

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSELOÍRÁS

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

- ▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kromeya 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Kromeya 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Kromeya 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

40 mg adalimumab 0,8 ml-es, egyadagos, előretöltött fecskendőben.

Kromeya 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

40 mg adalimumab 0,8 ml-es, egyadagos, előretöltött injekciós tollban.

Az adalimumab egy rekombináns humán monoklonális antitest, amelyet kínai hörcsög petefészek sejtekben állítanak elő.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció).

Tiszta, színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Rheumatoid arthritis

A Kromeya metotrexáttal kombinálva a következők kezelésére javallt:

- közép súlyos vagy súlyos aktív rheumatoid arthritis felnőtteknél, ha a betegségmódosító antireumatikus szerek, a metotrexátot is beleértve, nem eléggé hatékonyak.
- súlyos, aktív és progresszív rheumatoid arthritis felnőtteknél, akiket korábban nem kezeltek metotrexáttal.

A Kromeya adható monoterápiában is metotrexát intolerancia esetén, vagy ha a további metotrexát kezelés nem megfelelő.

Kimutatták, hogy az adalimumab csökkenti a röntgen vizsgálattal kimutatható ízület károsodás progressziójának sebességét és javítja a fizikai funkciót, ha metotrexáttal kombinációban alkalmazzák.

Juvenilis idiopathiás arthritis

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis

A Kromeya metotrexáttal kombinálva az aktív polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis kezelésére javallott 2 éves kortól olyan betegeknek, akik nem reagáltak megfelelően egy vagy több, betegségmódosító antireumatikus szerre (disease-modifying antirheumatic drug, DMARDS). A Kromeya monoterápiában is adható metotrexát-intolerancia esetén, vagy ha a további metotrexát-kezelés nem megfelelő (a monoterápiában mutatott hatásossággal kapcsolatban lásd az 5.1 pontot). Az adalimumab alkalmazását 2 évesnél fiatalabb betegek esetén nem vizsgálták.

Enthesitis asszociált arthritis

A Kromeya az aktív, enthesitis asszociált arthritis kezelésére javallott 6 éves kortól olyan betegeknek, akik a hagyományos kezelésre nem reagáltak megfelelően vagy azt nem tolerálták (lásd 5.1 pont).

Axialis spondyloarthritis

Spondylitis ankylopoetica (SA)

A Kromeya javallott azoknak a súlyos aktív spondylitis ankylopoetica-ban szenvedő felnőtt betegeknek a kezelésére, akik nem reagálnak megfelelően a konvencionális kezelésre.

Axialis spondyloarthritis a SA radiológiai jelei nélkül

A Kromeya javallott azoknak a felnőtt betegeknek a kezelésére, akik a SA radiológiai jelei nélküli, súlyos axialis spondyloarthritisben szenvednek a gyulladás objektív jeleivel (emelkedett CRP és/vagy MRI jelek), és akik nem reagálnak megfelelően a nem szteroid gyulladáscsökkentőkre, vagy azokkal szemben intoleránsak.

Arthritis psoriatica

A Kromeya javallott az aktív és progresszív arthritis psoriatica kezelésére felnőtteknél, ha a betegséget befolyásoló antireumatikus szerrel végzett korábbi kezelésre adott válasz elégtelen. Kimutatták, hogy az adalimumab csökkenti a röntgen vizsgálattal kimutatható perifériás ízületi károsodás progressziójának sebességét a betegség polyarticularis, szimmetrikus altípusában szenvedő betegeknek (lásd 5.1 pont) és javítja a fizikai funkciót.

Psoriasis

A Kromeya javallott azoknak a közép súlyos és súlyos plakkos psoriasisban szenvedő felnőtt betegeknek a kezelésére, akik alkalmasak szisztémás kezelésre.

Gyermekekori plakkos psoriasis

A Kromeya súlyos, krónikus plakkos psoriasis kezelésére javallott olyan 4 év feletti gyermekeknek és serdülőknél, akik nem megfelelően reagáltak vagy alkalmatlannak bizonyultak a helyi kezelésre és fényterápiákra.

Crohn-betegség

A Kromeya javallott a közép súlyos és súlyos aktív Crohn-betegség kezelésére azoknál a felnőtteknél, akik nem reagáltak a kortikoszteroidokkal és/vagy immunszuppresszánsokkal végzett teljes és megfelelő kezelésre; vagy akik intoleránsak, illetve orvosi ellenjavallatai vannak ezekkel a kezelésekkal szemben.

Gyermekekori Crohn-betegség

A Kromeya a közép súlyos vagy súlyos aktív Crohn-betegség kezelésére javallott olyan gyermekeknek (6 éves kortól), akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos kezelésre, beleértve a primer étrendi kezelést, és egy kortikoszteroidot, és/vagy egy immunmodulánst, vagy akik nem tolerálták ezeket a szereket, illetve akiknél ezek a kezelések kontraindikáltak.

Colitis ulcerosa

A Kromeya javallott a közép súlyos vagy súlyos aktív colitis ulcerosa kezelésére azoknál a felnőtteknél, akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos kezelésre, beleértve a kortikoszteroidokat és a 6-merkaptopurint (6-MP) vagy azatioprint (AZA), vagy akik nem tolerálták ezeket a szereket, illetve akiknél ezek a kezelések kontraindikáltak.

Uveitis

A Kromeya javallott a nem fertőzőes eredetű intermedier, posterior vagy panuveitis kezelésére azoknál a felnőtt betegeknél, akik nem reagáltak megfelelően a kortikoszteroidokra, akiknél a kortikoszteroid megtakarítás szükséges, vagy akiknél a kortikoszteroid kezelés nem alkalmazható.

Gyermekekori uveitis

A Kromeya a krónikus, nem fertőzőes eredetű anterior uveitis kezelésére javallott olyan 2 évesnél idősebb gyermekeknek, akik nem megfelelően reagáltak a hagyományos kezelésre vagy nem tolerálták azt, illetve akiknél a hagyományos kezelés nem alkalmazható.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Kromeya-val történő kezelést csak olyan szakorvos kezdhet el, illetve folytathat, aki jártas azoknak a betegségeknek a diagnosztikájában és kezelésében, amikre a Kromeya javallott. Javasolt, hogy a személyek a Kromeya-kezelés megkezdése előtt konzultáljanak a megfelelő szakorvossal (lásd 4.4 pont). A Kromeya-val kezelt betegek egy Betegemlékeztető Kártyát kapnak.

A helyes injekciós technika elsajátítása után a betegek akár önmaguknak is beadhatják a Kromeya-t, ha a kezelőorvos úgy ítéli meg, szükség szerinti orvosi ellenőrzés mellett.

A Kromeya-kezelés ideje alatt optimalizálni kell a más szerekkel (pl. kortikoszteroidok és/vagy immunmodulánsok) végzett egyidejű terápiákat.

Adagolás

Rheumatoid arthritis

A Kromeya javasolt dózisa rheumatoid arthritisben szenvedő felnőtteknek 40 mg adalimumab minden második héten egyszer subcutan injekcióban. A metotrexát alkalmazását a Kromeya-kezelés alatt folytatni kell.

A Kromeya-kezelés alatt a glukokortikoid-, szalicilát-, nonszteroid gyulladáscsökkentő- vagy analgetikum-kezelés folytatható. A metotrexáton kívüli betegségmódosító antireumatikus szerekkel történő kombinációra vonatkozóan lásd a 4.4 és 5.1 pontokat.

Monoterápia esetén azoknál a betegeknél, akiknek csökken a minden második héten adott 40 mg Kromeya-ra adott válaszuk, előnyös lehet a dózis hetente egyszer 40 mg vagy minden második héten egyszer adott 80 mg adalimumabra történő emelése.

A rendelkezésre álló klinikai adatok arra utalnak, hogy a klinikai válasz általában a kezelés első 12 hetében kialakul. Mérlegelni kell, hogy érdemes-e a kezelést folytatni azoknál a betegeknél, akik ezen időszakon belül nem reagálnak.

A Kromeya más hatáserősségben és/vagy kiszerelésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Az adagolás megszakítása

Szükség lehet az adagolás megszakítására, például műtét előtt vagy súlyos fertőzés jelentkezésekor.

A rendelkezésre álló adatok azt mutatják, hogy az adalimumab kezelés újraindítása 70 napos vagy hosszabb megszakítás után ugyanolyan mértékű klinikai javulást eredményez, mint a kezelés megszakítása előtt és a biztonsági profil is hasonló.

Spondylitis ankylopoetica, axialis spondyloarthritis a SA radiológiai jelei nélkül és arthritis psoriatica

A Kromeya javasolt dózisa spondylitis ankylopoetica-ban, a SA radiológiai jelei nélküli axialis spondyloarthritisben és arthritis psoriatica-ban szenvedő betegeknél 40 mg adalimumab minden második héten egyszer subcutan injekcióban.

A rendelkezésre álló klinikai adatok arra utalnak, hogy a klinikai válasz általában a kezelés első 12 hetében kialakul. Mérlegelni kell, hogy érdemes-e a kezelést folytatni azoknál a betegeknél, akik ezen időszakon belül nem reagálnak.

Psoriasis

A Kromeya javasolt kezdő dózisa felnőtteknek 80 mg subcutan injekcióban, majd 40 mg subcutan minden második héten, egy héttel a kezdő dózis után kezdve.

A kezelés folytatását 16 héten túl mérlegelni kell azoknál a betegeknél, akik ezen időszak alatt nem reagáltak a kezelésre.

16 héten túl azoknál a betegeknél, akik nem reagálnak megfelelően a minden második héten adott 40 mg Kromeya-ra, előnyös lehet a dózis heti 40 mg-ra vagy minden második héten adott 80 mg-ra történő emelése. A heti 40 mg-os vagy minden második héten adott 80 mg-os kezelés folytatásának előnyeit és kockázatát gondosan kell mérlegelni azoknál a betegeknél, akik a dózis emelését követően sem reagálnak megfelelően (lásd 5.1 pont). Ha a heti 40 mg-os vagy a minden második héten adott 80 mg-os dózissal megfelelő választ érnek le, a dózist fokozatosan minden második héten adott 40 mg-ra kell csökkenteni.

A Kromeya más hatáserősségben és/vagy kiszerelésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Crohn-betegség

A Kromeya javasolt indukciós dózisa közepesúlyos vagy súlyos aktív Crohn-betegség esetén 80 mg a 0. héten, majd 40 mg a 2. héten. Ha gyorsabb terápiás válaszra van szükség, alkalmazható 160 mg a 0. héten (négy 40 mg-os injekció egy nap alatt, vagy két 40 mg-os injekció naponta, két egymást követő napon), majd 80 mg a 2. héten (két 40 mg-os injekció egy nap alatt); ebben az esetben azonban tisztában kell lenni azzal, hogy ilyenkor az indukció során nagyobb a kockázata a nemkívánatos hatások kialakulásának.

