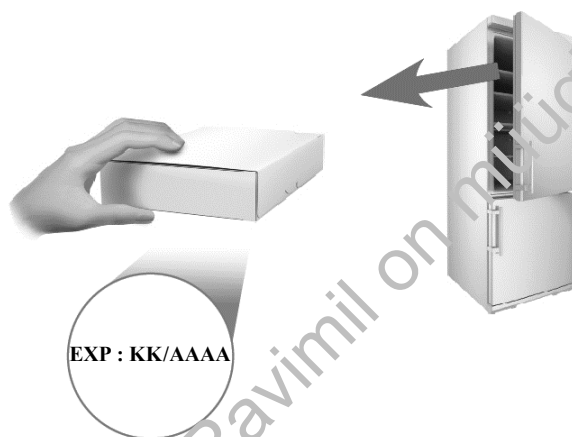


Joonis A

1.3 Võtke karp külmkapist välja (joonis B).

1.4 Kontrollige karbi küljelt kõlblikkusaega (joonis B).

Hoiatus. Ärge kasutage ravimit, kui kõlblikkusaeg on möödas.



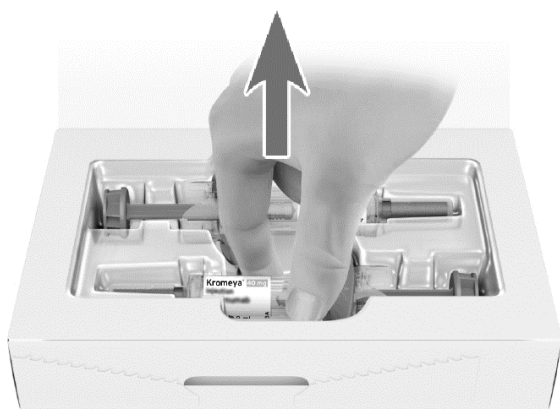
Joonis B

1.5 Ettevaatust! Ärge võtke süstlit kätte hoides kolvist või nõela korgist. Sedasi võite rikkuda süstli või aktiveerida läbipaistva nõelakaitse.

Võtke süstel originaalkarbist välja nii:

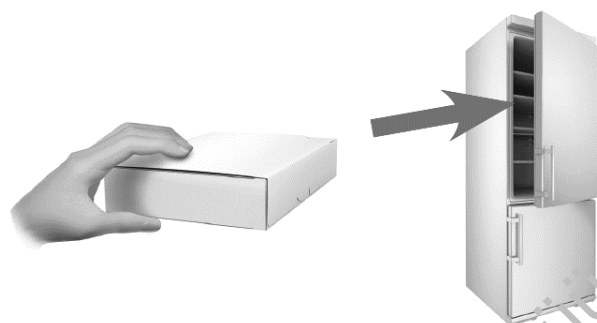
- võtke kahe sõrmega kinni läbipaistva nõelakatte keskosast;
- tõstke süstel otse üles, pakendist välja (joonis C).

Asetage see puhtale tasasele aluspinnale.



Joonis C

1.6 Pange allesjäänud süstel (süstlid) originaalkarbis tagasi külmkappi (joonis D). Kasutamata süstli(te) säilitamise kohta lugege infot säilitamistingimuste lõigust.



Joonis D

1.7 Jätke süstel 30 minutiks toatemperatuuril seisma, et ravim saaks üles soojeneda. Külma ravimi süstimine võib olla valus (joonis E).



Joonis E

Hoiatus. Ärge soojendage süstlit ühelgi muul viisil, nt mikrolaineahjus, kuuma veega või otsese päikesevalguse käes.

Hoiatus. Ärge võtke nõela korki ära sel ajal, kui süstel soojeneb toatemperatuurini.

2. samm Peske käed

2.1 Peske käed hoolikalt seebi ja veega (joonis F) ning kuivatage käed.

Hoiatus. Ka siis, kui kasutate kindaid, tuleb ikkagi käed puhtaks pesta.

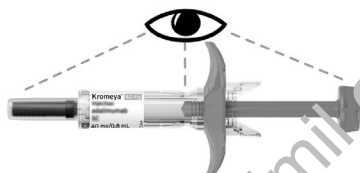


Joonis F

3. samm Kontrollige süstlit

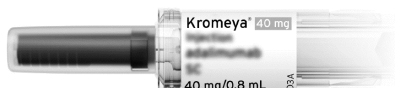
3.1 Kontrollige süstlit ja veenduge, et:

- süstel, läbipaistev nõelakaitse ja nõela kork on terved - kriimustusteta ja rikkumata (joonis G);



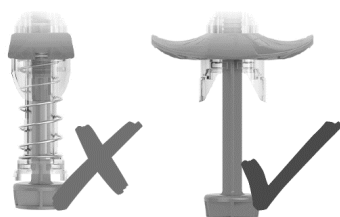
Joonis G

- nõela kork on kindlalt kinnitunud (joonis H);



Joonis H

- nõelakaitse vedrumehhanism ei ole välja tulnud (joonis I).



Joonis I

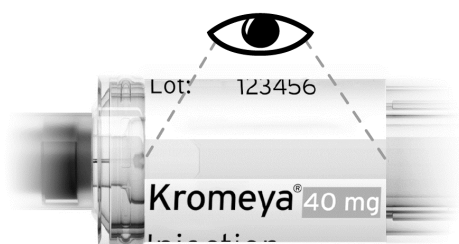
Hoiatus. Ärge kasutage süstlit, kui see on mis tahes viisil rikutud.

Selline süstel tuleb visata teravate esemete konteinerisse. Seejärel võtke ühendust oma tervishoiutöötaja või apteekriga.

3.2 Kontrollige süstlis olevat vedelikku ja veenduge, et:

- vedelik on selge, värvitu ega sisalda väikseid osakesi (joonis J).

Hoiatus. Ärge kasutage süstlit, kui vedelikus on nähtavaid osakesi või see on muutunud häguseks, selle värv on muutunud või see sisaldab helbeid.



Joonis J

3.3 Kontrollige süstli silti ja veenduge, et:

- süstlil on nimi Kromeya (joonis K);
- süstlil märgitud kõlblikkusaeg ei ole möödunud (joonis K).



Joonis K

Hoiatus. Ärge kasutage süstlit, kui:

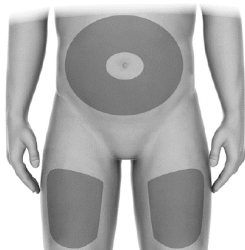
- süstlil olev nimi ei ole Kromeya;
- süstlil märgitud kõlblikkusaeg on möödunud.

Sel juhul visake süstel teravate esemete konteinerisse ja võtke ühendust oma tervishoiutöötaja või apteekriga.

4. samm Valige süstekoht

4.1 Valige välja süstekoht (joonis L):

- reie ülaosas;
- kõhul (süstige vähemalt 5 sentimeetrit nabast eemale).



Joonis L

4.2 Valige iga kord erinev süstekoht (vähemalt 2,5 sentimeetri kaugusel eelmisest süstekohast), et vähendada punetust, ärritust või teisi nahaprobleeme.

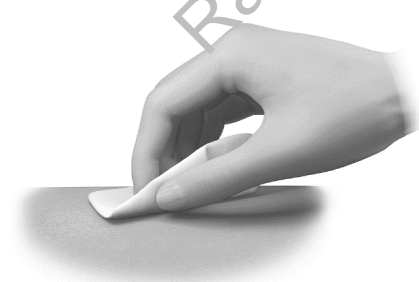
Hoiatus. Ärge süstige piirkonda, mis on valus (hell), verevalimitega, punetav, kõva, armistunud või kus teil on venitusarmid.

Hoiatus. Kui teil on psoriaas, ärge süstige psoriaasikoldeesse või punetavatesse, paksenenud, turses või ketendavatesse laikudesse.

5. samm Puhastage süstekoht

5.1 Puhastage süstekoha nahk pühkides seda alkoholipadjakesega (joonis M)

Hoiatus. Ärge puhuge süstekohale ega puudutage seda enam pärast puhastamist.

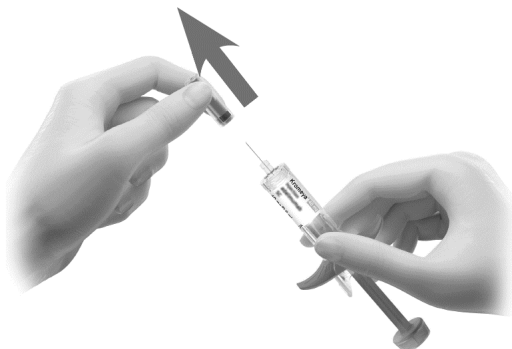


Joonis M

6. samm Süstige

6.1 Võtke nõela kork ära

- Võtke süstel alati kätte nii, et hoiate seda läbipaistvast nõelakaitsest.
- Hoidke süstlit suunaga üles ja tõmmake nõela kork otse ära (joonis N).



Joonis N

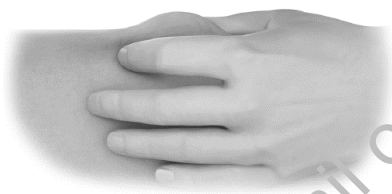
Võite näha nõela otsas vedelikutilkku.

- Visake nõela kork ära.

Hoiatus. Ärge puudutage nõela.

6.2 Tõmmake nahk volti

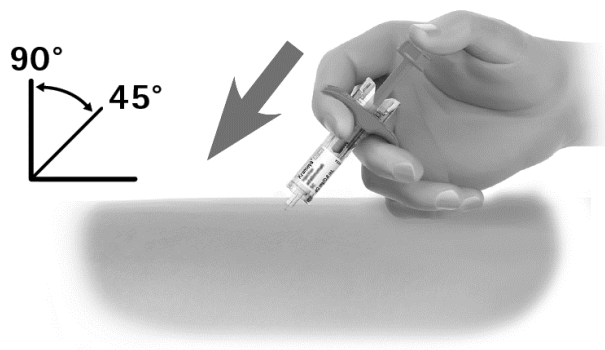
- Hoidke süstlit käes nagu pliiatsit.
- Teise käega tõmmake nahk õrnalt volti (ilma pigistamata), et te ei süstiks kogemata ravimit lihasesse (joonis O).



Joonis O

6.3 Torgake nõel sisse

- Kiire järsu liigutusega lükake nõel kogupikkuses naha sisse 45° kuni 90° nurga all (joonis P).

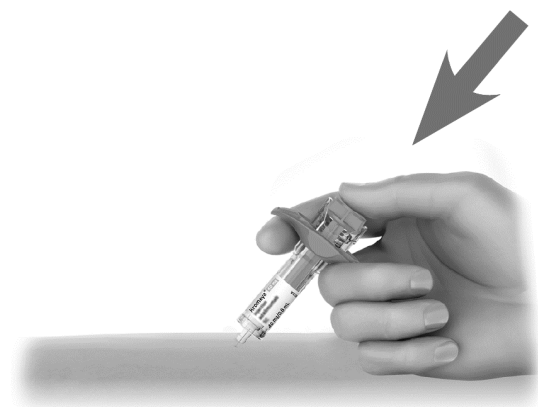


Joonis P

- Pärast nõela naha sisse torkamist vabastage volti tõmmatud nahk.

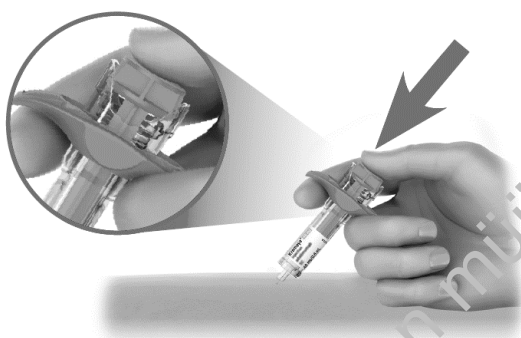
6.4 Süstige

- Vajutage pöidlaga kolvile ja suruge see ettevaatlikult lõpuni süstlisse (joonis Q).



Joonis Q

- Vajutage veel viimast korda kolvile, veendumaks, et olete süstinud kogu annuse (joonis R).
- Hoidke süstlit kindlalt sama nurga all, seda liigutamata (joonis R).

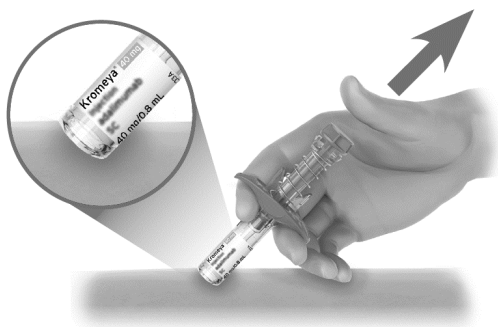


Joonis R

Ärge tõmmake nõela kohe nahast välja, kui kolb on lõpuni sisse lükatud.

Tõstke põial aeglaselt üles.

See võimaldab nõelal liikuda tagasi läbipaistvasse nõelakaitsesse, mis katab kogu nõela (joonis S).



Joonis S

Hoiatus. Helistage tervishoiutöötajale või apteekrile, kui:

- te ei süstinud kogu annust või
- läbipaistev nõelakate ei aktiveerunud pärast süstimist.

Hoiatus. Ärge kasutage süstlit uuesti, kui teil õnnestus süstida vaid osa annusest.

Ärge proovige panna nõelale korki tagasi, sest võite sedasi ennast nõelaga torgata.

6.5 Kui süstekohal on verd või vedelikku, suruge vati- või marlitupsuga kergelt nahale (joonis T).



Joonis T

7. samm Visake süstel minema

7.1 Visake kasutatud süstel teravate esemete konteinerisse kohe pärast kasutamist (joonis U).



Joonis U

Hoiatus. Hoidke oma teravate esemete konteiner laste eest kättesaamatus kohas.

Hoiatus. Ärge visake süstlit minema koos olmejäätmetega.

Kui teil ei ole teravate esemete konteinerit, siis võite kasutada mõnda majapidamises leiduvat konteinerit, mis on:

- toodetud tugevast ja vastupidavast plastist;
- tihedalt suletav torkekindla kaanega, mis ei lase teravatel esemetel konteinerist välja tungida;
- seisab kasutamise ajal kindlalt püsti;
- lekkekindel ja
- õigesti märgistatud - teavitab konteineris olevatest ohtlikest jäätmetest.

7.2 Kui teie teravate esemete konteiner on peaaegu täis, siis peate järgima kohalikke jäätmekäitluse nõudeid, et vabaneda oma teravate esemete konteinerist.

Ärge korduvkasutage kasutatud teravate esemete konteinerit.

8. samm Kirjutage üles süstimise andmed

8.1 1 Et teil oleks kergem meeles pidada, millal ja kuhu te peate tegema järgmise süste, kirjutage üles süstimise kuupäevad ja kasutatud süstekohad (joonis V).



Joonis V

Ravimil on müügiluba lõppenud

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Kromeya 40 mg süstelahus pen-süstlis adalimumab (*adalimumabum*)

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Arst annab teile patsiendi teabekaardi, mis sisaldab tähtsat ohutusala informatsiooni, millest peate teadlik olema enne Kromeya'ga ravi alustamist ja ravi ajal. Kandke patsiendi teabekaarti endaga kaasas ravi ajal ja 4 kuud pärast seda, kui saite (või teie laps sai) viimase Kromeya süste.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Kromeya ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Kromeya kasutamist
3. Kuidas Kromeya't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Kromeya't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Kasutusjuhend

1. Mis ravim on Kromeya ja milleks seda kasutatakse

Kromeya sisaldab toimeainet adalimumab. See on ravim, mis mõjutab teie keha immuunsüsteemi (kaitsevõimet).

Kromeya't kasutatakse järgmiste põletikuliste haiguste raviks:

- reumatoidartriit
- polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit
- entesiidiga seotud artriit
- anküloseeriv spondüliit
- anküloseeriva spondüliidi radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit
- psoriaatiline artriit
- psoriaas
- Crohni tõbi
- haavandiline koliit ja
- mitteinfektsioosne soonkestapõletik

Kromeya toimeaine adalimumab on monoklonaalne antikeha. Monoklonaalsed antikehad on proteiinid ehk valgud, mis seonduvad spetsiifilise sihtmärgiga kehas.

Adalimumabi sihtmärgiks on teine proteiin, mida nimetatakse tuumori nekroosi faktoriks (TNFalfa) ja mida eespool loetletud põletikuliste haiguste puhul esineb organismis suurtes kogustes. Seondudes TNFalfaga, blokeerib Kromeya selle ja vähendab nende haigustega kaasnevat põletikku.

Reumatoidartriit

Reumatoidartriit on liigeste põletikuline haigus.

Kromeya't kasutatakse reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel. Kui teil on mõõdukas või raske äge reumatoidartriit, võidakse teile esialgu anda teisi haigust modifitseerivaid ravimeid, näiteks metotreksaati. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, määratakse teile Kromeya reumatoidartriidi raviks.

Kromeya't võib kasutada raske, aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks ka ilma eelneva metotreksaadi ravita.

Kromeya võib aeglustada haigusest põhjustatud liigeste luulise ja kõhrelise osa kahjustumist ja parandada füüsilist funktsiooni.

Tavaliselt kasutatakse Kromeya't koos metotreksaadiga. Kui arst leiab, et metotreksaadi kasutamine on sobimatu, võib Kromeya't kasutada üksinda.

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit ja entesiidiga seotud artriit

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit ja entesiidiga seotud artriit on liigeste põletikulised haigused, mis tavaliselt avalduvad esmakordselt lapseas.

Kromeya't kasutatakse polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi raviks 2...17-aastastel lastel ja noorukitel ning entesiidiga seotud artriidi raviks lastel ja noorukitel vanuses 6 kuni 17 aastat. Alguses võidakse patsiendile anda teisi haigust modifitseerivaid ravimeid, nagu metotreksaati. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, antakse patsiendile polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi või entesiidiga seotud artriidi raviks Kromeya't.

Anküloseeriv spondüliit ja anküloseeriva spondüliidi radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

Anküloseeriv spondüliit ja anküloseeriva spondüliidi radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit on lülisamba põletikulised haigused.

Kromeya't kasutatakse nende haiguste raviks täiskasvanutel. Kui teil on anküloseeriv spondüliit või anküloseeriva spondüliidi radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, antakse teile haiguse nähtude ja sümptomite vähendamiseks Kromeya't.

Psoriaatiline artriit

Psoriaatiline artriit on liigeste põletikuline haigus, mida seostatakse psoriaasiga.

Kromeya't kasutatakse psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanutel.

Kromeya pidurdab haigusest tulenevat liigeste luu- ja kõhrekahjustuse süvenemist ja parandab füüsilist funktsiooni.

Naastuline psoriaas täiskasvanutel ja lastel

Naastuline psoriaas on põletikuline nahahaigus, mille tagajärjel ilmuvad nahale punetavad ketendavad laigud, mis on kaetud hõbedaste naastukestega. Naastuline psoriaas võib kahjustada ka küüsi, põhjustades nende murenemist, paksenemist ja küüneloožist üles kerkimist, millega võib kaasneda valu. Psoriaasi põhjuseks arvatakse olevat probleemid organismi immuunsüsteemi töös, mille tõttu hoogustub naharakkude moodustumine.

Kromeya't kasutatakse mõõduka kuni raske naastulise psoriaasi raviks täiskasvanutel. Kromeya't kasutatakse ka raske naastulise psoriaasi raviks lastel ja noorukitel vanuses 4...17 aastat, kellel nahale manustatavad ravimid ja ravi UV-valgusega ei ole andnud piisavaid tulemusi või kellele selline ravi ei sobi.

Crohni tõbi täiskasvanutel ja lastel

Crohni tõbi on soolestiku põletikuline haigus.

Kromeya't kasutatakse Crohni tõve raviks täiskasvanutel ja 6...17-aastastel lastel. Kui teil on Crohni tõbi, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui ravi nende ravimitega ei ole piisavalt tõhus, antakse teile Crohni tõve nähtude ja sümptomite vähendamiseks Kromeya't.

Haavandiline koliit

Haavandiline koliit on põletikuline soolehaigus.

Kromeya't kasutatakse haavandilise koliidi raviks täiskasvanutel. Kui teil on haavandiline koliit, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui ravi nende ravimitega ei toimi piisavalt hästi, antakse teile haiguse nähtude ja sümptomite vähendamiseks Kromeya't.

Mitteinfektsioosne soonkestapõletik täiskasvanutel ja lastel

Mitteinfektsioosne soonkestapõletik on põletikuline haigus, mis haarab silma teatud osad. See põletik põhjustab nägemise halvenemist ja/või hõljumite esinemist silmas (mustad täpid või virvendavad jooned, mis liiguvad üle nägemisvälja). Kromeya toimel põletik väheneb.

Kromeya't kasutatakse:

- täiskasvanutel mitteinfektsioosse soonkestapõletiku raviks, kus põletik esineb silma tagaosas
- kroonilise mitteinfektsioosse soonkestapõletiku raviks vähemalt 2-aastastel lastel, kellel põletik haarab silma eesmist osa.

2. Mida on vaja teada enne Kromeya kasutamist

Ärge kasutage Kromeya't

- kui olete adalimumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te põete rasket infektsiooni, kaasa arvatud tuberkuloos, sepsis (veremürgistus) või teised oportunistlikud infektsioonid (ebatavalised infektsioonid, mis on seotud immuunsüsteemi nõrkusega). Tähtis on arsti informeerida sellest, kui teil esinevad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimus, hambaprobleemid (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).
- kui teil on mõõdukas või raske südamepuudulikkus. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui te olete põdenud või põete rasket südamehaigust (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Kromeya kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga

Allergiline reaktsioon

- Kui teil tekib allergiline reaktsioon koos sümptomitega, nagu rindkere pingsus, vilisev hingamine, pearinglus, tursed või lööve, ärge rohkem Kromeya't süstige ja võtke kohe ühendust oma arstiga, sest harvadel juhtudel võivad need reaktsioonid olla eluohtlikud.

Infektsioon

- Kui teil esineb infektsioon (sh pikaajaline või piirdunud infektsioon, näiteks jala haavand), konsulteerige enne Kromeya kasutamist oma arstiga. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu arstiga.
- Ravi ajal Kromeya'ga võivad teil kergemini tekkida infektsioonid. See risk võib suurened, kui teie kopsufunktsioon on vähenenud. Need infektsioonid võivad olla tõsisemad, sh tuberkuloos, infektsioonid, mis on põhjustatud viiruste, seente, parasiitide või bakterite poolt või teised ebatavaliste mikroorganismide poolt põhjustatud infektsioonid ja sepsis (veremürgistus). Need infektsioonid võivad harvadel juhtudel olla eluohtlikud. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui teil tekivad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimus või hambaprobleemid. Teie arst võib soovitada teil ravi Kromeya'ga ajutiselt katkestada.

Tuberkuloos (Tb)

- Kuna adalimumabiga ravi saanud patsientidel on kirjeldatud tuberkuloosi juhte, kontrollib arst teid enne Kromeya'ga ravi alustamist tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes. See sisaldab teie haigusloo põhjalikku hindamist koos skriiningtestidega (nt röntgenülevõtte rindkerest ja tuberkuliintest). Nende uuringute teostamine ja tulemused tuleb kirja panna patsiendi teabekaardile. On väga tähtis, et te informeeriks arsti sellest, kui te olete kunagi tuberkuloosi põdenud või kui te olete olnud lähikontaktis tuberkuloosiga. Teil võib ravi jooksul areneda tuberkuloos isegi sel juhul, kui olete saanud tuberkuloosi ennetavat ravi. Kui teil tekivad ravi ajal või pärast ravi tuberkuloosi sümptomid (püsiv köha, kaalulangus, loidus, väike palavik) või avaldub mõni muu infektsioon, informeerige sellest kohe oma arsti.

Reisimine/korduv infektsioon

- Rääkige oma arstile, kui te olete elanud või reisunud piirkondades, kus seeninfektsioonid, nagu histoplasmoos, koktsidioidmükooos või blastomükooos on sagedased.
- Rääkige oma arstile, kui te olete põdenud korduvaid infektsioone või teisi haigusi, mis suurendavad infektsiooniohtu.

B-hepatiidi viirus

- Rääkige oma arstile, kui te olete B-hepatiidi viiruse (HBV) kandja, kui teil on aktiivne HBV või kui te arvate, et teil on oht nakatuda HBV-sse. Teie arst peab teid HBV suhtes testima. Adalimumab võib põhjustada HBV infektsiooni taasägenemist selle viiruse kandjatel. Mõnedel harvadel juhtudel, eriti kui te võtate teisi ravimeid, mis suruvad immuunsüsteemi alla, võib HBV infektsiooni taasägenemine olla eluohtlik.

Vanus üle 65 aasta

- Kui olete vanem kui 65-aastane, võib teil Kromeya võtmise ajal olla suurem kalduvus infektsioonide tekkeks. Kui te saate ravi Kromeya'ga, peate te koos oma arstiga pöörama erilist tähelepanu infektsioonisümptomitele. On tähtis, et räägiks arstile, kui teil tekivad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimustunne või probleemid hammastega.

Kirurgia või hambaravi protseduurid

- Kui teil planeeritakse kirurgilisi või hambaravi protseduure, rääkige oma arstile, et te kasutate Kromeya't. Teie arst võib soovitada ravi Kromeya'ga ajutiselt katkestada.

Demüeliniseeriv haigus

- Kui teil on või avaldub demüeliniseeriv haigus, nagu *sclerosis multiplex* (hulgiskleroos) (haigus, mis kahjustab närve ümbritsevat kaitsekihti), siis otsustab arst, kas te tohite Kromeya't kasutada või ravi Kromeya'ga jätkata. Teavitage oma arsti kohe, kui teil tekivad sellised sümptomid nagu nägemise muutused, käte või jalgade nõrkus või tuimus või surisemistunne ükskõik millises kehaosas.

Vaktsiinid

- Teatud vaktsiinid sisaldavad haigust tekitavate viiruste või bakterite nõrgestatud elusvorme. Neid ei tohi manustada ravi ajal Kromeya'ga, sest need võivad põhjustada infektsioone. Enne mis tahes vaktsiinide saamist pidage nõu oma arstiga. On soovitatav, et võimalusel teostataks lastel kõik eakohased plaanipärased immuniseerimised enne Kromeya'ga ravi alustamist. Kui te saite raseduse ajal Kromeya't, võib teie lapsel kuni ligikaudu viie kuu jooksul pärast teie viimast raseduse ajal saadud annust olla suurem risk infektsioonide tekkeks. On tähtis, et te räägiksite oma lapse arstile ja teistele arstidele teie raseduse aegsest Kromeya ravist, et nad saaksid otsustada, millal teie last vaksineerida.

Südamepuudulikkus

- Tähtis on arsti informeerida sellest, kui te olete põdenud või põete rasket südamehaigust. Kui teil on kerge südamepuudulikkus ja te saate ravi Kromeya'ga, peab arst hoolikalt jälgima teie südamepuudulikkuse seisundit. Kui teil tekivad südamepuudulikkuse uued või raskemad sümptomid (nt õhupuudus või jalgade turse), pöörduge kohe arsti poole.

Palavik, verevalumid, veritsused või kahvatu jume

- Mõnede patsientide puhul võib keha lakata tootmast vajalikul hulgal vererakke, mis aitavad võidelda infektsioonidega või peatada verejooksu. Kui teil tekib püsiv palavik, kui teil tekib kergesti sinikaid või verejookse või te olete väga kahvatu, võtke kohe ühendust oma arstiga. Arst võib otsustada ravi katkestada.

Vähk

- Väga harvadel juhtudel on esinenud adalimumabi või teisi TNFalfa blokaatoreid kasutavatel lastel ja täiskasvanutel teatud kasvajaid. Tõsise reumatoidartriidiga inimestel, kes on haigust pikka aega põdenud, võib olla keskmisest suurem risk lümfoomi ja leukeemia (vere ja luuüdi rakke kahjustavad vähkkasvajad) tekkeks. Kui te võtate Kromeya't, võib suurened risk lümfoomi, leukeemia või teiste kasvajate tekkeks. Harvadel juhtudel on adalimumabi võtvatel patsientidel leitud spetsiifiline ja halvaloomuline lümfoom. Mõningaid nendest patsientidest raviti asatiopriini või merkaptopuriini sisaldavate ravimitega. Rääkige oma arstile, kui te võtate asatiopriini või merkaptopuriini koos Kromeya'ga.
- Lisaks on adalimumabi kasutavatel patsientidel täheldatud mittemelanoomseid nahakasvajaid. Kui ravi ajal või pärast ravi ilmnevad uued nahakahjustuse kolded või muutub vanade nahamoodustiste või kahjustuskollete välimus, rääkige sellest oma arstile.
- Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) (spetsiifiline kopsuhaigus) patsientidel, kes said ravi teise TNFalfa blokaatoriga, esines peale lümfoomi ka teisi vähkkasvajaid. Kui teil on krooniline obstruktiivne kopsuhaigus või kui te suitsetate palju, peaksite te oma arstiga nõu pidama, kas ravi TNFalfa blokaatoriga on teile sobiv.
- Harvadel juhtudel võib ravi Kromeya'ga põhjustada luupuselaadset sündroomi. Pöörduge arstile, kui tekivad sümptomid, nagu püsiv selge põhjuseta lööve, palavik, liigesevalu või väsimus.

Lapsed ja noorukid

- Vaktsineerimised: võimalusel teostage lapsel kõik ajalised vaktsineerimised, enne kui alustate Kromeya kasutamist.
- Ärge manustage Kromeya't poliartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga alla 2 aasta vanustele lastele.
- Ärge kasutage 40 mg süstlit ega 40 mg pen-süstlit, kui soovitatav annus ei ole 40 mg.

Muud ravimid ja Kromeya

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Kromeya't võib kasutada koos metotreksaadi või teatud teiste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega (sulfasalasiin, hüdroksüklorokviin, leflunomiid ja süstitavad kullapreparaadid), kortikosteroidide või valuvaigistitega, sh mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVA-d).

Suurenenud riski tõttu tõsiste infektsioonide tekkeks ei tohi Kromeya't kasutada koos ravimitega, mis sisaldavad toimeainena anakinrat või abatatsepti. Anakinra või abatatsepti kombinatsiooni adalimumabi või mõne muu TNF antagonistiga ei ole soovitatav võimaliku suurenenud riski tõttu infektsioonide, sh tõsiste infektsioonide ja muude võimalike farmakoloogiliste koostoimete tekkeks. Kui teil on küsimusi, pöörduge palun oma arsti poole.

Rasedus ja imetamine

Kui te arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage nõu oma arsti või apteekriga, enne kui hakkate seda ravimit kasutama.

Teil on soovitatav hoiduda rasestumisest ja te peate kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit Kromeya kasutamise ajal ja vähemalt 5 kuud pärast viimast Kromeya süstet. Kui te rasestute, peate pöörduma oma arsti poole.