Az indukciós kezelést követően a javasolt dózis 40 mg minden második héten subcutan injekcióban. Ha a beteg abbahagyta a Kromeya alkalmazását, és a betegséggel kapcsolatos panaszok és tünetek visszatérnek, a Kromeya ismételten adható. A korábbi dózis után több mint 8 héttel történő ismételt adással kapcsolatosan kevés tapasztalat áll rendelkezésre.

A fenntartó kezelés alatt a kortikoszteroidok a klinikai gyakorlati irányelveknek megfelelő módon leépíthetők.

Azoknál a betegeknél, akiknek csökken a minden második héten adott 40 mg Kromeya-ra adott válaszuk, előnyös lehet a dózis hetente egyszer 40 mg vagy minden második héten egyszer 80 mg adalimumabra történő emelése.

Azoknak a betegeknél, akik nem javultak a 4. hét végére, előnyös lehet a fenntartó kezelés folytatása 12 héten át. A kezelés folytatását felül kell vizsgálni azoknál a betegeknél, akik ezen időszak alatt sem reagálnak a kezelésre.

A Kromeya más hatáserősségben és/vagy kiszerelésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Colitis ulcerosa

A Kromeya javasolt indukciós dózisa felnőtteknél közép súlyos vagy súlyos colitis ulcerosa esetén 160 mg a 0. héten (négy 40 mg-os injekció egy nap alatt, vagy két 40 mg-os injekció naponta, két egymást követő napon), majd 80 mg a 2. héten (két 40 mg-os injekció egy nap alatt). Az indukciós kezelést követően a javasolt dózis 40 mg minden második héten subcutan injekcióban.

A fenntartó kezelés alatt a kortikoszteroidok a klinikai gyakorlati irányelveknek megfelelő módon leépíthetők.

Azoknál a betegeknél, akiknek csökken a válaszuk a minden második héten adott 40 mg Kromeya-ra, előnyös lehet a dózis hetente egyszer 40 mg vagy minden második héten egyszer 80 mg adalimumabra történő emelése.

A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a klinikai válasz általában a kezelés első 2-8 hetében kialakul. A Kromeya kezelés nem folytatható, ha a beteg ezen perióduson belül nem reagál a kezelésre.

A Kromeya más hatáserősségben és/vagy kiszerelésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Uveitis

A Kromeya javasolt dózisa uveitisben szenvedő felnőtt betegeknél 80 mg kezdődózis, majd ezt követően, egy héttel a kezdő dózis után kezdve 40 mg minden második héten. Az önmagában adott adalimumabbal kezdett kezeléssel kapcsolatosan korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre. A Kromeya kezelés elkezdhető kortikoszteroidokkal és/vagy más nem biológiai immunmodulátor szerrel együtt vagy azok nélkül is. Az egyidejűleg adott kortikoszteroidok a klinikai gyakorlati irányelveknek megfelelő módon leépíthetők a Kromeya kezelés elkezdése után két héttel kezdve.

A folyamatos hosszú távú kezelés haszon/kockázat értékelését évente el kell végezni (lásd 5.1 pont).

A Kromeya más hatáserősségben és/vagy kiszerelésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Speciális betegcsoportok

Idősek

A dózis módosítása nem szükséges.

Károsodott vese- és/vagy májműködés

Az adalimumab alkalmazását ezekben a betegcsoportokban nem vizsgálták. Az adagolásra vonatkozó javaslat nem adható.

Gyermekek és serdülők

Juvenilis idiopathiás arthritis

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis 2 éves kortól

A Kromea ajánlott adagja polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő, 2 éves kor feletti betegeknél a testtömegtől függ (1. táblázat). A Kromea-t minden második héten subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

1. táblázat: A Kromea dózisa polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő betegeknél

A beteg testtömege	Adagolási rend
10 kg - < 30 kg	20 mg minden második héten
≥ 30 kg	40 mg minden második héten

A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a klinikai válasz rendszerint 12 hetes kezelési időn belül kialakul. A kezelés folytatását alaposan meg kell fontolni, ha a beteg ezen időszak alatt nem reagál a kezelésre.

A Kromea-nak 2 évesnél fiatalabb betegeknél ebben az indikációban nincs releváns alkalmazása.

A Kromea más hatáserősségben és/vagy kisserelésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Enthesitis asszociált arthritis

A Kromea ajánlott adagja enthesitis asszociált arthritisben szenvedő, 6 éves kor feletti betegeknél a testtömegtől függ (2. táblázat). A Kromea-t minden második héten subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

2. táblázat: A Kromea dózisa enthesitis asszociált arthritisben szenvedő betegeknél

A beteg testtömege	Adagolási rend
15 kg - < 30 kg	20 mg minden második héten
≥ 30 kg	40 mg minden második héten

Az adalimumabot nem vizsgálták 6 évesnél fiatalabb, enthesitis asszociált arthritisben szenvedő betegeknél.

A Kromea más hatáserősségben és/vagy kisserelésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Gyermekekori plakkos psoriasis

A Kromea ajánlott adagja gyermekekori plakkos psoriasisban szenvedő, 4-17 éves betegeknek a testtömegtől függ (3. táblázat). A Kromea-t subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

3. táblázat: A Kromea dózisa plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknek

A beteg testtömege	Adagolási rend
15 kg - < 30 kg	A kezdő dózis 20 mg, amelyet minden második héten adott 20 mg követ a kezdő dózis utáni első héttől kezdve
≥ 30 kg	A kezdő dózis 40 mg, amelyet minden második héten adott 40 mg követ a kezdő dózis utáni első héttől kezdve

A kezelés folytatását a 16. hét után gondosan mérlegelni kell, ha a beteg nem reagál ennyi idő alatt.

Amennyiben a Kromea-kezelés újrakezdése javasolt, a fenti útmutatást kell követni a dózissra és az adagolás időtartamára vonatkozóan.

Az adalimumab biztonságosságát plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknek átlagosan 13 hónapig vizsgálták.

Az adalimumabnak 4 évesnél fiatalabb gyermekeknek ebben az indikációban nincs releváns alkalmazása.

A Kromea más hatáserősségben és/vagy kiszerezésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Gyermekekori Crohn-betegség

A Kromea ajánlott adagja Crohn-betegségben szenvedő 6-17 éves betegeknek a testtömegtől függ (4. táblázat). A Kromea-t subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

4. táblázat: A Kromea dózisa Crohn-betegségben szenvedő gyermekeknek

A beteg testtömege	Indukciós dózis	Fenntartó dózis a 4. héttől kezdve
< 40 kg	40 mg a 0. héten és 20 mg a 2. héten. Amennyiben gyorsabb terápiás válaszra van szükség, figyelembe véve, hogy a nagyobb indukciós dózis adásakor a nemkívánatos események kockázata is nagyobb, úgy a következő adagolás alkalmazható: 80 mg a 0. héten és 40 mg a 2. héten	20 mg minden második héten
≥ 40 kg	80 mg a 0. héten és 40 mg a 2. héten Amennyiben gyorsabb terápiás válaszra van szükség, figyelembe véve, hogy a nagyobb indukciós dózis adásakor a nemkívánatos események kockázata is nagyobb, úgy a következő adagolás alkalmazható: 160 mg a 0. héten és 80 mg a 2. héten	40 mg minden második héten

A nem megfelelően reagáló betegeknél előnyös lehet az adag növelése:

- < 40 kg: 20 mg minden héten
- ≥ 40 kg: 40 mg minden héten vagy 80 mg minden második héten

A kezelés folytatását alaposan meg kell fontolni azoknál a betegeknél, akik a 12. hétig nem reagálnak a kezelésre.

Az adalimumabnak 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél ebben az indikációban nincs releváns alkalmazása.

A Kromeya más hatáserősségben és/vagy kiszerelésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Gyermeckori uveitis

A Kromeya ajánlott adagja uveitisben szenvedő, 2 évesnél idősebb gyermekeknél a testtömegtől függ (5. táblázat). A Kromeya-t subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

Gyermeckori uveitisben nincs tapasztalat az egyidejű metotrexát-kezelés nélküli adalimumab-kezeléssel.

5. táblázat: A Kromeya dózisa uveitisben szenvedő gyermekeknél

A beteg testtömege	Adagolási rend
< 30 kg	20 mg minden második héten metotrexáttal kombinálva
≥ 30 kg	40 mg minden második héten metotrexáttal kombinálva

A Kromeya-kezelés megkezdésekor egy 40 mg-os telítő dózis adható a 30 kg alatti betegeknél, vagy egy 80 mg-os telítő dózis adható a legalább 30 kg-os betegeknél egy héttel a fenntartó kezelés megkezdése előtt. Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok az adalimumab telítő adagjának 6 évnél fiatalabb gyermekek esetén történő alkalmazásáról (lásd 5.2 pont).

A Kromeya-nak 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél ebben az indikációban nincs releváns alkalmazása.

Javasolt a folyamatos, hosszú távú kezelés előnyét és kockázatát évente értékelni (lásd 5.1 pont).

A Kromeya más hatáserősségben és/vagy kisserelésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Gyermeckori colitis ulcerosa

Az adalimumab biztonságosságát és hatékonyságát 4-17 év közötti gyerekeknél nem igazolták. Nem állnak rendelkezésre adatok. Az adalimumabnak 4 évesnél fiatalabb gyermekeknél ebben az indikációban nincs releváns alkalmazása.

Arthritis psoriatica és axialis spondyloarthritis beleértve a spondylitis ankylopoetica-t is

Az adalimumabnak gyermekeknél nincs releváns alkalmazása spondylitis ankylopoetica és arthritis psoriatica indikációkban.

Az alkalmazás módja

A Kromeya-t subcutan injekcióban kell beadni. Az alkalmazásra vonatkozó teljes körű utasítás a betegtájékoztatóban található.

A Kromeya más hatáserősségekben és kisserelésekben is rendelkezésre áll.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Aktív tuberculosis vagy más súlyos fertőzés, mint szepszis vagy opportunist fertőzések (lásd 4.4 pont).

Középsúlyos, súlyos szívelégtelenség (NYHA III/IV) (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomon követhetőség

A biológiai gyógyszerek nyomon követhetőségének javítása érdekében a gyógyszer nevét és gyártási számát egyértelműen fel kell jegyezni.

Fertőzések

A TNF-antagonistákat kapó betegek fogékonyabbak a súlyos fertőzésekre. A károsodott légzésfunkció növelheti a fertőzések kialakulásának kockázatát. Ezért a Kromeya-val való kezelés előtt, alatt és után a betegeknél gondosan figyelni kell a fertőzéseket, beleértve a tuberculosis is. Tekintettel arra, hogy az adalimumab teljes eliminációja akár négy hónap is lehet, a megfigyelés ezen idő alatt is szükséges.

A Kromeya-val történő kezelés nem kezdhető aktív fertőzésben szenvedő betegek esetében, beleértve a krónikus és lokális fertőzéseket is, amíg a fertőzés nem gyógyul meg. A tuberculosis által veszélyeztetett betegeknél és azoknál a betegeknél, akik olyan területekre utaztak, ahol nagy a tuberculosis vagy az endemiás mycosisok, mint például a histoplasmosis, coccidioidomycosis vagy blastomycosis kockázata, a Kromeya-kezelés kockázatát és előnyét a kezelés megkezdése előtt mérlegelni kell (lásd *Egyéb opportunist fertőzések*).