Kromeya't tohib raseduse ajal kasutada üksnes vajaduse korral.

Rasedusuuringu alusel ei esine nud suuremat sünnidefektide riski, kui ema sai raseduse ajal ravi adalimumabiga, võrreldes rasedustega, kui sama haigusega emad ei saanud ravi adalimumabiga.

Kromeya't võib kasutada imetamise ajal.

Kui te saate raseduse ajal Kromeya't, võib teie lapsel olla suurem risk infektsioonide tekkeks. On tähtis, et te räägiksite enne teie lapse vaktsineerimist oma lapse arstile ja teistele tervishoiutöötajatele teie raseduse aegsest ravist Kromeya'ga (lisateavet vaadake vaktsineerimise lõigust).

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kromeya mõjutab kergelt autojuhtimise, jalgrattaga sõitmise ja masinate käsitsemise võimet. Pärast Kromeya manustamist võib tekkida tunne, nagu tuba pöörleks (vertiigo), ja nägemishäireid.

Kromeya sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 0,8 ml annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Kromea't kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kromea't süstitakse naha alla (subkutaanne manustamine). Patsiendid, kes vajavad väiksemat kui 40 mg annust, peavad kasutama Kromea ravimvormi, mis on saadaval viaalis.

Kromea soovitatavad annused iga kinnitatud näidustuse puhul on esitatud alljärgnevas tabelis.

Reumatoidartriit, psoriaatiline artriit, anküloseeriv spondüliit või anküloseeriva spondüliidi radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit		
Vanus või kehakaal	Kui palju ravimit ja millal manustada?	Märkused
Täiskasvanud	40 mg igal teisel nädalal	Reumatoidartriidi korral jätkatakse ravi ajal Kromea'ga metotreksaadi kasutamist. Kui arst leiab, et metotreksaadi kasutamine on sobimatu, võib Kromea't manustada üksinda. Kui teil on reumatoidartriit ning te ei saa ravi ajal Kromea'ga metotreksaati, võib arst otsustada, et saate 40 mg Kromea't igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal.

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit		
Vanus või kehakaal	Kui palju ravimit ja millal manustada?	Märkused
Lapsed, noorukid ja täiskasvanud alates vanusest 2 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem	40 mg igal teisel nädalal	Ei rakendata
Lapsed ja noorukid alates vanusest 2 aastat, kehakaaluga 10 kg kuni alla 30 kg	20 mg igal teisel nädalal	Ei rakendata

Entesiidiga seotud artriit		
Vanus või kehakaal	Kui palju ravimit ja millal manustada?	Märkused
Lapsed, noorukid ja täiskasvanud alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem	40 mg igal teisel nädalal	Ei rakendata
Lapsed ja noorukid alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga 15 kg kuni alla 30 kg	20 mg igal teisel nädalal	Ei rakendata

Naastuline psoriaas		
Vanus või kehakaal	Kui palju ravimit ja millal manustada?	Märkused
Täiskasvanud	Algannus on 80 mg (kahe 40 mg süstena ühel päeval), seejärel manustatakse 40 mg igal teisel nädalal alates esimesest nädalast pärast algannust. Jätkake Kromea süstimist senikaua, kui arst on teile öelnud.	Kui see annus ei toimi piisavalt hästi, võib arst suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.
Lapsed ja noorukid vanuses 4 kuni 17 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem	Algannus 40 mg, seejärel 40 mg üks nädal hiljem. Edaspidi on tavaline annus 40 mg iga kahe nädala järel.	Ei rakendata
Lapsed ja noorukid vanuses 4 kuni 17 aastat, kehakaaluga 15 kg kuni alla 30 kg	Algannus 20 mg, seejärel 20 mg üks nädal hiljem. Edasi on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal.	Ei rakendata

Crohni tõbi		
Vanus või kehakaal	Kui palju ravimit ja millal manustada?	Märkused
Lapsed, noorukid ja täiskasvanud alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga 40 kg või rohkem	Algannus 80 mg (kahe 40 mg süstena ühel päeval), millele järgneb kahe nädala pärast 40 mg. Kui on tarvis kiiremat mõju, võib teie arst määrata algannuse 160 mg (nelja 40 mg süstena ühel päeval või kahe 40 mg süstena päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg (kahe 40 mg süstena ühel päeval) kahe nädala pärast. Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.	Kui see annus ei toimi piisavalt hästi, võib teie arst suurendada annuse sagedust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.
Lapsed ja noorukid vanuses 6 kuni 17 aastat, kehakaaluga vähem kui 40 kg	Algannus 40 mg, millele järgneb 20 mg kahe nädala pärast. Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib teie arst määrata esimese annusena 80 mg (kahe 40 mg süstena ühel päeval), millele järgneb 40 mg kahe nädala pärast. Seejärel on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal.	Kui see annus ei toimi piisavalt hästi, võib teie arst suurendada annuse sagedust 20 mg-ni igal nädalal.

Haavandiline koliit		
Vanus või kehakaal	Kui palju ravimit ja millal manustada?	Märkused
Täiskasvanud	Algannus 160 mg (nelja 40 mg süstena ühel päeval või kahe 40 mg süstena kahel järjestikusel päeval) ja seejärel 80 mg (kahe 40 mg süstena ühel päeval) kaks nädalat hiljem. Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.	Kui see annus ei toimi piisavalt hästi, võib arst annust suurendada 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.

Mitteinfektsioosne soonkestapõletik		
Vanus või kehakaal	Kui palju ravimit ja millal manustada?	Märkused
Täiskasvanud	Algannus 80 mg (kahe 40 mg süstena), millele järgneb 40 mg manustamine igal teisel nädalal, alustades üks nädal pärast algannust. Te peate jätkama Kromeya süstimist senikaua, kui arst on soovitanud.	Ravi ajal Kromeya'ga võib jätkata kortikosteroidide või teiste immuunsüsteemi mõjutavate ravimite kasutamist. Kromeya't võib kasutada ka üksinda.
Lapsed ja noorukid alates vanusest 2 aastat, kehakaaluga alla 30 kg	20 mg igal teisel nädalal	Teie arst võib algannuseks määrata 40 mg, mis manustatakse üks nädal enne tavaliste annustega alustamist. Kromeya't on soovitatav kasutada kombinatsioonis metotreksaadiga.
Lapsed ja noorukid alates vanusest 2 aastat, kehakaaluga vähemalt 30 kg	40 mg igal teisel nädalal	Teie arst võib algannuseks määrata ka 80 mg, mis manustatakse üks nädal enne tavaliste annustega alustamist. Kromeya't on soovitatav kasutada kombinatsioonis metotreksaadiga.

Manustamisviis ja -tee

Kromeya't manustatakse süstena naha alla (subkutaanse süstena).

Täpne juhend Kromeya süstimiseks on lõigus 7 „Kasutusjuhend“.

Kui te kasutate Kromeya't rohkem kui ette nähtud

Kui te süstite Kromeya't kogemata sagedamini kui ette nähtud, helistage oma arstile või apteekrile ning selgitage talle, et süstisite ettenähtust rohkem ravimit. Võtke endaga alati kaasa selle ravimi välispakend, isegi kui see on tühi.

Kui te unustate Kromeya't kasutada

Kui te unustate end süstida, manustage Kromeya järgmine annus niipea kui meelde tuleb. Sellele järgnev annus manustage tavalisel ettenähtud ajal, nagu te ei oleks annust unustanud.

Kui te lõpetate Kromeya kasutamise

Otsus Kromeya'ga ravi lõpetamiseks peab olema langetatud koos arstiga. Ravi lõpetamisel võivad teie haiguse sümptomid jälle tagasi tulla.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Enamik kõrvaltoimeid on kerged või keskmise raskusega. Ent mõned kõrvaltoimed võivad olla rasked ja vajada ravi. Kõrvaltoimed võivad avalduda kuni 4 kuu jooksul või kauemgi pärast viimast Kromeya süstet.

Otsige kiiresti arstiabi, kui te märkate mis tahes järgnevat allergilise reaktsiooni või südamepuudulikkuse tunnust:

- raske lööve, nõgestõbi;
- näo, käte, jalgade turse;
- hingamis- või neelamisraskus;
- õhupuudus pingutusel või pikaliheitmisel või jalgade turse.

Rääkige oma arstile niipea kui võimalik, kui märkate midagi järgnevat:

- infektsiooni nähud ja sümptomid, nagu palavik, iiveldus, haavad, hambaprobleemid, põletustunne urineerimisel, nõrkus või väsimus, köha;
- närvisüsteemi probleemide sümptomid, nagu torkimistunne, tuimus, kahelinägemine, käte või jalgade nõrkus;
- nahavähi tunnused, nagu kühm või lahtine haavand, mis ei parane;
- verepildi muutustega seotud nähud ja sümptomid, nagu püsiv palavik, verevalumite teke, verejooks, kahvatus.

Adalimumabi kasutamisel on esinenud järgmised kõrvaltoimed:

Väga sage (võib mõjutada rohkem kui 1 inimest 10-st)

- süstekoha reaktsioonid (sh valu, turse, punetus või sügelus);
- hingamisteede infektsioonid (sh külmetus, vesine nina, põskkoopapõletik, kopsupõletik);
- peavalu;
- kõhuvalu;
- iiveldus ja oksendamine;
- lööve;
- lihasvalu.

Sage (võib mõjutada kuni 1 inimest 10-st)

- tõsised infektsioonid (sh veremürgistus ja gripp);
- soole infektsioonid (sh gastroenteriit);
- nahainfektsioonid (sh tselluliit ja vöötohatis);
- kõrvainfektsioonid;
- suuinfektsioonid (sh hammaste infektsioonid ja külma villid);
- suguteede infektsioonid;
- kuseteede infektsioonid;
- seeninfektsioonid;
- liigeste infektsioonid;
- healoomulised kasvaja;
- nahavähk;
- allergilised reaktsioonid (sh hooajaline allergia);
- dehüdratsioon;
- tujukõikumised (sh depressioon);
- ärevus;
- unehäired;
- tundlikkusehäired, nagu surin, torkimise tunne või tuimus;

- migreen;
- närviuure kompressiooni sümptomid (sh alaselja valu ja jalavalu);
- nägemishäired;
- silmapõletik;
- silmalau põletik ja silmade turse;
- vertiigo (tunne, nagu tuba pöörleks);
- südamepekslemise tunne;
- kõrge vererõhk;
- õhetus;
- hematoom (hüübinud verest tingitud kõva paistetus);
- köha;
- astma;
- õhupuuduse tunne;
- seedetrakti verejooks;
- düspepsia (seedehäired, puhitus, kõrvetised);
- maohappe reflukshaigus;
- Sjögreni sündroom (sh silmade ja suu kuivus);
- sügelus;
- sügelev lööve;
- verevalumid;
- nahapõletik (nagu ekseem);
- sõrme- ja varbaküünte murdumine;
- suurenenud histamine;
- juustekaotus;
- psoriaasi avaldumine või halvenemine;
- lihasspasmid;
- veri uriinis;
- neeruprobleemid;
- valu rinnus;
- turse (vedelikupeetus kehas, mis põhjustab kudede paisumist);
- palavik;
- vähenenud vere trombotsüütide arv, mis suurendab veritsuste või verevalumite tekkeriski;
- aeglasem paranemine.

Aeg-ajalt (võib mõjutada kuni 1 inimest 100-st)

- ebataavalised infektsioonid (sh tuberkuloos ja teised infektsioonid), mis tekivad, kui vastupanuvõime haigusele on vähenenud;
- neuroloogilised infektsioonid (sh viiruslik meningiit);
- silmainfektsioonid;
- bakteriaalsed infektsioonid;
- divertikuliit (jämesoole põletik ja infektsioon);
- vähk, sh lümfisüsteemi vähk (lümfoom) ja melanoom (teatud tüüpi nahavähk);
- immuunhäired, mis võivad mõjutada kopse, nahka ja lümfisõlmi (kõige sagedamini seisundina, mida nimetatakse sarkoidoosiks);
- vaskuliit (veresoonte põletik);
- treemor;
- neuropaatia (närvikahjustus);
- insult;
- kahelinägemine;
- kuulmislangus, sumu kõrvus;
- tunne, et süda lööb ebaregulaarselt, nagu jätaks lööke vahele;
- südameprobleemid, mis võivad põhjustada õhupuuduse tunnet või turset pahklude piirkonnas;
- südameinfarkt;
- suure arteri seina väljasopistumine, veenipõletik ja tromb, veresoone ummistus;

- kopsuhaigused, mis põhjustavad õhupuuduse tunnet (sh põletikku);
- kopsuembolism (takistus kopsuarteris);
- pleuraefusioon (vedeliku ebanormaalne kogunemine rinnakelmeõõnde);
- kõhunäärme põletik, mis põhjustab tugevat valu kõhus ja seljas;
- raskused neelamisel;
- näo turse (paistetus);
- sapipõie põletik, kivid sapipõies;
- rasvmaks (rasva kogunemine maksarakkudesse);
- öine higistamine;
- armid;
- ebanormaalne lihaskoe lagunemine;
- süsteemne erütematoosne luupus (immuunhaigus, sh naha, südame, kopsude, liigeste ja teiste organsüsteemide põletik);
- unehäired;
- impotentsus;
- põletikud.

Harv (võib mõjutada kuni 1 inimest 1000-st)

- leukeemia (vähkkasvaja, mis mõjutab verd ja luuüdi);
- raske allergiline reaktsioon koos šokiga;
- hulgiskleroos;
- närvide häired (nagu optilise (silma)närvi põletik ja Guillaini-Barre sündroom, seisund, mis võib põhjustada lihasnõrkust, ebanormaalseid aistinguid, torkimistunnet kätel ja ülakehal);
- süda lõpetab pumpamise;
- kopsufibroos (kopsude armistumine);
- soolemulgustus (auk sooleseinas);
- hepatiit (maksapõletik);
- B-hepatiidi infektsiooni taasägenemine;
- autoimmuunne hepatiit (organismi enda immuunsüsteemi põhjustatud maksapõletik);
- kutaanne vaskuliit (naha veresoonte põletik);
- Stevensi-Johnsoni sündroom (eluohulik reaktsioon gripitaoliste sümptomite ja villistuva nahalööbega);
- allergilise reaktsiooniga seotud näo turse (paistetus);
- mitmekujuline erüteem (põletikuline nahalööve);
- luupuselaadne sündroom;
- angioödeem (piirdunud nahaturse);
- lihhenoidne nahalööve (sügelev punakaslilla lööve nahal).

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- hepatospleeniline T-rakuline lümfoom (harvaesinev verevähk, mis lõpeb sageli surmaga);
- merkelirakk-kartsinoom (nahavähi tüüp);
- maksapuudulikkus;
- dermatomüosiidiks nimetatava seisundi halvenemine (avaldub nahalööbena, millega kaasneb lihasnõrkus).

Mõnedel adalimumabiga täheldatud kõrvaltoimetel puuduvad sümptomid ning neid võib tuvastada vaid veretestide abil. Need on:

Väga sage (võib mõjutada rohkem kui 1 inimest 10-st)

- valgeliblede madal tase veres;
- punaliblede madal tase veres;
- tõusnud lipiidide tase veres;
- maksaensüümide aktiivsuse tõus.

Sage (võib mõjutada kuni 1 inimest 10-st)

- valgeliblede kõrge tase veres;
- vereliistakute madal tase veres;
- tõusnud kusihaape tase veres;
- ebanormaalne naatriumi tase veres;
- madal kaltsiumi tase veres;
- madal fosfaatide tase veres;
- kõrge veresuhkru tase;
- kõrge laktaatdehüdrogenaasi tase veres;
- autoantikehad veres;
- madal kaaliumi tase veres.