Szoros megfigyelés alatt kell tartani azokat a betegeket, akiknél a Kromeya-kezelés során alakul

ki új fertőzés, és teljes diagnosztikus kivizsgáláson kell átesniük. A Kromea-kezelést meg kell szakítani, amikor új, súlyos fertőzés vagy szepszis alakul ki, és megfelelő antimikrobiális és gombaellenes kezelést kell kezdeni, amíg a fertőzés meg nem gyógyul. Az orvosnak különös gonddal kell döntenie a Kromea alkalmazásáról olyan betegek esetében, akiknek az anamnézisében visszatérő, gyakori fertőzések illetve fertőzésekre való hajlamosító tényező szerepel, az immunszuppresszív szerek egyidejű alkalmazását is beleértve.

Súlyos fertőzések

Adalimumabbal kezelt betegeknél leírtak súlyos fertőzéseket, beleértve bakteriális, mycobacterialis, invazív gomba-, parazita- és vírusfertőzés, vagy egyéb opportunist fertőzés, például listeriosis, legionellosis és pneumocystis által okozott szepszist is.

A klinikai vizsgálatokban észlelt további súlyos fertőzések a pneumonia, pyelonephritis, szepsztikus arthritis, és septicæmia. A fertőzésekkel kapcsolatban hospitalizációról vagy fatális kimenetelről is beszámoltak.

Tuberculosis

Adalimumabbal kezelt betegeknél tuberculosisról számoltak be, beleértve a reaktivációt és új tuberculosis kialakulását is. A jelentések pulmonalis és extrapulmonalis (azaz disszeminált) eseteket tartalmaztak.

A Kromea-val való kezelés megkezdése előtt minden beteget meg kell vizsgálni aktív és inaktív („látens”) tuberculosis irányában. A felmérés során részletesen értékelni kell a beteg tuberculosiskal kapcsolatos kórtörténetét, hogy a beteg kapcsolatba került-e aktív tuberculosisban szenvedő beteggel, valamint a múltban vagy jelenleg immunszuppresszív kezelés alatt áll-e. Minden beteg esetében a megfelelő szűrő vizsgálatok (tuberkulin bőrpróba és mellkasröntgen) elvégzése szükséges (a helyi irányelveknek megfelelően). A szűrővizsgálatok elvégzésének tényét és azok eredményét javasolt feltüntetni a Betegemlékeztető Kártyán. A kezelést indikáló orvosnak számolnia kell az ál-negatív tuberculin bőrpróba lehetőségével is, különösen a súlyos állapotú, illetve az immundeficiens betegek esetében.

Aktív tuberculosis diagnózis esetén a Kromea-kezelést nem szabad elkezdni (lásd 4.3 pont).

Az alábbiakban felsorolt összes esetben nagyon gondosan kell mérlegelni a kezelés kockázat/haszon arányát.

Látens tuberculosis gyanúja esetén egy, a tuberculosis kezelésében jártas orvossal kell konzultálni.

Ha látens tuberculosis diagnózisra kerül, a helyi ajánlásokkal összhangban lévő, antituberkulotikus profilaktikus kezelést el kell kezdeni a Kromea alkalmazásának megkezdése előtt.

Kromea-kezelés megkezdése előtt az antituberkulotikus profilaktikus kezelést fontolóra kell venni azoknál a betegeknél, akik a tuberculosis több vagy jelentős kockázati tényezőjével rendelkeznek, bár a tuberculosis tesztjük negatív, valamint akiknek az anamnézisében látens vagy aktív tuberculosis szerepel, de annak megfelelő kezelése nem igazolható.

A profilaktikus antituberkulotikus kezelés ellenére előfordultak tuberculosis reaktiválódásának esetei adalimumabbal kezelt betegeknél. Egyes betegeknél, akiket korábban sikeresen kezeltek aktív tuberculosis ellen, az adalimumab-kezelés alatt ismét tuberculosis alakult ki.

A betegeket tájékoztatni kell, hogy a Kromea-kezelés alatt vagy után a tuberculosisra jellemző tünetek (pl. tartós köhögés, fogyás, kisebb fokú láz, fáradékonyság) fellépése esetén forduljanak

orvoshoz.

Egyéb opportunistika fertőzések:

Adalimumab-kezelést kapó betegeknél opportunistika fertőzéseket, köztük invazív gombafertőzéseket észleltek. Ezek a fertőzések a TNF-antagonistákat kapó betegeknél nem kerültek következetesen felismerésre, és ez a megfelelő kezelés késlekedését eredményezte, ami néha halálos kimenetelhez vezetett.

Azoknál a betegeknél, akiknél olyan panaszok és tünetek alakulnak ki, mint például a láz, rossz közérzet, fogyás, verejtékezés, köhögés, dyspnoe és/vagy pulmonalis infiltrátumok illetve sokkal vagy anélkül jelentkező egyéb súlyos, szisztémás betegségek, invazív gombafertőzésre kell gyanakodni, és a Kromea adását azonnal abba kell hagyni. Ezeknél a betegeknél a diagnózis felállítását és az empirikus gombaellenes kezelés megkezdését olyan szakemberrel történő konzultációt követően kell elvégezni, aki jártas az invazív gombafertőzések kezelésében.

Hepatitis B reaktiválódása

Krónikus vírushordozó betegeknél (azaz felszíni antigén pozitivitás esetén) a hepatitis B reaktiválódása fordult elő TNF-antagonistát (köztük Kromea-t) kapó betegeknél. Néhány esetben ez halálhoz vezetett. A Kromea-kezelés elkezdése előtt a betegeket HBV fertőzés irányában vizsgálni kell. Hepatitis B fertőzésre pozitív betegeknél konzultálni kell a hepatitis B kezelésében jártas orvossal.

HBV hordozóknál a Kromea-kezelés szükségessége esetén a kezelés ideje alatt, illetve a befejezését követő néhány hónapon keresztül gondosan figyelni kell az aktív HBV fertőzésre utaló panaszokat és tüneteket. A HBV hordozóknak TNF-antagonista kezelés kapcsán a HBV reaktiválódásának megelőzése céljából antivirális szerrel végzett kezelésére vonatkozóan nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok. HBV reaktiválódása esetén a Kromea adását abba kell hagyni, és hatékony antivirális kezelést, valamint megfelelő szupportív kezelést kell kezdeni.

Neurológiai események

A TNF-antagonistákat, és köztük az adalimumabot, ritkán kapcsolatba hozták központi idegrendszeri demyelinizációs betegség (közte a sclerosis multiplex és opticus neuritis) és perifériás demyelinizációs betegség (közte a Guillan-Barré szindróma) klinikai tüneteinek és/vagy radiológiai jeleinek új megjelenésével vagy kiújulásával. A gyógyszer felíró orvosnak különös gondot kell fordítania olyan esetekben, amikor Kromea-kezelés lehetősége felmerül régi vagy friss központi idegrendszeri vagy perifériás demyelinizációs betegségben szenvedő betegeknél; ezen betegségek bármelyikének kialakulása esetén mérlegelni kell venni a Kromea adásának felfüggesztését. Ismert az összefüggés az intermedier uveitis és a központi idegrendszeri demyelinizációs betegség között. A nem fertőzőes eredetű, intermedier uveitisben szenvedő betegeknél neurológiai vizsgálatot kell végezni a Kromea-kezelés megkezdése előtt és a kezelés ideje alatt rendszeresen, a már meglévő vagy kialakuló központi idegrendszeri demyelinizációs betegség értékelésére.

Allergiás reakciók

A klinikai vizsgálatok során az adalimumab alkalmazásával összefüggő súlyos allergiás reakciók ritkán fordultak elő. Az adalimumabbal kapcsolatos nem súlyos allergiás reakciók nem gyakran fordultak elő a klinikai vizsgálatok során. Adalimumab alkalmazását követően jelentettek súlyos allergiás reakciót, beleértve az anafilaxiát. Anafilaxiás vagy más súlyos allergiás reakció előfordulása esetén a Kromea adását azonnal abba kell hagyni, és a megfelelő kezelést kell elkezdeni.

Immunszuppresszió

Rheumatoid arthritisben szenvedő, adalimumabbal kezelt 64 beteg vizsgálata során nem tapasztalták a késői típusú hyperszenzitivitási reakciók, az immunglobulin szintek csökkenését, illetve nem észleltek változást az effektor-T-, B- és NK-sejtek, monocyták/macrophagok és neutrophilek számában.

Malignus és lymphoproliferatív betegségek

A TNF-antagonistákkal végzett klinikai vizsgálatok kontrollos részeiben a TNF-antagonistát kapott betegek körében nagyobb számban észleltek malignomákat, beleértve a limfómát, mint a kontroll-csoport betegeinél. Ez azonban ritkán fordult elő. A forgalomba hozatalt követően TNF-antagonistával kezelt betegek körében leukémia eseteket jelentettek. A tartósan fennálló, jelentős aktivitású gyulladásos betegségben szenvedő rheumatoid arthritises betegeknél nagyobb a limfóma és leukémia háttérkockázata és ez nehezíti a tényleges kockázat megítélését. Jelenlegi ismereteink szerint a TNF-antagonistákkal kezelt betegeknél a limfóma, leukémia vagy más malignus betegségek kialakulásának lehetséges kockázata nem zárható ki.

A forgalomba hozatalt követő megfigyelés során a TNF-antagonistákkal, köztük adalimumabbal kezelt, a kezelés megkezdésekor a 18 éves életkort be nem töltött gyermekeknél, serdülőknél és fiatal felnőtteknél (22 éves korig) néhány esetben fatális kimenetelű malignus betegségek kialakulásáról számoltak be. Az esetek mintegy fele limfóma volt. A többi eset sokféle különböző malignitás volt, köztük általában immunszuppresszióhoz társuló ritka malignitások is. A TNF-antagonistákkal kezelt gyermekeknél és serdülőknél a malignus betegségek kialakulásának kockázata nem zárható ki.

Adalimumabbal kezelt betegeknél a forgalomba hozatalt követően ritkán hepatosplenikus T-sejtes limfóma eseteket észleltek. A T-sejtes limfóma ritkán előforduló típusa nagyon agresszív lefolyású és rendszerint halálos kimenetelű. Az adalimumab-kezelés során észlelt hepatosplenikus T-sejtes limfóma esetek némelyike olyan fiatal felnőtt betegeknél fordult elő, akiket gyulladásos bélbetegség miatt egyidejűleg azatioprinnel vagy 6-merkaptopurinnal kezeltek. Az azatioprin vagy a 6-merkaptopurin adalimumabbal történő egyidejű adásának lehetséges kockázatát alaposan mérlegelni kell. A hepatosplenikus T-sejtes limfóma kialakulásának kockázata nem zárható ki a Kromea-val kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont).

Ezidáig nem végeztek vizsgálatokat olyan betegek bevonásával, akiknek kórtörténetében malignus betegség szerepelt, vagy akiknél az adalimumab-kezelést a malignus betegség kialakulását követően is folytatták. Ezért ezen betegek Kromea-kezelésbe való bevonásának mérlegelésekor fokozott elővigyázatosság szükséges (lásd 4.8 pont).

Minden betegnél, de főként azoknál, akiknek az anamnézisében extenzív immunszuppresszív kezelés szerepel, illetve olyan psoriasisos betegeknél, akik PUVA-kezelést kaptak, a Kromea-kezelés kezdete előtt és az alatt vizsgálni kell a nem melanomás bőrrák előfordulását. Melanoma és Merkel-sejtes carcinoma előfordulásáról is beszámoltak TNF-antagonistával kezelt betegeknél, beleértve az adalimumabot (lásd 4.8 pont).

Egy másik TNF-antagonista, az infliximab hatásait közép- és súlyos idült obstruktív tüdőbetegségben (COPD) értékelték egy feltáró klinikai vizsgálattal. Az infliximabbal kezelt betegeknél több rosszindulatú (javarészt tüdő-, fej-, vagy nyaki) daganatot észleltek, mint a kontroll-csoportban. A kórelőzmény alapján mindegyik beteg erős dohányos volt. Ennélfogva, COPD-ben szenvedő, valamint az erős dohányzás miatt rosszindulatú daganat kialakulása szempontjából fokozottan veszélyeztetett betegeken körültekintően kell alkalmazni a TNF-antagonistákat.

A rendelkezésre álló adatok alapján nem ismert, hogy az adalimumab-kezelés befolyásolja-e a dysplasia vagy a vastagbélrák kialakulásának kockázatát. A kezelés megkezdése előtt és a betegség teljes lefolyása alatt azokat a colitis ulcerosában szenvedő betegeket, akiknél dysplasia

vagy vastagbélrák kialakulásának fokozott kockázata áll fenn (pl. hosszan fennálló colitis ulcerosában vagy primer sclerotizáló cholangitisben szenvedő betegeknél) vagy akiknek az anamnézisében dysplasia vagy vastagbélrák szerepel, rendszeresen szűrni kell dysplasia irányában. A szűrővizsgálat során kolonoszkópiát és szövettani mintavételt is kell végezni a helyi ajánlásoknak megfelelően.

Hematológiai reakciók

TNF-antagonista szerek használata kapcsán ritkán pancytopeniáról számoltak be, beleértve az aplasticus anaemiát is. Az adalimumab kapcsán hematológiai mellékhatásokról, köztük klinikailag jelentős cytopeniáról (pl. thrombocytopenia, leukopenia) számoltak be. Minden betegnek azt kell javasolni, hogy azonnali forduljon orvoshoz, ha a Kromea-kezelés alatt a vérképváltozásra utaló panaszok és tünetek jelentkeznek (pl. tartós láz, véraláfutások, vérzés, sápadtság). A Kromea-kezelés megszakítását mérlegelni kell, ha a betegnél igazolt, jelentős hematológiai eltérések vannak.

Védőoltások

Egy vizsgálat 226 rheumatoid arthritises, adalimumabbal vagy placebóval kezelt résztvevőjénél hasonló antitest-választ figyeltek meg a *Pneumococcus* 23 szerotípusát tartalmazó standard oltóanyaggal, valamint a trivalens influenza vírus vakcinával szemben. Nincs adat arról, hogy adalimumabbal kezelt betegek élő kórokozót tartalmazó vakcinával végzett védőoltása esetén bekövetkezhessen-e a fertőzés másodlagos transzmissziója.

Ha lehetséges, a gyermekkorú betegeknél az adalimumab-kezelés megkezdése előtt ajánlott a hatályos védőoltási irányelveknek megfelelő minden védőoltás beadása.

Az adalimumabbal kezelt betegeknél – élő kórokozót tartalmazó vakcinák kivételével – adható egyidejűleg védőoltás. Az anya terhesség alatti utolsó adalimumab injekciójától számított 5 hónapig nem javasolt az olyan csecsemők élő kórokozót tartalmazó vakcinával (pl. BCG vakcinával) való oltása, akik *in utero* adalimumab hatásának voltak kitéve.

Pangásos szívelégtelenség

Egy másik TNF-antagonistával végzett klinikai vizsgálat során a pangásos szívelégtelenség súlyosbodását illetve a pangásos szívelégtelenséggel összefüggésben levő halálesetek számának növekedését tapasztalták. A pangásos szívelégtelenség súlyosbodásáról szintén beszámoltak adalimumabbal kezelt betegeknél. A Kromea-t csak fokozott óvatossággal szabad használni enyhe szívelégtelenségben (NYHA I/II stádium) szenvedők kezelésére. A Kromea ellenjavallt a közép- és súlyos szívelégtelenségben (lásd 4.3 pont). A Kromea-kezelést fel kell függeszteni minden olyan beteg esetében, akinél a pangásos szívelégtelenség rosszabbodása, illetve új tünet megjelenése tapasztalható.

Autoimmun folyamatok

A Kromea-val való kezelés során auto-antitestek képződése előfordulhat. A Kromea hosszú távú hatása az autoimmun betegségek kialakulására nem ismert. Ha a Kromea alkalmazása után lupusz-szerű szindrómára utaló tünetek jelentkeznek, továbbá kettős szálú DNS elleni antitestek jelennek meg, akkor nem szabad folytatni a Kromea adását (lásd 4.8 pont).

Biológiai betegségmódosító antireumatikus gyógyszerek (DMARD-ok) vagy TNF-antagonisták együttes alkalmazása

Klinikai vizsgálatokban súlyos fertőzéseket tapasztaltak előnyösebb klinikai hatás nélkül anakinra és egy másik TNF-antagonista, az etanercept együttes adásakor, amennyiben a kombinált kezelés hatását az önmagában adagolt etanercept hatásával hasonlították össze. Az

etanercept és anakinra kombinációs kezelésnél észlelt mellékhatások természete miatt hasonló toxicitás várható az anakinra és más TNF-antagonista kombinációnál is. Ezért az adalimumab és anakinra kombináció adása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Az adalimumab és egyéb biológiai betegségmódosító antireumatikus gyógyszerek (pl. anakinra és abatacept) vagy egyéb TNF-antagonisták egyidejű alkalmazása nem javasolt a fertőzések – köztük súlyos fertőzések – lehetséges fokozott kockázata és egyéb potenciális gyógyszerköcsönhatások miatt. (lásd 4.5 pont).

Műtét

Adalimumabbal kezelt betegeknél végzett sebészeti beavatkozásokra vonatkozó biztonságossági tapasztalatok korlátozottak. Az adalimumab hosszú felezési idejét a műteti beavatkozás tervezése során figyelembe kell venni. Kromeya-kezelés alatt műteti beavatkozást igénylő beteget infekció tekintetében szorosan monitorizálni kell, és megfelelő módon kell ellátni. Az adalimumabbal kezelt arthroplastikán áteső betegekkel szerzett biztonságossági tapasztalatok korlátozottak.

Vékonybél-elzáródás

A Crohn-betegség kezelésének hatástalansága műteti kezelést igénylő, heges szűkület jelenlétére utalhat. A rendelkezésre álló adatok alapján az adalimumab nem okoz stricturát, és a már kialakult stricturát nem rontja.

Idősek

Az adalimumabbal kezelt, 65 éves kor feletti betegeknél a súlyos fertőzések gyakorisága magasabb volt (3,7%), mint a 65 évesnél fiatalabbaknál (1,5%). Némelyiküknek ez végzetes volt. Idősek kezelésekor különös figyelmet kell fordítani a fertőzés veszélyére.

Gyermekek és serdülők

Lásd feljebb a Védőoltások részben.

Ismert hatású segédanyag(ok)

A gyógyszerkészítmény kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz egy 0,8 ml-es adagban, tehát lényegében nátrium-mentes.

4.5 Gyógyszerköcsönhatások és egyéb interakciók

Az adalimumabot vizsgálták monoterápiában, illetve metotrexáttal együtt adva rheumatoid arthritisben, polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben, valamint arthritis psoriaticában szenvedő betegek körében is. Ha az adalimumabot kombinációban adták metotrexáttal, az antitestképződés alacsonyabb volt, mint monoterápiában. Az adalimumab metotrexát nélküli alkalmazása fokozott antitestképződést, továbbá az adalimumab-clearance fokozódását és a hatásosság csökkenését eredményezte (lásd 5.1 pont).

A Kromeya és az anakinra kombinált alkalmazása nem ajánlott (lásd a 4.4 pont „Biológiai betegségmódosító antireumatikus gyógyszerek (DMARD-ok) vagy TNF-antagonisták együttdadása” c. fejezetet).

A Kromeya és az abatacept kombinált alkalmazása nem ajánlott (lásd a 4.4 pont „Biológiai betegségmódosító antireumatikus gyógyszerek (DMARD-ok) vagy TNF-antagonisták együttdadása” c. fejezetét).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korú nők

Fogamzóképes korú nőknek fontolóra kell venniük egy megfelelő fogamzásgátlás alkalmazását, és az alkalmazás folytatását az utolsó Kromea-kezelés után legalább öt hónapon keresztül.

Terhesség

Nagyszámú (körülbelül 2100), adalimumab-expozíciónak kitett, ismert kimenetelű, élve születéssel végződő terhesség prospektív módon gyűjtött adatai – beleértve több mint 1500 esetet, mikor az első trimeszterben alkalmazták az adalimumabot – nem igazolták a rendellenességek arányának növekedését az újszülötteknél.

Egy prospektív kohorsz regiszterben 257, rheumatoid arthritisben (RA) vagy Crohn-betegségben (CD) szenvedő, a terhességük legalább első trimeszterében adalimumabbal kezelt nőt és 120, RA-ban vagy Crohn-betegségben szenvedő, adalimumabbal nem kezelt nőt vizsgáltak. Az elsődleges végpont a major születési rendellenesség születéskori prevalenciája volt. Azoknak a terhességeknek az aránya, amelyből legalább egy, major fejlődési rendellenességgel, élő csecsemő született, 6/69 (8,7%) volt az adalimumab-kezelésben részesült RA-s nőknél, és 5/74 (6,8%) volt a nem kezelt RA-s nőknél (nem korrigált OR: 1,31; 95% CI: 0,38-4,52), továbbá 16/152 (10,5%) volt az adalimumab-kezelésben részesült Crohn-beteg nőknél, és 3/32 (9,4%) volt a nem kezelt Crohn-beteg nőknél (nem korrigált OR: 1,14; 95% CI: 0,31-4,16). A korrigált OR (a kiindulási különbségeket tekintetbe véve) 1,10 volt (95% CI: 0,45-2,73) együttesen RA-ban és Crohn-betegségben. Nem volt határozott különbség az adalimumabbal kezelt és nem kezelt nők esetében a másodlagos végpontokban, amelyek a spontán abortusz, a minor születési rendellenességek, a koraszülés, a kis születési súly és a súlyos vagy opportunista fertőzések voltak, és nem jelentettek halvaszületést vagy rosszindulatú daganat kialakulást sem. Az adatok értelmezésére hatással lehetnek a regiszter módszertani korlátai, beleértve a kis mintaszámot és a nem randomizált elrendezést.