Aeg-ajalt (võib mõjutada kuni 1 inimest 100-st)

- bilirubiini sisalduse suurenemine veres (maksa tööd näitav vereanalüüs)

Harv (võib mõjutada kuni 1 inimest 1000-st)

- madal vere valgeliblede, punaliblede ja trombotsüütide tase.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Kromeya't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil/karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Hoida pen-süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Alternatiivne säilitamine:

Vajadusel (näiteks reisides) võib üksikut Kromeya pen-süstlit säilitada toatemperatuuril (kuni 25°C) maksimaalselt 14 päeva, valguse eest kaitstult.

Kui pen-süstel on kord juba külmkapist toatemperatuurile välja võetud, **tuleb see ära kasutada 14 päeva jooksul või ära visata**, isegi kui see on külmkappi tagasi pandud.

Märkige üles kuupäev, millal pen-süstel esmakordselt külmkapist välja võeti, ning kuupäev, pärast mida tuleb see ära visata.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Kromeya sisaldab

- Toimeaine on adalimumab. Üks pen-süstel sisaldab 40 mg adalimumabi 0,8 ml lahuses.

- Teised koostisosad on naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, dinaatriumfosfaatdihüdraat, mannitool, naatriumkloriid, sidrunhappe monohüdraat, naatriumtsitraat, polüsorbaat 80, naatriumhüdroksiid ja süstevesi.

Kuidas Kromeya välja näeb ja pakendi sisu

Kromeya 40 mg süstelahus (süste) pen-süstlis on saadaval steriilse selge värvitu lahusena, mis sisaldab 40 mg adalimumabi 0,8 ml lahuses.

Kromeya pen-süstel sisaldab Kromeya süstlit. Igas pakendis on 2 või 6 pen-süstlit ja 2 või 6 alkoholipadjakest.

Kromeya on saadaval viaalis, süstlis ja pen-süstlis.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
Austria

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Itaalia

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Kasutusjuhend

Lugege kasutusjuhend kindlasti läbi ja veenduge, et olete sellest aru saanud ja järgite seda, enne kui hakkate endale Kromeya't süstima. Enne esmakordset kasutamist peab tervishoiutöötaja teile näitama, kuidas Kromeya pen-süstlit õigesti ette valmistada ja sellega süstida. Mis tahes küsimuste korral pidage nõu oma tervishoiutöötajaga.

7. Kasutusjuhend

Kromeya[®]

Ühekordselt kasutatav pen-süstel (adalimumab)
subkutaaneks süstimiseks
40 mg



Märkus: pildid on illustratiivsed

Lugege see kasutusjuhend hoolikalt lõpuni, enne kui alustate Kromeya pen-süstli kasutamist.

Oluline teave

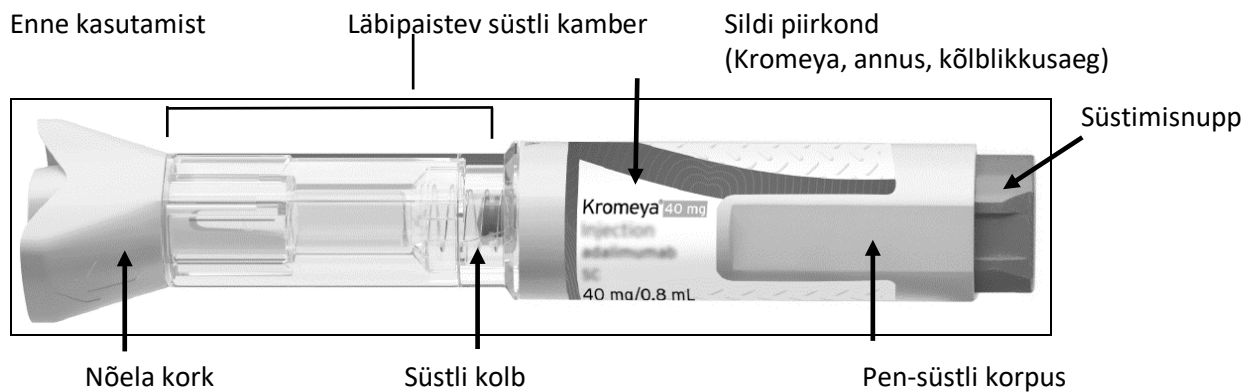
- Kasutage Kromeya pen-süstlit üksnes siis, kui teie tervishoiutöötaja on teile õpetanud, kuidas süstlit õigesti kasutada.
- Kromeya pen-süstel on valmis kasutamiseks ühekordse pen-süstlina, et manustada teile kogu adalimumabi annus.
- Süstides kasutage alati nõtteid, mida teie tervishoiutöötaja on teile õpetanud.
- Alla 12-aastastel lastel ei ole lubatud ennast ise süstida. Neid peab süstima väljaõppe saanud täiskasvanu.
- Hoidke Kromeya pen-süstel laste eest kättesaamatus kohas.
- **Ärge** pistke oma sõrmi nõelalihvi avasse.
- **Ärge** kasutage Kromeya pen-süstlit, kui see on olnud külmunud või jäänud otsese päikesevalguse kätte.
- Rääkige oma tervishoiutöötajale, kui teil on mis tahes küsimusi või probleeme.

Säilitamistingimused

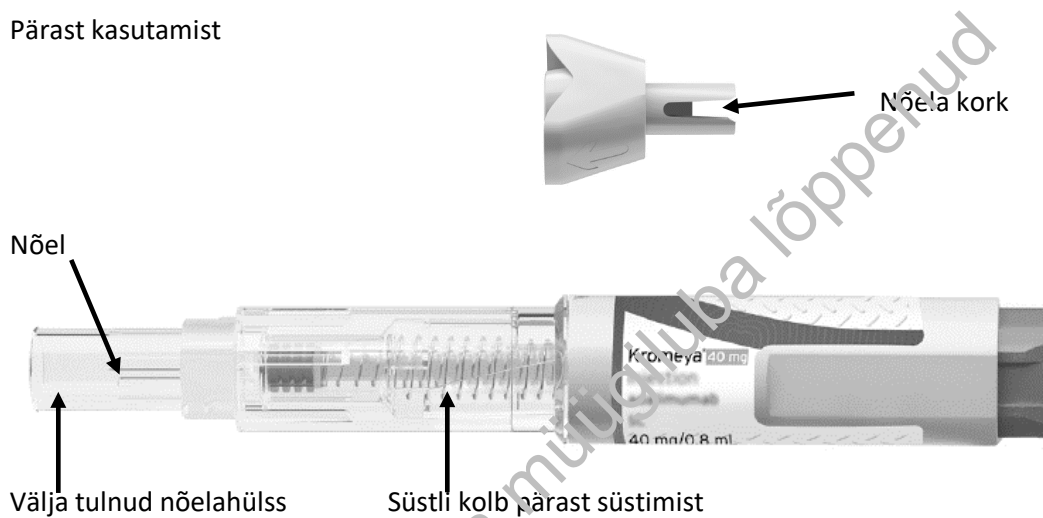
- Hoidke pen-süstel originaalkarbis, valguse eest kaitstult.
- Hoidke pen-süstel külmkapis temperatuuril 2°C...8°C.
- Vajadusel, näiteks reisides, võib üksikut pen-süstlit hoida toatemperatuuril kuni 14 päeva.

Tutvuge Kromeja pen-süstliga

Enne kasutamist



Pärast kasutamist



1. samm

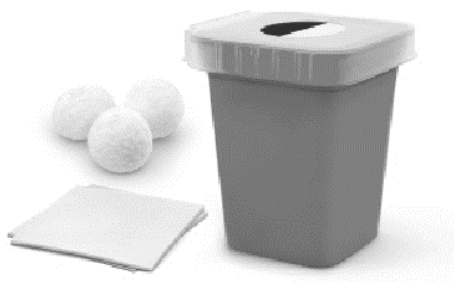
Tehke ettevalmistused süstimiseks

Igas Kromeja pen-süstlite karbis on kaks või kuus pen-süstlit.

1.1 Seadke hästi valgustatud kohas valmis puhas tasane aluspind, näiteks laud või tööpind.

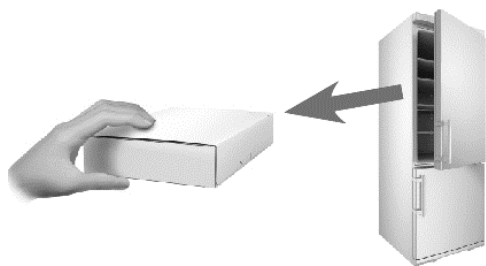
1.2 Teil läheb tarvis ka (joonis A):

- alkoholipadjakest (on karbis kaasas);
- vati- või marlitupsu ja
- teravate esemete konteinerit.



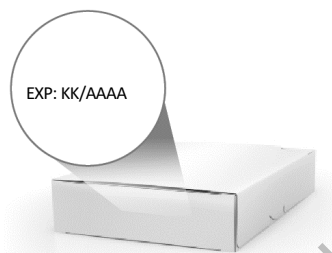
Joonis A

1.3 Võtke karp külmkapist välja (joonis B).



Joonis B

1.4 Kontrollige karbi küljelt kõlblikkusaega (joonis C).

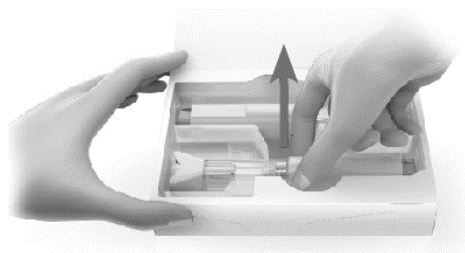


Joonis C

Hoiatus. Ära kasutage ravimit, kui kõlblikkusaeg on möödas.

1.5 Võtke pen-süstel originaalkarbist välja:

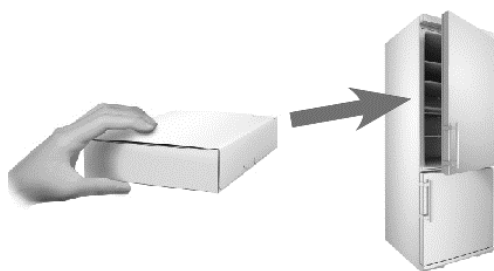
- võtke kahe sõrmega kinni sildi piirkonnast;
- tõstke pen-süstel otse üles, pakendist välja (joonis D).



Joonis D

Asetage see puhtale tasasele aluspinnale.

1.6 Pange allesjäänud pen-süstel (pen-süstlid) originaalkarbis tagasi külmkappi (joonis E).



Joonis E

Kasutamata pen-süstli(te) säilitamise kohta lugege infot säilitamistingimuste lõigust.

1.7 Jätke pen-süstel 30 minutiks toatemperatuuril seisma, et ravim saaks üles soojeneda (joonis F).



Joonis F

Külma ravimi süstimine võib olla valus.

Hoiatus. Ärge soojendage pen-süstlit ühelgi muul viisil, nt mikrolaineahjus, kuuma veega või otsese päikesevalguse käes.

Hoiatus. Ärge võtke nõela korki ära enne, kui olete valmis süstima.

2. samm Peske käed

2.1 Peske käed seebi ja veega (joonis G) ning kuivatage käed hoolikalt.

Hoiatus. Ka siis, kui kasutate kindaid, tuleb ikkagi käed puhtaks pesta.



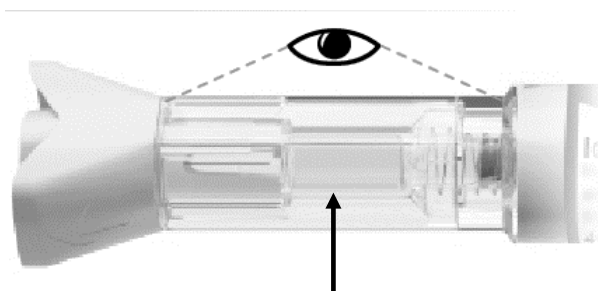
Joonis G

3. samm

Kontrollige pen-süstlit

3.1 Kontrollige läbipaistvas kambris olevat süstlit ja veenduge, et:

- vedelik on selge, värvitu ega sisalda nähtavaid osakesi (joonis H);
- klaasist süstel ei ole mõranenud ega katki (joonis H).



Läbipaistev süstli kamber

Joonis H

Hoiatus. Ärge kasutage pen-süstlit, kui vedelikus on nähtavaid osakesi või see on muutunud häguseks, selle värv on muutunud või see sisaldab helbeid või on muul viisil nähtavalt rikutud.

Kui pen-süstel on kõlbmatu, visake see teravate esemete konteinerisse ja võtke ühendust oma tervishoiutöötaja või apteekriga.

3.2 Kontrollige silti ja veenduge, et:

- pen-süstlil on nimi Kromeya (joonis I);
- pen-süstlil märgitud kõlblikkusaeg ei ole möödunud (joonis I).



Joonis I

Hoiatus. Ärge kasutage pen-süstlit, kui sildil olev nimi ei ole Kromeya ja/või sildil märgitud kõlblikkusaeg on möödunud.

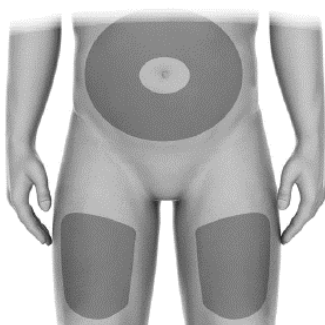
Sel juhul visake pen-süstel teravate esemete konteinerisse ja võtke ühendust oma tervishoiutöötaja või apteekriga.

4. samm

Valige süstekoht

4.1 Valige välja süstekoht (joonis J):

- reie ülaosas;
- kõhul (süstige vähemalt 5 sentimeetrit nabast eemale).



Joonis J

4.2 Valige iga kord erinev süstekoht (vähemalt 2,5 sentimeetri kaugusel eelmisest süstekohast), et vähendada punetust, ärritust või teisi nahaprobleeme.

Hoiatus. Ärge süstige piirkonda, mis on valus (hel), verevalumitega, punetav, kõva, armistunud või kus teil on venitusarmid.

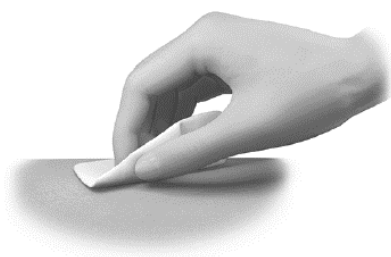
Hoiatus. Kui teil on psoriaas, ärge süstige psoriaasikoldesse ega punetavatesse, paksenenud, turses või ketendavatesse laikudesse.

5. samm

Puhastage süstekoht

5.1 Puhastage süstekoha nahk, pühkides seda alkoholipadjakesega (joonis K).

Hoiatus. Ärge puhuge süstekohale ega puudutage seda enam pärast puhastamist.



Joonis K

6. samm

Süstige

6.1 Võtke nõela kork ära

- Hoidke pen-süstlit suunaga üles ja tõmmake nõela kork otse ära (joonis L).



Joonis L

Võite näha nõela otsas vedelikutilku.

- Visake nõela kork ära.

Hoiatus. Ärge keerake korki.

Hoiatus. Ärge pange korki pen-süstlile tagasi.

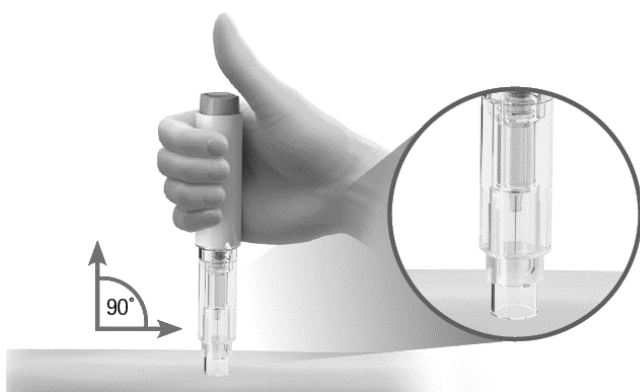
6.2 Seadke pen-süstel paika

- Hoidke pen-süstlit käes nii, et näete läbipaistvat süstli kambrit.
- Pange põial kollase süstimisnupu kohale (ärge seda puudutage) (joonis M).



Joonis M

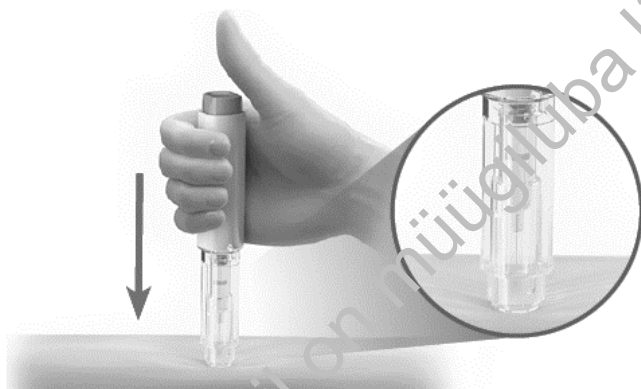
- Toetage pen-süstel vastu nahka 90° nurga all (joonis N).



Joonis N

Enne süstimist

- Vajutage pen-süstel tugevasti vastu nahka ja hoidke seda paigal, kuni nõelahülss on täielikult sisse vajutatud. See vabastab lukustusest süstimisnupu (joonis O).

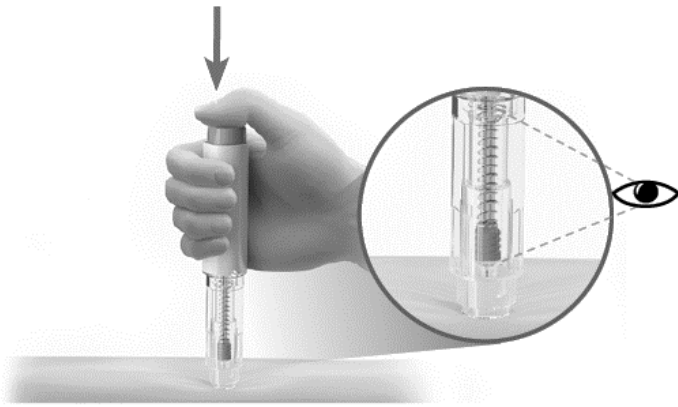


Joonis O

Enne süstimist

6.3 Süstige

- Vajutage süstimisnupule (joonis P).
Kuulete valju klõpsu, mis tähendab, et süstimine on alanud.
- **HOIDKE** pen-süstlit kindlalt paigal.
- **VAADAKE** süstli kolbi ja veenduge, et see liigub lõpuni alla (joonis P).



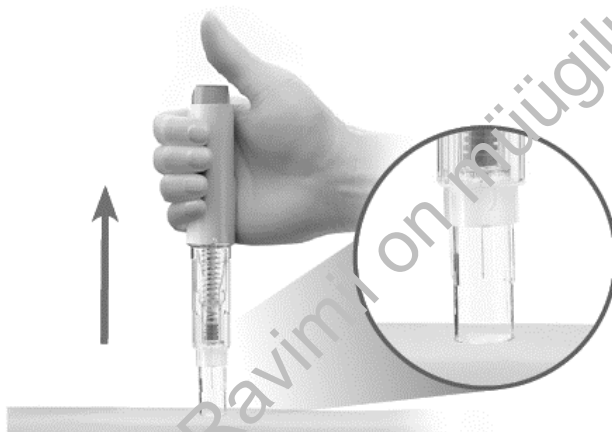
Joonis P

Pärast süstimist

Hoiatus. Ärge tõstke pen-süstlit nahalt üles, enne kui kolb on lõpuni alla liikunud ja kogu vedelik on süstitud.

- Kui süstli kolb on lõpuni alla liikunud ja enam ei liigu, hoidke pen-süstlit paigal veel 5 sekundit.
- Tõstke pen-süstel nahalt üles (joonis Q).

Nõelahiilss libiseb alla ja lukustub, kaitstes teid nõela eest (joonis Q).



Joonis Q

Hoiatus. Kui teil tekib probleeme, helistage oma tervishoiutöötajale või apteekrile.

6.4 Kui nahal on verd või vedelikku, suruge vati- või marlitupsuga kergelt süstekohale (joonis R).



7. samm

Visake pen-süstel minema

7.1 Visake kasutatud pen-süstel teravate esemete konteinerisse kohe pärast kasutamist (joonis S).



Joonis S

Hoiatus. Hoidke oma teravate esemete konteiner laste eest kättesaamatus kohas.

Hoiatus. Ärge visake pen-süstlit minema koos olmejäätmetega.

Kui teil ei ole teravate esemete konteinerit, siis võite kasutada mõnda majapidamises leiduvat konteinerit, mis on:

- toodetud tugevast ja vastupidavast plastist;
- tihedalt suletav tugevkindla kaanega, mis ei lase teravatel esemetel konteinerist välja tungida;
- seisab kasutamise ajal kindlalt püsti;
- lekkekindel ja
- õigesti märgistatud - teavitab konteineris olevatest ohtlikest jäätmetest.

7.2 Kui teie teravate esemete konteiner on peaaegu täis, siis peate järgima kohalikke jäätmekäitluse nõudeid, et vabaneda oma teravate esemete konteinerist.

Ärge korduvkasutage kasutatud teravate esemete konteinerit.

8. samm

Kirjutage üles süstimise

8.1 Et teil oleks kergem meeles pidada, millal ja kuhu te peate tegema järgmise süste, kirjutage üles süstimise kuupäevad ja kasutatud süstekohad (joonis T).



Joonis T

Ravimil on müügiluba lõppenud

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Kromea 40 mg/0,8 ml süstelahus lastel kasutamiseks adalimumab (*adalimumabum*)

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lapsel lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Arst annab teile patsiendi teabekaardi, mis sisaldab tähtsat ohutusala informatsiooni, millest peate teadlik olema enne lapsel Kromea'ga ravi alustamist ja ravi ajal. Kandke patsiendi teabekaarti endaga kaasas ravi ajal ja 4 kuud pärast seda, kui saite (või teie laps sai) viimase Kromea süste.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teie lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on samasugused kui teie lapsel.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Kromea ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada, enne kui teie laps hakkab kasutama Kromea't
3. Kuidas Kromea't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Kromea't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Kasutusjuhend

1. Mis ravim on Kromea ja milleks seda kasutatakse

Kromea sisaldab toimeainet adalimumab. See on ravim, mis mõjutab teie keha immuunsüsteemi (kaitsevõimet).

Kromea't kasutatakse järgmiste põletikuliste haiguste raviks:

- polüartikulaarne juveniilne idiopaatilne artriit
- entesiidiga seotud artriit
- naastuline psoriaas lastel
- Crohni tõbi lastel
- soonkestapõletik lastel

Kromea toimeaine adalimumab on monoklonaalne antikeha. Monoklonaalsed antikehad on proteiinid ehk valgud, mis seonduvad spetsiifilise sihtmärgiga kehas.

Adalimumabi sihtmärgiks on teine proteiin, mida nimetatakse tuumori nekroosi faktoriks (TNFalfa) ja mida eespool loetletud põletikuliste haiguste puhul esineb organismis suurtes kogustes. Seondues TNFalfaga, blokeerib Kromea selle ja vähendab nende haigustega kaasnevat põletikku.

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatilne artriit ja entesiidiga seotud artriit

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatilne artriit ja entesiidiga seotud artriit on liigeste põletikulised haigused, mis tavaliselt avalduvad esmakordselt lapseas.

Kromeya't kasutatakse polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi ja entesiidiga seotud artriidi raviks. Alguses võidakse teie lapsele anda teisi haigust modifitseerivaid ravimeid, nagu metotreksaati. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, määratakse teie lapsele polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi või entesiidiga seotud artriidi raviks Kromeya.

Naastuline psoriaas lastel

Naastuline psoriaas on nahahaigus, mille tagajärjel ilmuvad nahale punetavad ketendavad laigud, mis on kaetud hõbedaste naastukestega. Naastuline psoriaas võib kahjustada ka küüsi, põhjustades nende murenemist, paksenemist ja küüneloožist üles kerkimist, millega võib kaasneda valu. Psoriaasi põhjuseks arvatakse olevat probleemid organismi immuunsüsteemi töös, mille tõttu hoogustub naharakkude moodustumine.

Kromeya't kasutatakse raske naastulise psoriaasi raviks lastel ja noorukitel vanuses 4...17 aastat, kellel nahale manustatavad ravimid ja ravi UV-valgusega ei ole andnud piisavaid tulemusi või kellele selline ravi ei sobi.

Crohni tõbi lastel

Crohni tõbi on soolestiku põletikuline haigus.

Kromeya on näidustatud Crohni tõve raviks lastel vanuses 6...17 aastat. Alguses võidakse teie lapsele anda teisi ravimeid. Kui ravi nende ravimitega ei ole piisavalt tõhus, määratakse teie lapsele haiguse nähtude ja sümptomite leevendamiseks Kromeya.

Soonkestapõletik lastel

Mitteinfektsioosne soonkestapõletik on silma teatud osasid haarav põletikuline haigus. See põletik võib põhjustada nägemise halvenemist ja/või hõljuvate esinemist silmas (mustad täpid või virvendavad jooned, mis liiguvad üle nägemisvälja). Kromeya toimet põletik väheneb.

Kromeya't kasutatakse kroonilise mitteinfektsioosse soonkestapõletiku raviks vähemalt 2-aastastel lastel, kellel põletik haarab silma eesmist osa.

2. Mida on vaja teada, enne kui teie laps hakkab kasutama Kromeya't

Ärge kasutage Kromeya't

- kui teie laps on adalimumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teie laps põeb rasket infektsiooni, kaasa arvatud tuberkuloos, sepsis (veremürgistus) või teised oportunistlikud infektsioonid (ebataavalised infektsioonid, mis on seotud nõrgenenud immuunsüsteemiga). Tähtis on arsti informeerida sellest, kui teie lapsel esinevad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimus, hambaprobleemid (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“);
- kui teie lapsel on mõõdukas või raske südamepuudulikkus. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui teie laps on põdenud või põeb rasket südamehaigust (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Kromeya kasutamist pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga

Allergiline reaktsioon

- Kui teie lapsel tekib allergiline reaktsioon koos sümptomitega, nagu rindkere pingsus, vilisev hingamine, pearinglus, tursed või lööve, ärge rohkem Kromeya't süstige ja võtke kohe ühendust oma arstiga, sest harvadel juhtudel võivad need reaktsioonid olla eluohtlikud;

Infektsioon

- Kui teie lapsel esineb infektsioon (sh pikaajaline või piirdunud infektsioon, näiteks jala haavand), konsulteerige enne Kromeya kasutamist oma arstiga. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu arstiga.
- Ravi ajal Kromeya'ga võivad teie lapsel kergemini tekkida infektsioonid. See risk võib suurened, kui tema kopsufunktsioon on vähenenud. Need infektsioonid võivad olla tõsisemad, sh tuberkuloos, infektsioonid, mis on põhjustatud viiruste, seente, parasiitide või bakterite poolt või teised ebatavaliste mikroorganismide poolt põhjustatud infektsioonid ja sepsis (veremürgistus). Need infektsioonid võivad harvadel juhtudel olla eluohtlikud. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui teie lapsel tekivad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimus või hambaprobleemid. Teie arst võib soovitada ravi Kromeya'ga ajutiselt katkestada;

Tuberkuloos (Tb)

- Kuna adalimumabiga ravi saanud patsientidel on kirjeldatud tuberkuloosi juhte, kontrollib arst teie last enne Kromeya'ga ravi alustamist tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes. See sisaldab teie lapse haigusloo põhjalikku hindamist ja skriiningteste (nt röntgenülevõtet rindkerest ja tuberkuliintesti). Nende uuringute teostamine ja tulemused tuleb kirja panna teie lapse patsiendi teabekaardile. On väga tähtis, et te informeeriksite arsti sellest, kui teie laps on kunagi tuberkuloosi põdenud või kui ta on olnud lähikontaktis tuberkuloosihaikega. Tuberkuloosi arenemine ravi ajal on võimalik isegi juhul kui teie laps on saanud profülaktilist tuberkuloosiravi. Kui teie lapsel tekivad ravi ajal või pärast ravi tuberkuloosi sümptomid (püsiv köha, kaalulangus, loidus, väike palavik) või avaldub mõni muu infektsioon, informeerige sellest kohe oma arsti;

Reisimine/korduv infektsioon

- Rääkige oma arstile, kui teie on elanud või reisinud piirkondades, kus seeninfektsioonid, nagu histoplasmoos, koktsidioidmükooos või blastomükooos on sagedased.
- Rääkige oma arstile, kui teie laps on põdenud korduvaid infektsioone või teisi haigusi, mis suurendavad infektsiooniohtu.

B-hepatiidi viirus

- Rääkige oma arstile, kui teie laps on B-hepatiidi viiruse (HBV) kandja, kui tal on aktiivne HBV või kui te arvate, et tal on oht nakatuda HBV-sse. Teie lapse arst peab teie last HBV suhtes testima. Adalimumab võib põhjustada HBV infektsiooni taasägenemist selle viiruse kandjatel. Mõnedel harvadel juhtudel, eriti kui teie laps võtab teisi ravimeid, mis suruvad immuunsüsteemi alla, võib HBV infektsiooni taasägenemine olla eluohtlik.

Infektsiooni sümptomid

- On tähtis, et räägiksite oma arstile, kui teie lapsel tekivad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimustunne või probleemid hammastega.

Kirurgia või hambaravi protseduurid

- Kui teie lapsel planeeritakse kirurgilisi või hambaravi protseduure, rääkige oma arstile, et ta kasutab Kromeya't. Teie arst võib soovitada ravi Kromeya'ga ajutiselt katkestada.

Demüeliniseeriv haigus

- Kui teie lapsel on või avaldub demüeliniseeriv haigus, nagu *sclerosis multiplex* (hulgiskleroos) (haigus, mis kahjustab närve ümbritsevat kaitsekihti), siis otsustab arst, kas ta tohib Kromeya't kasutada või ravi Kromeya'ga jätkata. Teavitage oma arsti kohe, kui teie lapsel tekivad sellised sümptomid nagu nägemise muutused, käte või jalgade nõrkus või tuimus või surisemistunne ükskõik millises kehaosas.

Vaktsiinid

- Teatud vaktsiinid sisaldavad haigust tekitavate viiruste või bakterite nõrgestatud elusvorme. Neid ei tohi manustada ravi ajal Kromeya'ga, sest need võivad põhjustada infektsioone. Enne oma lapsele mis tahes vaktsiinide manustamist pidage nõu oma arstiga. On soovitatav, et võimalusel teostataks lastel kõik eakohased plaanipärased immuniseerumised enne Kromeya'ga ravi alustamist. Kui te saite raseduse ajal Kromeya't, võib teie lapsel kuni ligikaudu viie kuu jooksul pärast teie viimast raseduse ajal saadud annust olla suurem risk infektsioonide tekkeks. On tähtis, et te räägiksite oma lapse arstile ja teistele arstidele teie raseduse aegsest Kromeya ravist, et nad saaksid otsustada, millal teie last vaktsineerida.