Majmokon végzett fejlődés toxicitási vizsgálat során anyai, illetve embryotoxicitásra vagy teratogenitásra utaló eltérést nem észleltek. Az adalimumab postnatalis toxicitást okozó hatására vonatkozó preklinikai adatok nem állnak rendelkezésre (lásd 5.3 pont).

A TNF-alfa gátlást okozó hatása miatt, a terhesség alatt adott adalimumab befolyásolhatja az újszülött normális immunreakcióit. Az adalimumab csak akkor alkalmazható terhesség alatt, ha egyértelműen szükséges.

A terhesség alatt adalimumabbal kezelt nőknél az adalimumab a placentán átjutva bekerülhet a csecsemő szérumába. Emiatt ezeknél a csecsemőknél fokozott a fertőzések kialakulásának a kockázata. Az intrauterin adalimumab-expozíciónak kitett csecsemőknél az anya által a terhesség alatt kapott utolsó adalimumab injekció után 5 hónapig nem ajánlott az élő kórokozót tartalmazó védőoltás (pl. BCG oltás) adása.

Szoptatás

A szakirodalomban közzétett korlátozott mennyiségű információ alapján az adalimumab nagyon kis koncentrációban kiválasztódik az anyatejbe, az anyai szérumszint 0,1-1%-a mutatható ki az anyatejben. Szájon át adva az immunglobulin G fehérjék a vékonybélben proteolízisen mennek keresztül, és a biohasznosulásuk csekély. Nem várhatóak a szoptatott újszülöttekre/csecsemőkre gyakorolt hatások. Következésképpen a Kromea alkalmazható szoptatás alatt.

Termékenység

Nem áll rendelkezésre preklinikai adat az adalimumab termékenységre gyakorolt hatásával

kapcsolatban.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Kromea csekély mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Kromea alkalmazását követően vertigo és látásromlás fordulhat elő (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A hidradenitis suppurativa-ban szenvedő betegeken végzett klinikai vizsgálatok ebbe a fejezetbe pusztán közegészségügyi szempontból kerültek be. Azonban kérjük, vegye figyelembe, hogy a Kromea a hidradenitis suppurativa kezelésére sem nem javallott, sem nem engedélyezett.

A biztonságossági profil összefoglalása

Az adalimumabot 9506 beteg bevonásával tanulmányozták pivotális, kontrollós és nyílt, 60 hónapon keresztül vagy még tovább végzett vizsgálatokban. Ezekbe a vizsgálatokba rövidebb vagy hosszabb ideje rheumatoid arthritisben, juvenilis idiopathiás arthritisben (polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben és enthesitis asszociált arthritisben), valamint axialis spondyloarthritisben (spondylitis ankylopoeticában és a spondylitis ankylopoeticának (SPA) megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritisben), arthritis psoriaticában, Crohn-betegségben, colitis ulcerosában, psoriasisban hidradenitis suppurativában és uveitisben szenvedő betegeket választottak be. A pivotális, kontrollós vizsgálatok során 6089 beteg részesült adalimumab-kezelésben és 3801 beteg kapott placebót vagy aktív összehasonlító gyógyszert a kontrollós periódusban és a spontán jelentés során.

Azon betegek aránya, akik a pivotális vizsgálatok kettős vak, kontrollós részében mellékhatások miatt abbahagyták a kezelést, az adalimumabbal kezelt betegcsoportban 5,9%, míg a kontroll csoportban 5,4% volt.

A leggyakoribb mellékhatások a fertőzések (mint pl. nasopharyngitis, felső légúti fertőzés és sinusitis), az injekció beadási helyén jelentkező reakciók (erythema, viszketés, suffusio, fájdalom vagy duzzanat), a fejfájás és a mozgásszervi eredetű fájdalom.

Súlyos mellékhatásokról is beszámoltak az adalimumab alkalmazása során. A TNF-antagonisták, így az adalimumab is befolyásolja az immunrendszert, és alkalmazásuk megváltoztathatja a szervezet fertőzésekkel és daganatokkal szembeni védekező képességét.

Az adalimumab alkalmazása során beszámoltak fatális és életveszélyes fertőzésekről (köztük szepsziszről, oppurtunista fertőzésekről és TBC-ről), HBV reaktiválódásról és különböző malignus betegségekről is (beleértve a leukémiát, a limfómát és hepatosplenikus T-sejtes limfómát).

Súlyos haematológiai, neurológiai és autoimmun folyamatokról is beszámoltak, mint pl. pancytopenia, aplasticus anaemia, központi és perifériás demyelinisatiós betegségek néhány esete, lupus erythematosus, lupus-szal összefüggő betegségek és Stevens-Johnson szindróma.

Gyermekek és serdülők

Általában véve a gyermekbetegeknél megfigyelt nemkívánatos események gyakorisága és típusa hasonló volt azokhoz, mint amiket a felnőtt betegeknél észleltek.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 6. táblázatban a klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően észlelt mellékhatások szervrendszer és gyakoriság szerint vannak felsorolva: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - \leq 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - \leq 1/1000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A különböző indikációk esetén előforduló legnagyobb előfordulási gyakoriság került feltüntetésre. A szervrendszeri kategóriák oszlopában csillag (*) jelzi, ha további információ található a 4.3, 4.4 és 4.8 pontban.

6. táblázat
Nemkívánatos hatások

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazitafertőzések*	Nagyon gyakori	Légúti fertőzések (köztük alsó és a felső légúti fertőzések, pneumonia, sinusitis, pharyngitis, nasopharyngitis és a herpes vírus okozta pneumonia)
	Gyakori	Szisztémás fertőzések (szepszis, candidiasis és influenza), bélfertőzések (köztük vírusos gastroenteritis), bőr- és lágyrészfertőzések (köztük paronychia, cellulitis, impetigo, necrotisáló fasciitis és herpes zoster), fülfertőzések, szájüregi fertőzések (köztük herpes simplex, oralis herpes és fogászati fertőzések), a nemi szervek fertőzései (köztük vulvovaginalis mycoticus fertőzések), húgyúti fertőzések (köztük pyelonephritis), gombás fertőzések, ízületi fertőzések
	Nem gyakori	Neurológiai fertőzések (köztük vírusos meningitis), opportunist fertőzések és tuberculosis (köztük coccidioidomycosis, histoplasmosis és a mycobacterium avium complex fertőzés), bakteriális fertőzések, szemészeti fertőzések, diverticulitis ¹⁾
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)*	Gyakori	Bőrrák, kivéve a melanomát (köztük basalsejtes carcinoma és a planocellularis carcinoma), jóindulatú daganat
	Nem gyakori	Limfóma**, solid szervek daganatai (köztük emlőrák, tüdődaganat és pajzsmirigy-daganat), melanoma**
	Ritka	Leukémia ¹⁾
	Nem ismert	Hepatosplenicus T-sejtes limfóma ¹⁾ Merkel-sejtes carcinoma (a bőr neuroendokrin daganata) ¹⁾

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek*	Nagyon gyakori	Leukopenia (köztük neutropenia és agranulocytosis), anaemia
	Gyakori	Leukocytosis, thrombocytopenia
	Nem gyakori	Idiopathiás thrombocytopeniás purpura
	Ritka	Pancytopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek*	Gyakori	Túlérzékenység, allergiák (többek között szezonális allergia)
	Nem gyakori	Sarcoidosis ¹⁾ , vasculitis
	Ritka	Anaphylaxia ¹⁾
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Emelkedett lipidszint
	Gyakori	Hypokalaemia, emelkedett húgysavszint, kóros nátriumszint a vérben, hypocalcaemia, hyperglykaemia, hypophosphataemia, dehydration
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	Hangulatváltozás (többek között depresszió), szorongás, insomnia
Idegrendszeri betegségek és tünetek*	Nagyon gyakori	Fejfájás
	Gyakori	Paraesthesiák (köztük hypaesthesia), migrén, ideggyök kompresszió
	Nem gyakori	Cerebrovascularis történések ¹⁾ , tremor, neuropathia
	Ritka	Sclerosis multiplex, demyelinisációs betegségek (pl. neuritis nervi optici, Guillain-Barré-szindróma) ¹⁾
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Gyakori	Látásromlás, conjunctivitis, blepharitis, a szem környéki duzzanat
	Nem gyakori	Diplopia
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Gyakori	Vertigo
	Nem gyakori	Süketség, tinnitus
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek*	Gyakori	Tachycardia
	Nem gyakori	Myocardialis infarktus ¹⁾ , arrhythmia, pangásos szívelégtelenség
	Ritka	Szívmegállás
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	Hypertensio, kipirulás, haematoma

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatsz
	Nem gyakori	Aorta aneurysma, arteriás érelzáródás, thrombophlebitis
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek*	Gyakori	Asthma, dyspnoe, köhögés
	Nem gyakori	Tüdőembólia ¹⁾ , interstitialis tüdőbetegség, krónikus obstruktív tüdőbetegség, pneumonitis, pleuralis folyadékgyülem ¹⁾
	Ritka	Tüdőfibrosis ¹⁾
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hasi fájdalom, hányinger és hányás
	Gyakori	Gastrointestinalis vérzés, dyspepsia, gastrooesophagealis reflux betegség, sicca-szindróma
	Nem gyakori	Pancreatitis, dysphagia arc-oedema
	Ritka	Bélperforatio ¹⁾
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek*	Nagyon gyakori	Emelkedett májenzimszintek
	Nem gyakori	Cholecystitis és cholelithiasis, steatosis hepatis, emelkedett bilirubinszint
	Ritka	Hepatitis hepatitis B reaktiválódás ¹⁾ autoimmun hepatitis ¹⁾
	Nem ismert	Májelégtelenség ¹⁾
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Bőrkiütés (többek között exfoliatív bőrkiütés),
	Gyakori	Psoriasis rosszabbodása, illetve kialakulása (többek között palmoplantaris pustulosus psoriasis) ¹⁾ , urticaria, véraláfutás (köztük purpura), dermatitis (köztük eczema), onychoclasia, hyperhidrosis, alopecia ¹⁾ , pruritus
	Nem gyakori	Éjszakai veritékezés, hegesedés
	Ritka	Erythema multiforme ¹⁾ , Stevens-Johnson szindróma ¹⁾ , angioedema ¹⁾ , cutan vasculitis ¹⁾ lichenoid bőrreakció ¹⁾
	Nem ismert	Dermatomyositis tüneteinek súlyosbodása ¹⁾
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Mozgásszervi eredetű fájdalom
	Gyakori	Izomspasmus (köztük a kreatin-foszfokináz-szint emelkedése a vérben)

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
	Nem gyakori	Rhabdomyolysis, szisztémás lupus erythematosus
	Ritka	Lupus-szerű szindróma ¹⁾
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Gyakori	Beszűkülte vesefunkció, haematuria
	Nem gyakori	Nycturia
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Nem gyakori	Erectilis dysfunctio
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók*	Nagyon gyakori	Az injekció beadási helyén jelentkező reakciót (többek között erythema az injekció beadási helyén)
	Gyakori	Mellkasi fájdalom, oedema, láz ¹⁾
	Nem gyakori	Gyulladás
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei*	Gyakori	Véralvadási zavar vagy vérzékenység (többek között az aktivált parciális thromboplastin-ido megnyúlása), az autoantitest vizsgálat pozitívvá válása (beleértve a kettős szálú DNS-ellenes antitestet is), a vér laktát-dehidrogenáz-szintjének emelkedése
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Gyakori	Sebgyógyulási zavar

* a 4.3, 4.4 és 4.8 pontban további információ található.

** a nyílt, kiterjesztett vizsgálatokat is beleértve.

¹⁾ a spontán beszámolókat is beleértve.

Hidradenitis suppurativa

A HS miatt adalimumabbal hetente kezelt betegek biztonsági profilja megegyezett az adalimumab ismert biztonsági profiljával.

Uveitis

A biztonsági profil a minden második héten adalimumabbal kezelt, uveitisben szenvedő betegek esetén megegyezett az adalimumab ismert biztonsági profiljával.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Beadást követő helyi reakció

A felnőttek és gyermekek bevonásával végzett pivotális, kontrollált vizsgálatokban, az adalimumabbal kezelt betegek 12,9%-ánál alakult ki lokális reakció az injekció helyén (bőrpír és/vagy viszketés, vérzés, fájdalom vagy duzzanat), míg a placebo vagy aktív kontroll csoportban a betegek 7,2%-ánál. A helyi reakciók általában nem tették szükségessé a kezelés felfüggesztését.

Fertőzések

A felnőttek és gyermekek bevonásával végzett pivotális, kontrollos vizsgálatokban a fertőzések aránya az adalimumabbal kezelt csoportban betegévenként 1,51 volt, míg a placebo és az aktív kontroll csoportban betegévenként 1,46. A fertőzések döntő többsége nasopharyngitis, felső légúti fertőzés és sinusitis volt. A betegek nagy része folytatta az adalimumab-kezelést a fertőzés megszűnése után.

A súlyos fertőzések incidenciája 0,04 volt betegévenként az adalimumabbal kezelt csoportjában, míg 0,03 volt betegévenként a placebóval és az aktív kontrollal kezelt betegek csoportjában.

Az adalimumabbal felnőttek és gyermekek bevonásával végzett kontrollos és a nyílt vizsgálatokban súlyos fertőzések (beleértve ritkán előforduló halálos kimenetelű fertőzéseket), többek között tuberculosis (miliaris és extrapulmonális előfordulással) és invazív opportunist fertőzések (pl. disszeminált vagy extrapulmonális histoplasmosis, blastomycosis, coccidioidomycosis, pneumocystosis, candidiasis, aspergillosis és listeriosis) előfordulásáról számoltak be. A tuberculosisos megbetegedések többsége a kezelés első 8 hónapjában jelentkezett és a látens betegség kiújulásaként manifesztálódhatott.

Rosszindulatú és lymphoproliferatív betegségek

Az adalimumabbal juvenilis idiopathiás arthritisben (polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben és enthesitis asszociált arthritisben) szenvedő betegek körében végzett vizsgálatokban 655,6 betegévnyi expozíciónak kitett, 249 pediátriai betegnél nem figyeltek meg malignitást. Ezen kívül Crohn-betegségben szenvedő betegek körében adalimumabbal végzett vizsgálatokban 498,1 betegévnyi expozíciónak kitett, 192 betegnél sem figyeltek meg malignitást. Krónikus plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknél adalimumabbal végzett vizsgálatban 80 betegévnyi expozíciónak kitett, 77 gyermekgyógyászati betegnél sem figyeltek meg malignitást. Nem figyeltek meg malignitást egy uveitisben szenvedő gyermekeknél adalimumabbal végzett vizsgálatban 58,4 betegévnyi expozíciónak kitett, 60 gyermekgyógyászati betegnél sem.

Az adalimumab hatásait közepesen vagy súlyos aktív rheumatoid arthritisben, spondylitis ankylopoeticában, spondylitis ankylopoeticának megfelelő radiológiai eltérésekkel nem járó axiális spondyloarthritisben, arthritis psoriaticában, psoriasisban, hidradenitis suppuratívában, Crohn-betegségben, colitis ulcerosában és uveitisben szenvedő betegeken értékelő legalább 12 hét időtartamú, felnőttek körében végzett pivotális vizsgálatok kontrollos szakaszaiban a következőképpen alakult a rosszindulatú daganatok gyakorisága (a limfóma és a nem melanomás bőrrák kivételével): az 1000 betegévre számított gyakoriság (95%-os konfidencia intervallum) az 5291 adalimumabbal kezelt beteg esetében 6,8 (4,4; 10,5) míg az 3444 fős kontroll-csoportban 6,3 (3,4; 11,8) volt. (A kezelés medián időtartama az adalimumab 4,0 hónap, a kontroll-csoportban 3,8 hónap volt.) A nem melanomás bőrrák 1000 betegévre számított gyakorisága (95%-os konfidencia intervallum) az adalimumabbal kezelt betegek esetében 8,8 (6,0; 13,0), míg a kontroll csoportban 3,2 (1,3; 7,6) volt. E bőrrákok közül a laphám carcinoma 1000 betegévre számított gyakorisága (95%-os konfidencia intervallum) az adalimumab 2,7 (1,4; 5,4), a kontroll-csoportban 0,6 (0,1; 4,5) volt. A limfómák 1000 betegévre vetített gyakorisága (95%-os konfidencia intervallum) az adalimumabbal kezelt betegek körében 0,7 (0,2; 2,7), a kontrollok esetében 0,6 (0,1; 4,5) volt.

Amikor kombinálták ezen vizsgálatok kontrollos részeit, valamint a folyamatban lévő és befejezett nyílt kiterjesztéses vizsgálatokat, amelyek medián időtartama 3,3 év volt és 6427 beteg bevonását jelentették 26 439 betegévnyi kezeléssel, a rosszindulatú daganatok (kivéve limfóma és nem melanomás bőrrák) 1000 betegévre számított gyakorisága 8,5 volt. A nem melanomás bőrrák 1000 betegévre vetített, megfigyelt aránya kb. 9,6, míg a limfómáké kb. 1,3 volt.

A forgalomba hozatalt követően 2003. januárja és 2010. decembere között döntően rheumatoid

arthritises betegeken szerzett tapasztalatok alapján, a rosszindulatú daganatok bejelentett gyakorisága kb. 2,7/1000 beteg-kezelési év volt. A nem melanomás bőrrák és limfómák jelentett gyakorisága 1000 beteg-kezelési évre számítva 0,2, illetve 0,3 volt (lásd a 4.4 pontban).

Adalimumabbal kezelt betegeknél a forgalomba hozatalt követően ritkán hepatosplenikus T-sejtes limfómát jelentettek (lásd 4.4 pont).

Autoantitestek

A betegektől vett vérsavó mintákban több időpontban vizsgálták az autoantitesteket az I - V. rheumatoid arthritis vizsgálatokban. Ezekben a vizsgálatokban, a negatív kiindulási antinukleáris antitest titerrel rendelkező betegek közül az adalimumabbal kezelték 11,9%-ánál, míg a placeboval vagy aktív kontrollal kezelt betegek 8,1%-ánál fejlődött ki antinukleáris antitest titer pozitivitás a 24. hétre. Az összes rheumatoid arthritis és arthritis psoriatica vizsgálatban adalimumabbal kezelt 3441 beteg közül 2-nél alakultak ki újonnan fellépő lupus-szerű szindróma klinikai jelei. A betegek állapota a kezelés abbahagyását követően javult. Egyik betegnél sem alakult ki lupus-nephritis vagy központi idegrendszeri tünet.

Hepatobiliaris események

Rheumatoid arthritisben és arthritis psoriaticában szenvedő betegeknél végzett, fázis III klinikai vizsgálatokban a 4-104 hetes kontrollós periódusban a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosát meghaladó ALT emelkedés az adalimumabbal kezelték 3,7%-ánál, míg a kontroll kezelést kapó betegek 1,6%-nál fordult elő.

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő, 4-17 éves és enthesitis asszociált arthritisben szenvedő 6-17 éves betegeknél adalimumabbal végzett kontrollós fázis III. vizsgálatok során az adalimumabbal kezelt betegek 6,1%-nál és a kontroll kezelésben részesülő betegek 1,3%-ánál emelkedett az ALT-szint a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára. A legtöbb ALT-szint emelkedés együttadott metotrexát-kezelés mellett fordult elő. Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő, 2-<4 éves betegeknél az adalimumabbal végzett kontrollós fázis III. vizsgálatok során nem fordult elő az ALT-szint normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára történő emelkedése.

Crohn-betegségben és colitis ulcerosában szenvedő betegeknél adalimumabbal végzett, 4-52 hetes fázis III vizsgálatokban az ALT-nek a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára történő emelkedése az adalimumabbal kezelt betegek 0,9%-ánál, és a kontrollal kezelt betegek 0,9%-nál fordult elő.

A gyermekkori Crohn-betegségben szenvedő betegeknél adalimumabbal végzett fázis III vizsgálatban, amelyben testsúlyra korrigált indukciós kezelést követően két, testsúlyra korrigált fenntartó adagolási rend hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták 52 kezelési hétig, a betegek 2,6%-ánál (5/192) emelkedett az ALT a normálérték felső határának ≥ 3 szorosára, közülük 4 beteg kapott egyidejűleg immunszuppresszánt is a kiinduláskor.

Plakkos psoriasisban szenvedő betegeknél adalimumabbal végzett, 12-24 hetes kontrollós periódusú, fázis III vizsgálatokban az ALT a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára emelkedése az adalimumabbal kezelt betegeknél és a kontrollal kezelt betegeknél is 1,8%-ban fordult elő.

Plakkos psoriasisban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél adalimumabbal végzett fázis III. vizsgálatok során nem fordult elő az ALT-szintnek a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára történő emelkedése.

Hidradenitis suppuratívában szenvedő betegeknél az adalimumabbal (kezdő dózis a 0. héten 160 mg és a 2. héten 80 mg, melyet a 4. héttől kezdve hetente 40 mg követ) végzett kontrollós

vizsgálatokban, a 12-16 hetes kontroll periódusban az ALT normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára történő emelkedése az adalimumabbal kezelt betegek 0,3%-ánál, míg a kontrollal kezelt betegek 0,6%-ánál fordult elő.

Uveitisben szenvedő felnőtt betegeknél az adalimumabbal (kezdő dózis a 0. héten 80 mg, melyet az 1. héttől kezdve minden második héten adott 40 mg követett) végzett, 80 hétig tartó kontroll vizsgálatokban, az adalimumabbal kezelt betegeknél 166,5 nap, a kontrollcsoportnál 105 nap medián expozíciós idő esetén, az ALT-szint normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára történő emelkedése az adalimumabbal kezelt betegek 2,4%-ánál, a kontroll kezelés mellett a betegek 2,4%-ánál fordult elő.