Südamepuudulikkus

- Tähtis on arsti informeerida sellest, kui teie laps on põdenud või põeb rasket südamehaigust. Kui teie lapsel on kerge südamepuudulikkus ja ta saab ravi Kromeya'ga, peab arst hoolikalt jälgima tema südamepuudulikkuse seisundit. Kui tal tekivad südamepuudulikkuse uued või raskemad sümptomid (nt õhupuudus või jalgade turse), pöörduge kohe arsti poole. Teie arst otsustab, kas ta peaks Kromeya't saama.

Palavik, verevalumid, veritsused või kahvatu jume

- Mõnede patsientide puhul võib keha lakata tootmast vajalikul hulgal vererakke, mis aitavad kehal võidelda infektsioonidega või peatada verejooksu. Kui teie lapsel tekib püsiv palavik, kui tal tekib kergesti sinikaid või verejookse või ta on väga kahvatu, võtke kohe ühendust oma arstiga. Arst võib otsustada ravi katkestada.

Vähk

- Väga harvadel juhtudel on esinenud Kromeya't või teisi TNFalfa blokaatoreid võtvatel lastel ja täiskasvanutel teatud kasvajaid. Tõsise reumatoidartriidiga inimestel, kes on haigust pikka aega põdenud, võib olla keskmisest suurem risk lümfoomi ja leukeemia (vere ja luuüdi rakke kahjustavad vähkkasvajad) tekkeks. Kui teie laps võtab Kromeya't, võib suurened risk lümfoomi, leukeemia või teiste kasvajat tekkeks. Harvadel juhtudel on adalimumabi võtvatel patsientidel leitud spetsiifiline ja halvaloomuline lümfoom. Mõningaid nendest patsientidest raviti asatiopriini või merkaptopuriini sisaldavate ravimitega. Rääkige oma arstile, kui teie laps võtab asatiopriini või merkaptopuriini koos Kromeya'ga.
- Lisaks on adalimumabi kasutavatel patsientidel täheldatud mittemelanoomseid nahakasvaja. Kui ravi ajal või pärast ravi ilmnevad uued nahakahjustuse kolded või muutub vanade nahamoodustiste või kahjustuskollete välimus, rääkige sellest oma arstile.
- Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) (spetsiifiline kopsuhaigus) patsientidel, kes said ravi teise TNFalfa blokaatoriga, esines peale lümfoomi ka teisi vähkkasvaja. Kui teie

lapsel on krooniline obstruktiivne kopsuhaigus või kui ta suitsetab palju, peaksite te oma arstiga nõu pidama, kas ravi TNFalfa blokaatoriga on talle sobiv.

- Harvadel juhtudel võib ravi Kromeya'ga põhjustada luupuselaadset sündroomi. Pöörduge arstile, kui tekivad sümptomid, nagu püsiv selge põhjuseta lööve, palavik, liigesevalu või väsimus.

Muud ravimid ja Kromeya

Teatage oma lapse arstile või apteekrile, kui teie laps võtab, on hiljuti võtnud või kavatsete talle anda mis tahes muid ravimeid.

Kromeya't võib kasutada koos metotreksaadi või teatud teiste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega (sulfasalasiin, hüdroksüklorokviin, leflunomiid ja süstitavad kullapreparaadid), kortikosteroidide või valuvaigistitega, sh mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVA-d).

Suurenenud riski tõttu tõsiste infektsioonide tekkeks ei tohi teie laps Kromeya't võtta koos ravimitega, mis sisaldavad toimeainena anakinrat või abatsepti. Anakinra või abatsepti kombinatsiooni adalimumabi või mõne muu TNF antagonistiga ei ole soovitatav võimaliku suurenenud riski tõttu infektsioonide, sh tõsiste infektsioonide ja muude võimalike farmakoloogiliste koostoimete tekkeks. Kui teil on küsimusi, pöörduge palun oma arsti poole.

Rasedus ja imetamine

Kui te arvate, et teie laps on rase või kavatseb rasestuda, pidage nõu oma arsti või apteekriga, enne kui hakkate seda ravimit kasutama.

Teie lapsel on soovitatav hoiduda rasestumisest ja ta peab kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit Kromeya kasutamise ajal ja vähemalt 5 kuud pärast viimast Kromeya süstet. Kui teie laps rasestub, peate pöörduma oma lapse arsti poole.

Kromeya't tohib raseduse ajal kasutada üksnes vajaduse korral.

Rasedusuuringu alusel ei esinenud suuremat sünnidefektide riski, kui ema sai raseduse ajal ravi adalimumabiga, võrreldes rasedustega, kui sama haigusega emad ei saanud ravi adalimumabiga.

Kromeya't võib kasutada imetamise ajal.

Kui teie laps saab raseduse ajal Kromeya't, võib tema lapsel olla suurem risk infektsioonide tekkeks. On tähtis, et te räägiksite enne tema lapse vaktsineerimist tema lapse arstile ja teistele tervishoiutöötajatele teie lapse raseduse aegsest ravist Kromeya'ga (lisateavet vaadake vaktsineerimise lõigust).

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kromeya mõjutab kergelt autojuhtimise, jalgrattaga sõitmise ja masinate käsitlemise võimet. Pärast Kromeya manustamist võib tekkida tunne, nagu tuba pöörleks (vertiigo), ja nägemishäireid.

Kromeya sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 0,8 ml annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Kromea't kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu teie lapse arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel või teil on tekkinud küsimusi, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga. Teie arst võib teile määrata teistsuguse tugevusega Kromea, kui teie laps vajab teistsugust annust.

Kromea't süstitakse naha alla (subkutaanne manustamine). Saadaval on ka 40 mg süstel ja 40 mg pen-süstel.

Kromea soovitatavad annused iga kinnitatud näidustuse puhul on esitatud alljärgnevas tabelis.

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit		
Vanus või kehakaal	Kui palju ravimit ja millal manustada?	Märkused
Lapsed, noorukid ja täiskasvanud alates vanusest 2 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem	40 mg igal teisel nädalal	Ei rakendata
Lapsed ja noorukid alates vanusest 2 aastat, kehakaaluga 10 kg kuni alla 30 kg	20 mg igal teisel nädalal	Ei rakendata

Entesiidiga seotud artriit		
Vanus või kehakaal	Kui palju ravimit ja millal manustada?	Märkused
Lapsed, noorukid ja täiskasvanud alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem	40 mg igal teisel nädalal	Ei rakendata
Lapsed ja noorukid alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga 15 kg kuni alla 30 kg	20 mg igal teisel nädalal	Ei rakendata

Naastuline psoriaas lastel		
Vanus või kehakaal	Kui palju ravimit ja millal manustada?	Märkused
Lapsed ja noorukid vanuses 4 kuni 17 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem	Algannus 40 mg, seejärel 40 mg üks nädal hiljem. Edasi on tavaline annus 40 mg iga kahe nädala järel.	Ei rakendata
Lapsed ja noorukid vanuses 4 kuni 17 aastat, kehakaaluga 15 kg kuni alla 30 kg	Algannus 20 mg, seejärel 20 mg üks nädal hiljem. Edasi on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal.	Ei rakendata

Crohni tõbi lastel		
Vanus või kehakaal	Kui palju ravimit ja millal manustada?	Märkused
Lapsed ja noorukid vanuses 6 kuni 17 aastat, kehakaaluga 40 kg või rohkem	Algannus 80 mg (kahe 40 mg süstena ühel päeval), millele järgneb kahe nädala pärast 40 mg. Kui on tarvis kiiremat mõju, võib teie arst määrata algannuse 160 mg (nelja 40 mg süstena ühel päeval või kahe 40 mg süstena päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg (kahe 40 mg süstena ühel päeval) kahe nädala pärast. Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.	Kui see annus ei toimi piisavalt hästi, võib teie lapse arst suurendada annuse sagedust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.
Lapsed ja noorukid vanuses 6 kuni 17 aastat, kehakaaluga vähem kui 40 kg	Algannus 40 mg, millele järgneb 20 mg kahe nädala pärast. Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib teie arst määrata esimese annusena 80 mg (kahe 40 mg süstena ühel päeval), millele järgneb 40 mg kahe nädala pärast. Seejärel on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal.	Kui see annus ei toimi piisavalt hästi, võib teie lapse arst suurendada annuse sagedust 20 mg-ni igal nädalal.

Mitteinfektsioosne soonkestapõletik lastel		
Vanus või kehakaal	Kui palju ravimit ja millal manustada?	Märkused
Lapsed ja noorukid alates vanusest 2 aastat, kehakaaluga alla 30 kg	20 mg igal teisel nädalal	Teie lapse arst võib algannuseks määrata 40 mg, mis manustatakse üks nädal enne tavaliste annustega alustamist. Kromeya't on soovitatav kasutada kombinatsioonis metotreksaadiga.
Lapsed ja noorukid alates vanusest 2 aastat, kehakaaluga vähemalt 30 kg	40 mg igal teisel nädalal	Teie lapse arst võib algannuseks määrata ka 80 mg, mis manustatakse üks nädal enne tavaliste annustega alustamist. Kromeya't on soovitatav kasutada kombinatsioonis metotreksaadiga.

Manustamisviis ja -tee

Kromeya't manustatakse süstena naha alla (subkutaanse süstena).

Täpne juhend Kromeya süstimiseks on lõigus 7 „Kasutusjuhend“.

Kui te kasutate Kromeya't rohkem kui ette nähtud

Kui te süstite Kromeya't kogemata suuremas koguses või sagedamini kui ette nähtud, helistage oma arstile ning öelge talle, et süstisite lapsele rohkem. Võtke alati endaga kaasa selle ravimi välispakend või viaal, isegi kui see on tühi.

Kui te kasutate Kromeya't vähem kui ette nähtud

Kui te süstite kogemata vähem Kromeya't või harvemini kui teie lapse arst või apteeker on soovitanud, peate helistama oma lapse arstile või apteekrile ja rääkima talle, et teie laps on saanud vähem ravimit. Hoidke alati alles selle ravimi viaal või välispakend, isegi kui see on tühi.

Kui te unustate Kromeya't manustada

Kui te unustate Kromeya't lapsele süstida, manustage Kromeya annus niipea kui meelde tuleb. Sellele järgnev annus manustage lapsele tavalisel ettenähtud ajal, nagu te ei oleks annust unustanud.

Kui teie laps lõpetab Kromeya kasutamise

Otsus Kromeya'ga ravi lõpetamiseks peab olema langetatud koos lapse arstiga. Ravi lõpetamisel võivad teie lapse haiguse sümptomid jälle tagasi tulla.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Enamik kõrvaltoimeid on kerged või keskmise raskusega. Ent mõned kõrvaltoimed võivad olla rasked ja vajada ravi. Kõrvaltoimed võivad avalduda kuni 4 kuud või kauemgi pärast viimast Kromeya süstet.

Otsige kiiresti arstiabi, kui te märkate mis tahes järgnevat allergilise reaktsiooni või südamepuudulikkuse tunnust:

- raske lööve, nõgestõbi;
- näo, käte, jalgade turse;
- hingamis- või neelamisraskus;
- õhupuudus pingutusel või pikaliheitmisel või jalgade turse.

Rääkige oma arstile niipea kui võimalik, kui märkate midagi järgnevast:

- infektsiooni nähud ja sümptomid, nagu palavik, iiveldus, haavad, hambaprobleemid, põletustunne urineerimisel, nõrkus või väsimus, köha;
- närvisüsteemi probleemide sümptomid, nagu torkimistunne, tuimus, kahelinägemine, käte või jalgade nõrkus;
- nahavähi tunnused, nagu kühm või lahtine haavand, mis ei parane;
- verepildi muutustega seotud nähud ja sümptomid, nagu püsiv palavik, verevalumite teke, verejooks, kahvatus.

Adalimumabi kasutamisel on esinenud järgmised kõrvaltoimed:

Väga sage (võib mõjutada rohkem kui 1 inimest 10-st)

- süstekoha reaktsioonid (sh valu, turse, punetus või sügelus);
- hingamisteede infektsioonid (sh külmetus, vesine nina, põskkoopapõletik, kopsupõletik);
- peavalu;
- kõhuvalu;
- iiveldus ja oksendamine;
- lööve;

- lihasvalu.

Sage (võib mõjutada kuni 1 inimest 10-st)

- tõsised infektsioonid (sh veremürgistus ja gripp);
- soole infektsioonid (sh gastroenteriit);
- nahainfektsioonid (sh tselluliit ja vöötohatis);
- kõrvainfektsioonid;
- suuinfektsioonid (sh hammaste infektsioonid ja külmavillid);
- suguteede infektsioonid;
- kuseteede infektsioon;
- seeninfektsioonid;
- liigeste infektsioonid;
- healoomulised kasvajad;
- nahavähk;
- allergilised reaktsioonid (sh hooajaline allergia);
- dehüdratsioon;
- tujukõikumised (sh depressioon);
- ärevus;
- unehäired;
- tundlikkusehäired, nagu surin, torkimise tunne või tuimus;
- migreen;
- närvijuure kompressiooni sümptomid (sh alaselja valu ja jala valu);
- nägemishäired;
- silmapõletik;
- silmalau põletik ja silmade turse;
- vertigo (tunne, nagu tuba pöörleks);
- südamepekslemise tunne;
- kõrge vererõhk;
- õhetus;
- hematoom (hüübinud verest tingitud kõva paistetus);
- köha;
- astma;
- õhupuuduse tunne;
- seedetrakti verejooks;
- düspepsia (seedehäired, puhitus, kõrvetised);
- maohappe reflukshaigus;
- Sjögreni sündroom (sh silmade ja suu kuivus);
- sügelus;
- sügelev lööve;
- verevalumid;
- nahapõletik (nagu ekseem);
- sõrme- ja varbaküünte murdumine;
- suurenenud histamine;
- juustekaotus;
- psoriaasi avaldumine või halvenemine;
- lihasspasmid;
- veri uriinis;
- neeruprobleemid;
- valu rinnus;
- turse (vedelikupeetus kehas, mis põhjustab kudede paisumist);
- palavik;
- vähenenud vere trombotsüütide arv, mis suurendab veritsuste või verevalumite tekkeriski;
- aeglasem taastumine.

Aeg-ajalt (võib mõjutada kuni 1 inimest 100-st)

- ebatavalised infektsioonid (sh tuberkuloos ja teised infektsioonid, mis tekivad, kui vastupanuvõime haigusele on vähenenud);
- neuroloogilised infektsioonid (sh viiruslik meningiit);
- silmainfektsioonid;
- bakteriaalsed infektsioonid;
- divertikuliit (jämesoole põletik ja infektsioon);
- vähk, sh lümfisüsteemi vähk (lümfoom) ja melanoom (teatud tüüpi nahavähk);
- immuunhäired, mis võivad mõjutada kopse, nahka ja lümfisõlmi (kõige sagedamini seisundina, mida nimetatakse sarkoidoosiks);
- vaskuliit (veresoonte põletik);
- treemor;
- neuropaatia (närvikahjustus);
- insult;
- kahelinägemine;
- kuulmislangus, sumin kõrvus;
- tunne, et süda lööb ebaregulaarselt, nagu jätaks lööke vahele;
- südameprobleemid, mis võivad põhjustada õhupuuduse tunnet või turset nahklõuude piirkonnas;
- südameinfarkt;
- suure arteri seina väljasopistumine, veenipõletik ja tromb, veresoonte ummistus;
- kopsuhaigused, mis põhjustavad õhupuuduse tunnet (sh põletikku);
- kopsuemboolism (takistus kopsuarteris);
- pleuraefusioon (vedeliku ebanormaalne kogunemine rinnakelmeõõnde);
- kõhunäärme põletik, mis põhjustab tugevat valu kõhus ja seljas;
- raskused neelamisel;
- näo turse (paistetus);
- sapipõie põletik, kivid sapipõies;
- rasvmaks (rasva kogunemine maksarakkude sees);
- öine higistamine;
- armid;
- ebanormaalne lihaskoe lagunemine;
- süsteemne erütematoosne luupus (immuunhaigus, sh naha, südame, kopsude, liigeste ja teiste organsüsteemide põletik);
- unehäired;
- impotentsus;
- põletikud.