A klinikai vizsgálatokban a magasabb ALT-vel rendelkező betegek tünetmentesek voltak valamennyi indikációban. Az esetek többségében az emelkedés átmeneti volt és a kezelés folytatása mellett megszűnt. A forgalomba hozatalt követően is beszámoltak májelégtelenségről és kevésbé súlyos olyan májbetegségekről is, amelyek megelőzhetik a májelégtelenséget, mint pl. a hepatitis, beleértve az autoimmun hepatitist az adalimumabbal kezelt betegeknél.

Egyidejű azatioprin/6-merkaptopurin-kezelés

Felnőttkori Crohn-betegségben végzett vizsgálatok során a rosszindulatú daganatokkal és súlyos fertőzésekkel kapcsolatos nemkívánatos események nagyobb gyakoriságát észlelték adalimumab és azatioprin/6-merkaptopurin kombinációs kezelés során, mint az önmagában adott adalimumab-kezelés esetén.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A klinikai vizsgálatok során nem észleltek dózis-korlátozó toxicitás jeleket. A legmagasabb vizsgált dózis az intravénásan beadott 10 mg/kg-os dózis többszöröse volt, amely az ajánlott dózis kb. 15-szörösét teszi ki.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszánsok, Tumornekrózis-faktor-alfa (TNF- α)-gátlók
ATC kód: L04AB04

A Kromea egy hasonló biológiai gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) érhető el.

Hatásmechanizmus

Az adalimumab specifikusan kötődik a TNF-hez és semlegesíti a TNF biológiai hatását azáltal, hogy megakadályozza a TNF interakcióját a p55 és p75 sejt felszíni TNF receptorokkal.

Az adalimumab módosítja továbbá azokat a biológiai válaszokat, melyeket a TNF indukál, illetve szabályoz, beleértve a leukocyták vándorlásáért felelős adhéziós molekulák szintjeinek változtatását (ELAM-1, VCAM-1 és ICAM-1, melyek IC_{50} értékei 0,1 - 0,2 nM)

Farmakodinámiai hatások

A rheumatoid arthritisben szenvedő betegek adalimumabbal történő kezelését követően gyors csökkenés tapasztalható az akut fázis fehérjék (C reaktív protein - CRP), a süllyedés, illetve a citokinek (IL-6) szintjeiben, összehasonlítva a kezelés előtti kiindulási értékekkel. A porcşövet pusztulását eredményező szöveti remodelingért felelős matrix metalloproteinázok (MMP-1 és MMP-3) szérumban szintjeiben is csökkenés tapasztalható az adalimumab alkalmazása után. Az adalimumabbal kezelt betegeknél rendszerint a krónikus gyulladás hematológiai paramétereiben is javulás tapasztalható.

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben, Crohn-betegségben és colitis ulcerosában is megfigyelték a CRP-szint gyors csökkenését az adalimumab-kezelést követően. Crohn-betegségben szenvedő betegeknél a gyulladásos markereket expresszáló sejtek számának csökkenését figyelték meg a vastagbélben, beleértve a TNF α csökkent expresszióját is. A bélnyálkahártya endoszkópos vizsgálatai az adalimumabbal kezelt betegeknél a nyálkahártya gyógyulására utaló bizonyítékot mutattak.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Rheumatoid arthritis

Az adalimumabot több mint 3000 betegen vizsgálták az összes rheumatoid arthritisben folytatott klinikai vizsgálat során. Az adalimumab hatásosságát és biztonságosságát öt randomizált, kettős vak és jól kontrollált vizsgálat során vizsgálták. Néhány beteg akár 120 hónapig tartó kezelést kapott.

Az RA I vizsgálatban 271 beteget értékelték. A résztvevők mind közép súlyos-súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedő 18 éves és 18 évesnél idősebb betegek voltak, akiknél legalább egy betegségmódosító antireumatikus gyógyszer hatástalan volt és korábban a metotrexát heti 12,5-25 mg-os (metotrexát intolerancia esetén 10 mg) dózisaival sem lehetett kielégítő hatást elérni, és akiknél a metotrexát dózisa a vizsgálatot megelőzően stabilan heti 10-25 mg volt. A vizsgálat során 20, 40 illetve 80 mg adalimumabot vagy placebót kaptak minden második héten, 24 héten át.

Az RA II vizsgálatban 544 beteget értékelték. A betegek közép súlyos-súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedtek, 18 évesek vagy annál idősebbek voltak és esetükben legalább egy betegségmódosító antireumatikus gyógyszer alkalmazása nem járt eredménnyel. 20 illetve 40 mg adalimumabot kaptak subcutan injekció formájában minden második héten, placebóval az alternáló heteken vagy minden héten 26 héten át; illetve placebót kaptak minden héten azonos időtartamban. Egyéb betegségmódosító antireumatikus gyógyszert nem kaphattak.

Az RA III. vizsgálatban 619 közép súlyos és súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedő, ≥ 18 éves beteget értékelték, akik nem megfelelően reagáltak a 12,5 – 25 mg közötti metotrexát dózisokra, vagy nem tolerálták a hetenkénti 10 mg metotrexátot. Ebben a vizsgálatban a betegeket három csoportra osztották. Az első csoportba tartozók placebo injekciót kaptak minden héten 52 héten át. A második csoport tagjai 20 mg adalimumabot kaptak hetente 52 héten át. A harmadik csoport 40 mg adalimumabot kapott minden második héten és placebo injekciót az alternáló heteken. Az első 52 hetes kezelést követően 457 beteget egy nyílt, kiterjesztett fázisba választották be, melynek során minden második héten 40 mg adalimumabot/metotrexátot kaptak, legfeljebb 10 évig.

Az RA IV vizsgálat elsősorban a kezelés biztonságosságát volt hivatott felmérni. Ebbe a vizsgálatba 636 közép súlyos-súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedő, 18 éves és 18 évesnél idősebb beteget vontak be. A vizsgálatban részt vevő betegek vagy soha nem szedtek betegségmódosító antireumatikus gyógyszereket, vagy a korábban alkalmazott antireumatikus

kezelésüket folytatták, ha a kezelés legalább 28 napig változatlan volt. A kezelések metotrexát, leflunomid, hidroxiklorokin, szulfaszalazin és/vagy arany sók alkalmazását foglalták magukba. A betegeket 40 mg adalimumab vagy placebo adására randomizálták, a kezelést minden második héten 24 héten át kapták.

Az RA V vizsgálatban felnőtt, 799 közép súlyos-súlyos, aktív korai (a betegség átlagos fennállási ideje kevesebb mint 9 hónap) reumatoid arthritisben szenvedő, metotrexáttal még nem kezelt beteget vizsgáltak. A vizsgálat 104 hétig tartó időszaka alatt a minden második héten egyszer metotrexáttal kombinációban adott 40 mg adalimumab, 40 mg adalimumab monoterápia, illetve metotrexát monoterápia hatását vizsgálták arra vonatkozóan, hogy a betegség okozta panaszok és tünetek mérséklődnek-e, illetve reumatoid arthritisben az ízületi károsodás előrehaladásának folyamata csökken-e. Az első 104 hét befejezését követően 497 beteget vontak be egy nyílt kiterjesztéses vizsgálatba, amelyben 40 mg adalimumabot adtak minden 2. héten legfeljebb 10 évig.

Az RA I, II, és III vizsgálatokban az elsődleges végpont, míg az RA IV vizsgálatban a másodlagos végpont azon betegek százalékos aránya volt, akiknél a 24 illetve 26 hét leteltével kialakult az ACR 20 válasz. Az V. vizsgálatban az elsődleges végpont az ACR 50 választ adó betegek százalékos aránya volt a vizsgálat 52. hetében. Az RA III és RA V vizsgálatban további elsődleges végpontot jelentett az 52. hétre a betegség progressziójának lassulása (röntgenfelvételek alapján). Az RA III vizsgálatban elsődleges végpont volt még az életminőség megváltozása.

ACR válasz

Az ACR 20, 50 vagy 70-es választ produkáló adalimumabbal kezelt betegek százalékos aránya állandó volt az RA I, II, és III vizsgálatokban. A minden második héten adott 40 mg-os dózissal elért eredmények összefoglalása található a 7. táblázatban.

7. táblázat
ACR válasz a placebo-kontrollos vizsgálatokban
(a betegek százalékos aránya)

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

^a RA I vizsgálat a 24. héten, RA II vizsgálat a 26. héten, RA III vizsgálat a 24. és 52. héten

^b 40 mg adalimumab minden második héten alkalmazva

^c MTX = metotrexát

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

NA: nincs adat

Az RA I-IV vizsgálatokban az ACR választ alkotó kritériumok (duzzadt és érzékeny ízületek száma, a beteg és az orvos értékelése a betegség aktivitásáról és a fájdalomról, rokkantsági index (HAQ), CRP (mg/dl) értéke) mindegyike egyedileg is javulást mutatott 24 illetve 26 hét elteltével a placebo csoporthoz képest. A III vizsgálatban ez a javuló tendencia 52 héten át

tartott.

Az RA III vizsgálat nyílt kiterjesztésének legfeljebb 10 éves követési fázisában az ACR választ adó betegek többségénél fennmaradt a válasz. A minden második héten adalimumabbal kezelt 207 beteg közül 114 beteg folytatta a 2 hetenkénti 40 mg-os adalimumab-kezelést 5 éven keresztül. Közülük 86 (75,4%) mutatott ACR 20 választ, 72 beteg (63,2%) ACR 50 választ és 41 beteg (36%) ACR 70 választ. A 207 beteg közül 81 beteg folytatta a 2 hetenkénti 40 mg-os adalimumab-kezelést 10 éven keresztül. Közülük 64 beteg (79,0%) adott ACR 20 választ, 56 beteg (69,1%) ACR 50 választ és 43 beteg (53,1%) ACR 70 választ.

Az RA IV vizsgálatban, az adalimumabbal és standard terápiával kezelt betegek szignifikánsan jobb ACR 20-as választ értek el mint a placebóval és standard terápiával kezelték ($p < 0,001$).

Az RA I-IV vizsgálatban, az adalimumabbal kezelt betegek statisztikailag szignifikánsan jobb ACR 20-as és 50-es választ értek el a placebo csoporttal összehasonlítva, már egy vagy két héttel a vizsgálat kezdete után.

Az RA V vizsgálatban, amelybe metotrexát kezelésben korábban nem részesült korai rheumatoid arthritises betegeket vontak be, az adalimumab/metotrexát kombinációs kezelés gyorsabb és jelentősen nagyobb ACR választ adott, mint a metotrexát, vagy az adalimumab monoterápia az 52. héten és a hatás fennmaradt a 104. hétig (lásd 8. táblázat).