Harv (võib mõjutada kuni 1 inimest 1000-st)

- leukeemia (vähkkasvaja, mis mõjutab verd ja lümfotsüüte);
- raske allergiline reaktsioon koos šokiga;
- hulgiskleroos;
- närvide häired (nagu optilise (silma)närvi põletik ja Guillaini-Barré sündroom, mis võib põhjustada lihaskõrvaldust, ebanormaalseid aistinguid, torkimistunnet kätel ja ülakehal);
- süda lõpetab pumpamise;
- kopsufibroos (kopsude armistumine);
- sooleulgustus (auk sooleseinas);
- hepatiit (maksapõletik);
- B-hepatiidi infektsiooni taasägenemine;
- autoimmuunne hepatiit (organismi enda immuunsüsteemi põhjustatud maksapõletik);
- kutaanne vaskuliit (naha veresoonte põletik);
- Stevensi-Johnsoni sündroom (eluohulik reaktsioon gripitaoliste sümptomite ja villistuva nahalööbega);
- allergilise reaktsiooniga seotud näo turse (paistetus);
- mitmekujuline erüteem (põletikuline nahalööve);

- luupuselaadne sündroom;
- angioödeem (piirdunud nahaturse);
- lihhenoidne nahalööve (sügelev punakaslilla lööve nahal).

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- hepatospleeniline T-rakuline lümfoom (harvaesinev verevähk, mis lõpeb sageli surmaga);
- merkelirakk-kartsinoom (nahavähi tüüp);
- maksapuudulikkus;
- dermatomüosiidiks nimetatava seisundi halvenemine (avaldub nahalööbena, millega kaasneb lihasnõrkus).

Mõnedel adalimumabiga täheldatud kõrvaltoimetel puuduvad sümptomid ning neid võib tuvastada vaid veretestide abil. Nende hulgas on:

Väga sage (võib mõjutada rohkem kui 1 inimest 10-st)

- valgeliblede madal tase veres;
- punaliblede madal tase veres;
- tõusnud lipiidide tase veres;
- maksaensüümide aktiivsuse tõus.

Sage (võib mõjutada kuni 1 inimest 10-st)

- valgeliblede kõrge tase veres;
- vereliistakute madal tase veres;
- tõusnud kusihaige tase veres;
- ebanormaalne naatriumi tase veres;
- madal kaltsiumi tase veres;
- madal fosfaatide tase veres;
- kõrge veresuhkru tase;
- kõrge laktaatdehüdrogenaasi tase veres;
- autoantikehad veres;
- madal kaaliumi tase veres.

Aeg-ajalt (võib mõjutada kuni 1 inimest 100-st)

- bilirubiini sisalduse suurenemine veres (maksa tööd näitav vereanalüüs)

Harv (võib mõjutada kuni 1 inimest 1000-st)

- madal vere valgeliblede, punaliblede ja trombotsüütide tase.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitamissüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Kromea't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil/karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Alternatiivne säilitamine:

Vajadusel (näiteks reisides) võib Kromeya't säilitada toatemperatuuril (kuni 25°C) maksimaalselt 14 päeva, valguse eest kaitstult.

Kui viaal on kord juba külmkapist toatemperatuurile välja võetud, **tuleb see ära kasutada 14 päeva jooksul või ära visata**, isegi kui see on külmkappi tagasi pandud.

Märkige üles kuupäev, millal viaal esmakordselt külmkapist välja võeti, ning kuupäev, pärast mida tuleb see ära visata.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Kromeya sisaldab

- Toimeaine on adalimumab. Üks viaal sisaldab 40 mg adalimumabi 0,8 ml lahuses.
- Teised koostisosad on naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, dinaatriumfosfaatdihüdraat, mannitool, naatriumkloriid, sidrunhappe monohüdraat, naatriumsitraat, polüsorbaat 80, naatriumhüdroksiid ja süstevesi.

Kuidas Kromeya välja näeb ja pakendi sisu

Kromeya 40 mg/0,8 ml süstelahus (süste) lastel kasutamiseks on saadaval steriilse selge värvitu lahusega, mis sisaldab 40 mg adalimumabi 0,8 ml lahuses.

Kromeya 40 mg/0,8 ml süstelahus lastel kasutamiseks tarnitakse klaasviaalis. Ühes pakendis on 1 viaal (0,8 ml steriilset lahust), 1 steriilne süstal, 1 steriilne nõel, 1 viaaliadapter ja 2 alkoholipadjakest.

Kromeya on saadaval viaalis, süstlis ja pen-süstlis.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
Austria

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italia

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Kasutusjuhend

Lugege kasutusjuhend kindlasti läbi ja veenduge, et olete sellest aru saanud ja järgite seda, enne kui hakkate Kromeya't süstima. Enne esmakordset kasutamist peab tervishoiutöötaja teile näitama, kuidas Kromeya viaali komplekti õigesti ette valmistada ja sellega süstida. Mis tahes küsimuste korral pidage nõu oma tervishoiutöötajaga.

Ravimil on müügiluba lõppenud

7. Kasutusjuhend

Kromeya[®] viaali komplekt

Ühekordselt kasutatavad tarvikud ja ravimi viaal
(adalimumab)
subkutaanseks
süstimiseks
40 mg/0,8 ml



Märkus: pildid on illustratiivsed.

Lugege see kasutusjuhend hoolikalt lõpuni, enne kui alustate Kromeya viaali komplekti kasutamist.

Oluline teave

- Kasutage Kromeya viaali komplekti üksnes pärast seda, kui teie tervishoiutöötaja on teile õpetanud, kuidas seda õigesti kasutada.
- Kromeya viaali komplekt on ainult ühekordseks kasutamiseks.
- Lastel ei ole lubatud enesest ise süstida. Neid peab süstima väljaõppe saanud täiskasvanu.
- Hoidke kõiki Kromeya viaali komplekti osasid ja teravate esemete konteinerit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- **Ärge** raputage süstalt ega viaali. Raputades võite need rikkuda.
- Kui teil on küsimusi või vajate abi, pöörduge oma tervishoiutöötaja või apteekri poole.

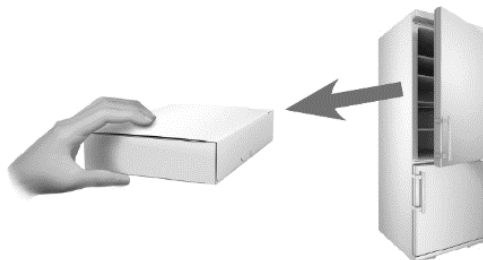
Säilitamistingimused

- Hoidke Kromeya viaali komplekti selle originaalkarbis, valguse eest kaitstult.
- Hoidke Kromeya viaali komplekti külmkapis temperatuuril 2°C...8°C.
- Vajadusel, näiteks reisides, võib Kromeya viaali komplekti hoida toatemperatuuril kuni 14 päeva.

1. samm

Pange valmis vajalikud
esemed ja kontrollige
kahjustuste suhtes

1.1 Võtke Kromeja viaali komplekt külmkapist välja.



1.2 Jätke komplekt toatemperatuuril seisma vähemalt 30 minutiks, et ravim jõuaks üles soojeneda. Külma ravimi süstimine võib olla valus.



Hoiatus. Ärge soojendage komplekti ühelgi muul viisil, nt mikrolaineahjus, kuuma veega või otsese päikesevalguse käes.

1.3 Avage pakend ja võtke välja kõik seiles olevad esemed. Asetage need puhtale kuivale tasasele pinnale.

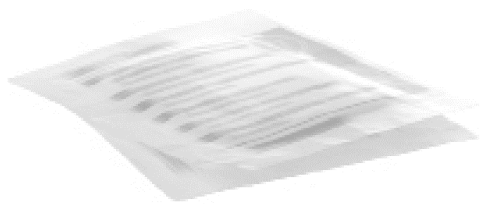
Kontrollige kõiki komplekti osasid, et veenduda, kas pakendid ja nende sisu on rikkumata.



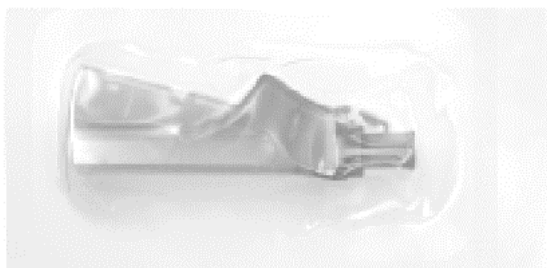
Viaal



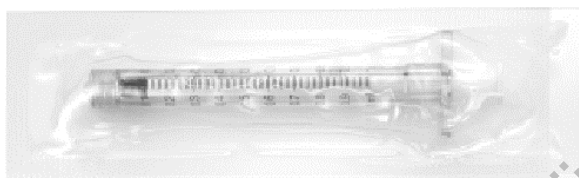
Viaali adapter



Alkoholipadjakesed



Nõel



Süstal

Hoiatus. Ärge kasutage esemeid, mis on rikunud.

1.4 Te vajate ka järgmisi tarvikuid, mis ei kuulu komplekti:

- puhast vati- või marliapanooni ja
- teravate esemete konteinerit (vt lõik 7.2).

Avage teravate esemete konteiner, nii et see on kasutamiseks valmis.



1.5
kasutatud



Kontrollige oma märkmetest süstimise kuupäevast ja süstekohti, et valida süstekoht praeguse süste jaoks.

2. samm

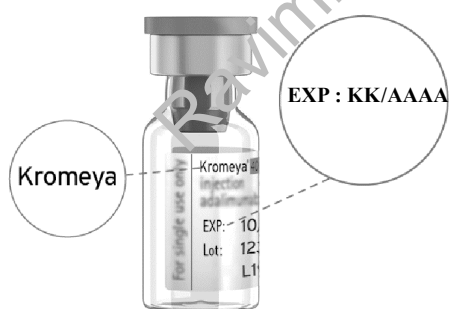
Valmistage ette viaal

2.1 Peske käed seebi ja veega ning kuivatage käed hoolikalt.



Hoiatus. Ka siis, kui kasutate kindaid, tuleb ikkagi käed puhtaks pesta.

2.2 Kontrollige viaali sildilt, kas ravimi nimi on Kromeya ja kas kõlblikkusaeg ei ole möödunud.

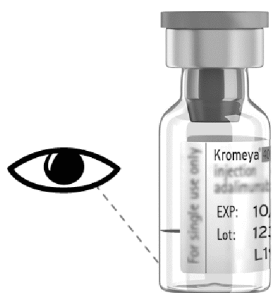


Hoiatus. Ärge kasutage viaali, kui:

- viaalil olev nimi ei ole Kromeya;
- viaalil märgitud kõlblikkusaeg on möödunud.

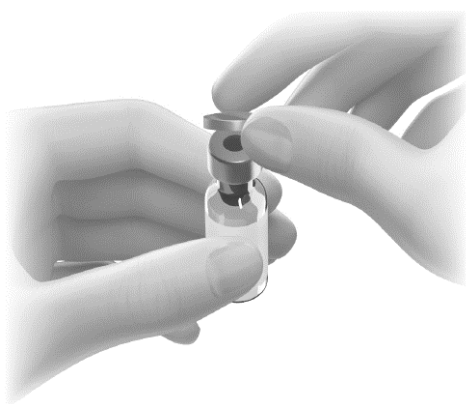
2.3 Kontrollige vedelikku ja veenduge, et:

vedelik on selge, värvitu ega sisalda nähtavaid osakesi.

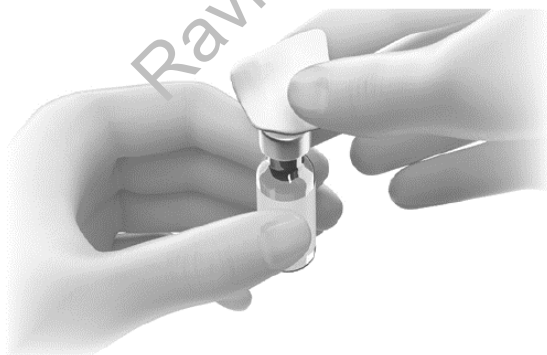


Hoiatus. Ärge kasutage viaali, kui vedelik on hägune, värvi muutnud või selles on väikseid osakesi või helbeid.

2.4 Eemaldage viaalilt ettevaatlikult kollane kaas.

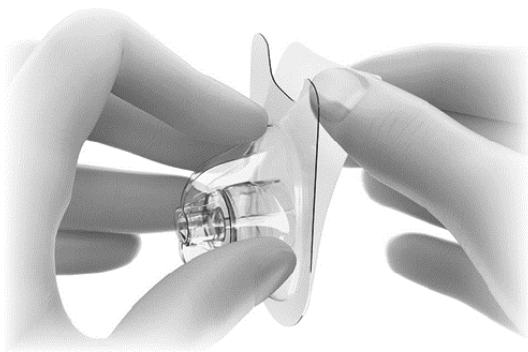


2.5 Pühkige kogu viaali kork üle alkoholipadjakesega ning visake padjake minema.



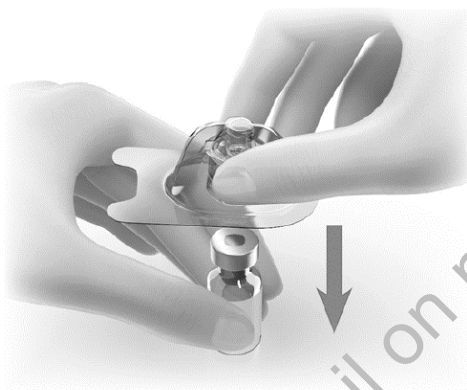
Hoiatus. Ärge puudutage enam viaali korki pärast puhastamist.

2.6 Tõmmake ära viaali adapteri pakendi paberist tagakülg, aga ärge võtke viaali adapterit pakendist välja.

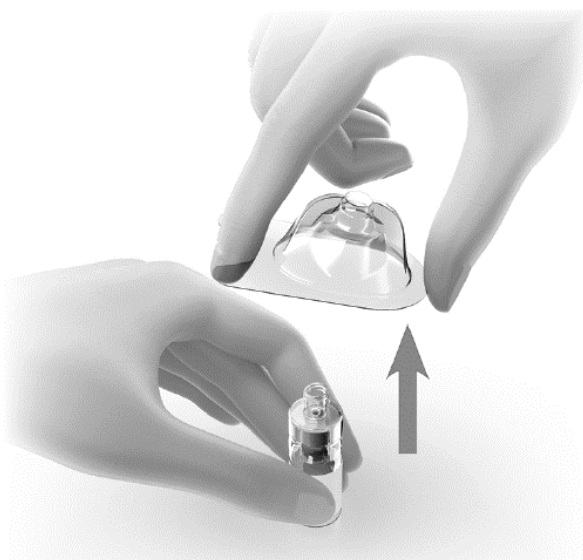


Hoiatus. Ärge puudutage viaali adapterit.

2.7 Hoides viaali adapterit endiselt pakendi sees, vajutage viaali adapter viaalile, nii et see kinnitub klõpsuga oma kohale.

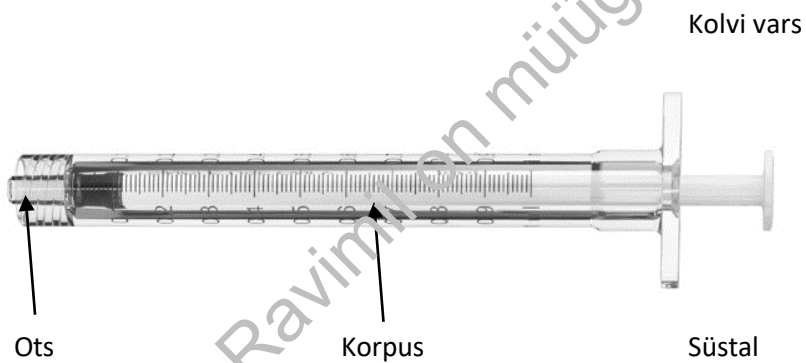


2.8 Hoidke viaali käes ja eemaldage pakend. Veenduge, et adapter püsib viaali küljes. Hoidke pakendit väljastpoolt.



3. samm

Valmistage ette süstal



3.1 Tõmmake lahti süstla pakend ja võtke süstal välja, haarates korpusest.



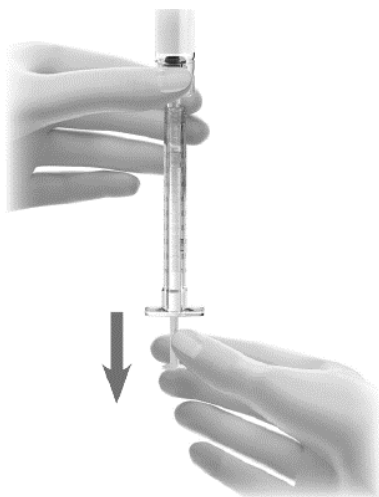
Hoiatus. Ärge puudutage süstla otsa.

3.2 Hoidke viaali adapterist kinni, pistke sellesse süstla ots ja keerake kinnitamiseks.



3.3 Pöörake viaal tagurpidi, põni ülespoole, nii et see on vertikaalses asendis koos külge ühendatud süstlaga.

3.4 Hoidke viaali ja süstla vertikaalses asendis ning tõmmake aeglaselt süstlasse määratud annus.



Hoiatus. Kui kolb tuleb süstlast täiesti välja, visake süstal minema.

Ärge proovige seda süstlasse tagasi panna, vaid kasutage uut komplekti.

3.5 Lükake kolbi aeglaselt süstlasse tagasi, nii et ravim liigub tagasi viaali. See on vajalik õhuvahede ja mullide eemaldamiseks.

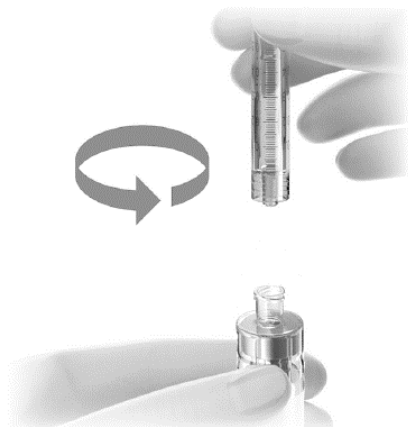


Püüdke uuesti aeglaselt tõmmata kolb välja kuni määratud annuseni ja peatuge.

Kui süstlas on ikka õhuvahesid või mulle, korrake seda sammu, kuni kõik õhuvahed ja mullid on süstlast väljunud. Ärge raputage süstalt.

Hoiatus. Ärge kasutage süstalt, kui selles on palju õhku.

3.6 Pöörake viaal koos süstlaga ümber, hoidke kindlalt kinni viaali adapterist ja keerake süstal viaali adapteri küljest lahti.



3.7 Asetage süstal puhtale tasasele pinnale.

Hoiatus. Ärge puudutage süstla otsa.

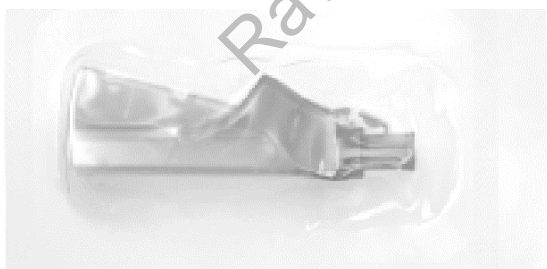
Hoiatus. Ärge visake viaali minema.

4. samm

Valmistage ette nõel

Turvakate

Mustiline sõrmetugi

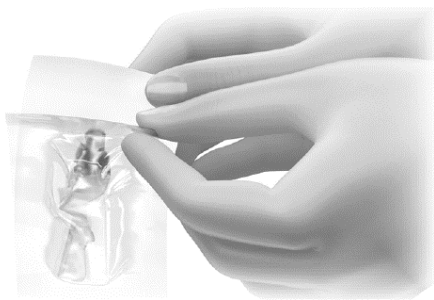


Kollane
ühenduskoht
süstlaga

Kork

Nõel

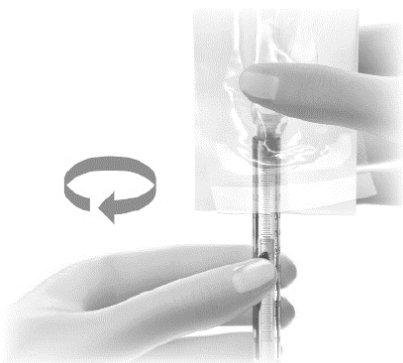
4.1 Tõmmake lahti nõela pakend, et paljastuks kollane ühenduskoht süstlaga.



Hoiatus. Ärge võtke nõela pakendist välja.

Hoiatus. Ärge puudutage kollast ühenduskohta.

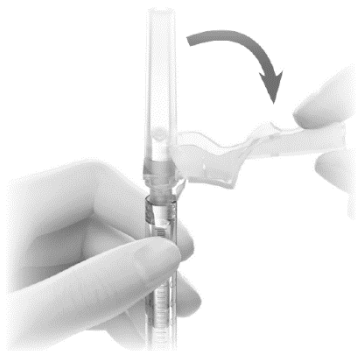
4.2 Pistke süstla ots nõela kollasesse ühenduskohta ja keerake, et see kinnituks.



4.3 Tõmmake nõelalt pakend ära.

Hoiatus. Ärge eemaldage läbipaistvat nõela korki.

4.4 Tõmmake roosa nõela kaitsekate tagasi süstla korpuse suunas.



Hoiatus. Ärge tõmmake roosat nõela kaitsekatet lahti kollase ühenduskoha küljest.

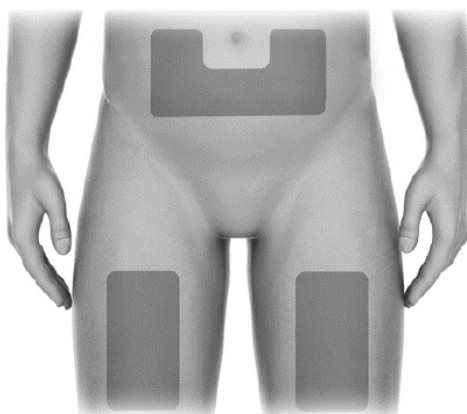
4.5 Asetage süstal puhtale tasasele alusele.

5. samm

Tehke ettevalmistused süstimiseks

5.1 Valige välja süstekoht:

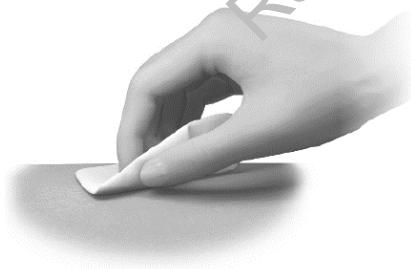
- reie ülaosas
või
- kõhu alaosas (süstige vähemalt 5 sentimeetrit nabast eemale).



Valige iga kord erinev süstekoht (vähemalt 2,5 sentimeetri kaugusel eelmisest süstekohast), et vähendada punetust, ärritust või teisi nahaprobleeme.

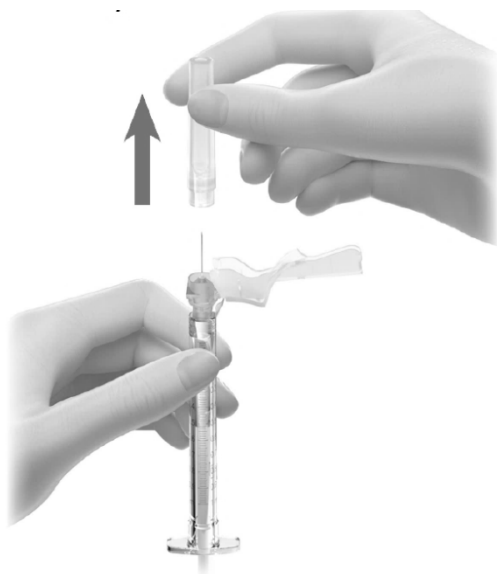
Hoiatus. Ärge süstige piirkonda, mis on valus (hell), verevalumitega, punetav, kõva, armistunud või kus teil on venitusarmid.

5.2 Puhastage süstekoha nahk, pühkides seda alkoholipadjakesega ja visake padjake minema.



Hoiatus. Ärge puhuge süstekohale ega puudutage seda enam pärast puhastamist.

5.3 Tõmmake läbipaistev nõela kork otsesuunas ära ja visake minema.



Hoiatus. Ärge proovige panna nõela korki nõela peale tagasi.

5.4 Hoidke süstalt käes nagu pliiatsit, nii et roosa nõela kaitsekate on suunatud üles



6. samm

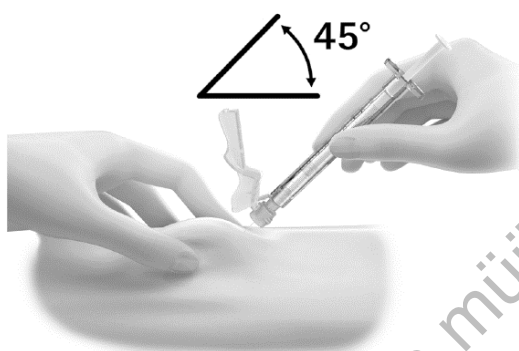
Süstige

6.1 Teise käega tõmmake puhastatud nahk ettevaatlikult volti ja hoidke seda niimoodi.



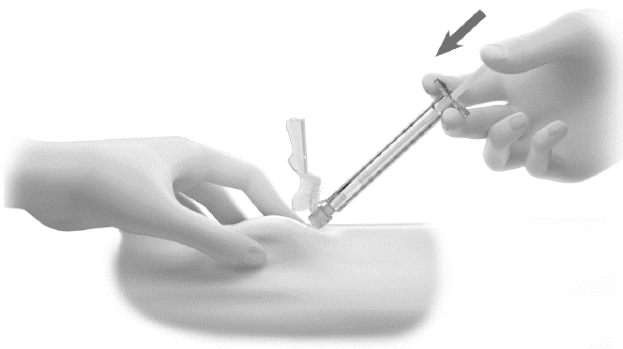
Hoiatus. Ärge puudutage kohta, kuhu te kavatsete teha nõelatorke.

6.2 Kiire järsu liigutusega lükake nõel kogupikkuses naha sisse 45° nurga all.



Märkus. Kogemuste kasvades leiate nurga (vahemikus 45° kuni 90°), mis on teile ja teie lapsele kõige mugavam.

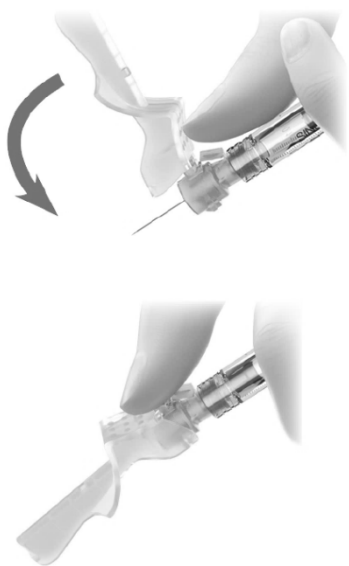
6.3 Lükake ettevaatlikult valge kolb lõpuni süstlasse, kuni süstal on tühi.



6.4 Tõmmake nõel nahast välja, hoolitsedes selle eest, et teeksite seda sama nurga all, nagu nõela sisse torkasite.

Seejärel vabastage volti tõmmatud nahk.

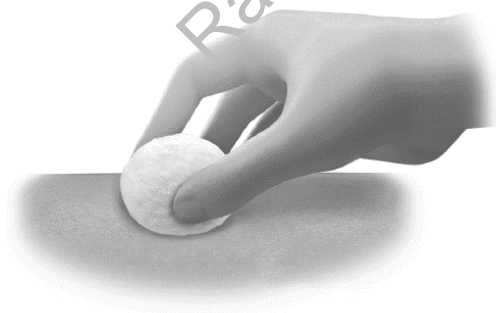
6.5 Pange oma põial või nimetissõrm keset muustrilist sõrmetuge ja lükake kaitsekate otse üle nõela, nii et te kuulete või tunnete selle lukustumist.



6.6 Nõel on nüüd kaetud ja ohutu. Selle saate nüüd visata ära teravate esemete konteinerisse.

Hoiatus. Helistage oma tervishoiutöötajale, kui teil ei õnnestunud süstida kogu annust.

6.7 Kui süstekohal on verd või vedelikku, suruge puhta vati- või marlitupsuga kergelt nahale 10 sekundi jooksul.



Hoiatus. Ärge hõõruge süstekohta.

7. samm

Kirjutage üles süstimise andmed ja visake tarvikud minema

7.1 Nüüd kus olete süstimise lõpetanud, täiendage oma märkmeid, kirjutades üles:

- süstekoha;
- kuupäeva;
- kas teil esines mis tahes probleeme;
- partii numbri (viaali sildilt).



7.2 Visake kasutatud süstal koos kaitseskattega nõelaga ning viaal koos selle külge ühendatud viaali adapteriga ära teravate esemete konteinerisse.



Hoiatus. Hoidke oma teravate esemete konteinerit laste eest kättesaamatus kohas.

Hoiatus. Ärge hoidke alles kasutamata jäänud ravimit.

Hoiatus. Ärge visake süstalt ega viaali minema koos olmejäätmetega.

Kui teil ei ole teravate esemete konteinerit, siis võite kasutada mõnda majapidamises leiduvat konteinerit, mis on:

- toodetud tugevast ja vastupidavast plastist;
- tihedalt suletav torkekindla kaanega, mis ei lase teravatel esemetel konteinerist välja tungida;
- seisab kasutamise ajal kindlalt püsti;
- lekkekindel ja
- õigesti märgistatud - teavitab konteineris olevatest ohtlikest jäätmetest.

7.3 Kui teie teravate esemete konteiner on peaaegu täis, siis peate järgima kohalikke jäätmekäitluse nõudeid, et vabaneda oma teravate esemete konteinerist.

Hoiatus. Ärge korduvkasutage kasutatud teravate esemete konteinerit.

Ravimil on müügiluba lõppenud