8. táblázat
ACR válasz az RA V vizsgálatban (a betegek százalékos aránya)

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

^a a p-érték a metotrexát monoterápia és az adalimumab/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján Mann-Whitney U teszt szerint

^b a p-érték az adalimumab monoterápia és az adalimumab/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján Mann-Whitney U teszt szerint

^c a p-érték az adalimumab monoterápia és a metotrexát monoterápia páros összehasonlítása alapján Mann-Whitney U teszt szerint

Az RA V vizsgálat nyílt elrendezésű kiterjesztésében az ACR válasz aránya fennmaradt a legfeljebb 10 éves követés alatt. Az 542 betegből, akiket 2 hetente 40 mg adalimumabra randomizáltak, 170 betegnél folytatták a 40 mg adalimumab kezelést minden 2. héten, 10 éven keresztül. Közülük 154 beteg (90,6%) adott ACR 20 választ, 127 beteg (74,7%) adott ACR 50 választ és 102 beteg (60,0%) adott ACR 70 választ.

Az 52. héten az adalimumab/metotrexát kombinációval kezelt betegek 42,9%-a klinikai remisszióba került ($\text{DAS28 (CRP)} < 2,6$) ez az aránya metotrexát monoterápia esetén 20,6% és az adalimumab monoterápia esetén 23,4% volt. Az adalimumab/metotrexát kombinációs terápia klinikailag és statisztikailag jobb volt, mint a metotrexát ($p < 0,001$) és adalimumab monoterápia ($p < 0,001$) az alacsony betegségaktivitási szint elérése tekintetében korai középsúlyos-súlyos rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél. A két monoterápiás karon kapott válasz hasonló volt ($p = 0,447$).

Az eredetileg adalimumab monoterápiára vagy adalimumab/methotrexát kombinációra randomizált 342 beteg közül a nyílt kiterjesztéses vizsgálatba bekerülők közül 171 beteg fejezte be a 10 éves adalimumab kezelést. Közülük 109 beteg (63,7%) került remisszióba a 10 év alatt.

Radiológiai válasz

Az RA III vizsgálatban, amelyben az adalimumabbal kezelt betegek rheumatoid arthritise átlagosan 11 éve állt fenn, az ízületek szerkezeti károsodását radiológiailag értékelték és a változást módosított teljes Sharp pontértékkel (Total Sharp Score, TSS) és összetevőivel, az eróziós pontértékkel és az ízületi rés beszűkülésének pontértékével fejezték ki. Az adalimumabbal/metotrexáttal kezelt betegeknél szignifikánsan kisebb mértékű radiológiai progressziót mutattak ki a 6. és 12. hónapban, mint a csak metotrexáttal kezelt betegeknél (lásd 9. táblázat).

Az RA III vizsgálat nyílt, kiterjesztett fázisában a strukturális károsodás progressziójának csökkent mértéke 8 és 10 évig fennmaradt a betegek egy részénél. Az eredetileg minden második héten 40 mg adalimumabbal kezelt 207 beteg közül 81-et értékelték radiológiailag a 8. évben. Közülük 48 betegnél nem észlelték a strukturális károsodás progresszióját, melynek definíciója a Teljes Sharp pontértékben bekövetkezett 0,5 vagy még alacsonyabb változás volt a kiindulási értékhez képest. Az eredetileg minden második héten 40 mg adalimumabbal kezelt 207 beteg közül 79-et értékelték radiológiailag a 10. évben. Közülük 40 betegnél nem észlelték a strukturális károsodás progresszióját, melynek definíciója a Teljes Sharp pontértékben bekövetkezett 0,5 vagy ennél alacsonyabb változás volt a kiindulási értékhez képest.

9. táblázat

Az RA III vizsgálatban 12 hónap alatt észlelt radiológiai változások átlaga

	Placebo/ MTX ^a	adalimumab/MTX 40 mg minden második héten	Placebo/MTXadalimumab/MTX (95%-os konfidencia intervallum)	p-érték
Teljes Sharp pontérték	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Eróziós pontérték	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
JSN ^d pontérték	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^ametotrexát

^b95%-os konfidencia intervallum a metotrexát és az adalimumab pontszám változása közötti különbségre

^crank analízis alapján

^dÍzületi rés beszűkülése (JSN-Joint Space Narrowing)

Az RA V vizsgálatban az ízületi károsodást radiológiailag is megerősítették és módosított teljes Sharp pontokban fejezték ki (lásd 10. táblázat).

10. táblázat

Átlagos radiológiai változások az 52. héten az RA V vizsgálatban

	MTX n = 257 (95%-os konfidencia intervallum)	adalimumab n = 274 (95%-os konfidencia intervallum)	adalimumab/MTX n = 268 (95%-os konfidencia intervallum)	p-érték ^a	p-érték ^b	p-érték ^c
Teljes Sharp	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001

pont						
Eróziós pont	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 pont	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a a p-érték a metotrexát monoterápia és az adalimumab/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján Mann-Whitney U teszt szerint

^b a p-érték az adalimumab monoterápia és az adalimumab/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján Mann-Whitney U teszt szerint

^c a p-érték az adalimumab monoterápia és a metotrexát monoterápia páros összehasonlítása alapján Mann-Whitney U teszt szerint

52, illetve 104 hétig tartó kezelés után a progresszió nélküli betegek százalékos aránya (a módosított teljes Sharp pontszám változása a kiinduláshoz képest $\leq 0,5$) jelentősen magasabb volt az adalimumab/metotrexát kombinációs kezelésben részesült betegeknél (63,8%, illetve 61,2%) összehasonlítva a metotrexát monoterápia eredményével (37,4% és 33,5%, $p < 0,001$) és adalimumab monoterápiával (50,7%, $p < 0,002$ és 44,5%, $p < 0,001$).

Az RA V vizsgálat nyílt elrendezésű kiterjesztésének 10. évében a módosított teljes Sharp pontszám átlagos változása a kiinduláshoz képest az eredetileg metotrexát monoterápiára, adalimumab monoterápiára és adalimumab/metotrexát kombinációs terápiára randomizált betegeknél sorrendben 10,8; 9,2 és 3,9 volt. A radiológiai progressziót nem mutató betegeknél az arány sorrendben 31,3%, 23,7% és 36,7% volt.

Életminőség és fizikai funkció

Az Egészségfelmérő kérdőív (Health Assessment Questionnaire-HAQ) rokkantsági indexének segítségével a négy eredeti és jól kontrollált vizsgálatban vizsgálták az egészséggel összefüggő életminőséget és fizikai funkciót, illetve az RA III vizsgálatban ez egy előre megállapított elsődleges végpontja volt a vizsgálatnak az 52. héten. Az adalimumab, adagolási módtól és dózistól függetlenül, mind a négy vizsgálatban a kiinduláshoz viszonyítva a vizsgált hat hónap alatt statisztikailag szignifikáns javulást eredményezett a HAQ rokkantsági indexében a placebóval összehasonlítva, és az RA III. vizsgálatban ugyanezt észlelték az 52. héten. A Rövid Egészségfelmérés (Short Form Health Survey (SF 36)) eredményei is alátámasztják a fentieket, a minden második héten alkalmazott 40 mg-os dózis esetében a fizikális komponensre (PCS) adott értékek, illetve a fájdalmat valamint a vitalitást mérő értékek is statisztikailag szignifikáns javulást mutattak. A krónikus betegségek terápiájának funkcionális felmérését szolgáló kérdőívben (FACIT) a fáradtságra adott értékek alapján statisztikailag jelentős javulás állapítható meg mindhárom vizsgálatban, amelyben ezt kiértékeltek (RA I, III, IV vizsgálatok).

Az RA III vizsgálatban a nyílt kezelés során a betegek többsége, akiknél a fizikai funkció javulása volt megfigyelhető és folytatták a kezelést, a javulás 520 héten (120 hónap) keresztül fenntartható volt. Az életminőség javulását legfeljebb 156 hétig (36 hónap) mérték, és a javulás ezalatt az idő alatt fennmaradt.

Az RA V vizsgálatban az 52. héten a HAQ rokkantsági indexben és az SF 36 fizikai összetevőiben mutatózó javulás nagyobb volt ($p < 0,001$) az adalimumab/metotrexát kombinációs kezelést kapott csoportban, mint a metotrexát és adalimumab monoterápiákban. Ezek a változások a 104. hétig fennálltak. A 250 betegnél, akik befejezték a nyílt elrendezésű kiterjesztés vizsgálatot, a fizikai funkció javulása a kezelés 10 éve alatt fennmaradt.

Juvenilis idiopathiás arthritis (JIA)

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis (pJIA)

Az adalimumab biztonságosságát és hatékonyságát két vizsgálatban (pJIA I és II) értékelték

aktív polyarticularis vagy polyarticularis lefolyású juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő gyerekeknél, akiknél a JIA kialakulásának típusa változó volt (leggyakrabban reuma-faktor negatív vagy pozitív polyarthritis, és kiterjedt oligoarthritis).

pJIA I

Az adalimumab biztonságosságát és hatékonyságát egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, parallel csoportos vizsgálatban értékelték 171, 4-17 év közötti, polyarticularis JIA-ban szenvedő gyermeknél. A nyílt bevezető fázisban (OL LI) a betegeket két csoportba sorolták, MTX (metotrexáttal)-kezelt vagy nem-MTX- kezelt csoportba. A nem-MTX csoportba kerülő betegeket vagy nem kezelték még metotrexáttal, vagy a MTX adását leállították legalább két héttel a vizsgálati szer adása előtt. A betegek stabil dózisú NSAID és/vagy prednizon kezelésén maradtak ($\leq 0,2$ mg/kg/nap vagy maximum 10 mg/nap). Az OL LI fázisban minden beteg 24 mg/m² adalimumabot kapott (maximum 40 mg adalimumab) minden második héten 16 héten keresztül. A betegek eloszlását az életkor, és az OL LI fázisban kapott minimális, medián és maximális dózis szerint a 11. táblázat mutatja.

11. táblázat
A betegek megoszlása életkor és az OL LI fázisban kapott adalimumab dózis szerint

Korcsoport	A betegek száma a kiinduláskor n (%)	Minimális, medián és maximális dózis
4-7 év	31 (18,1)	10, 20 és 25 mg
8-12 év	71 (41,5)	20, 25 és 40 mg
1-17 év	69 (40,4)	25, 40 és 40 mg

Azokat a betegeket randomizálták a kettős vak (KV) fázisba, akik a 16. héten Gyermekgyógyászati ACR 30 választ mutattak; a betegek vagy 24 mg/m² adalimumabot (maximum 40 mg), vagy placebót kaptak minden második héten további 32 héten át, vagy a betegségük fellángolásáig. A betegség fellángolásának kritériuma volt a kiinduláshoz képest $\geq 30\%$ -os rosszabbodás a Gyermekgyógyászati (Ped) ACR 6 fő kritériuma közül ≥ 3 -ban, ≥ 2 aktív ízület jelenléte, és $\geq 30\%$ -os javulás a 6 kritérium közül legfeljebb 1-ben. 32 hét után, vagy a betegség fellángolásakor a betegek bekerülhettek a nyílt kiterjesztési (OLE) fázisba.

12. táblázat
Gyermekgyógyászati (Ped) ACR 30 válaszok a JIA vizsgálatban

Csoport	MTX		MTX nélkül	
Fázis				
OL-LI 16 hét				
Ped ACR 30 válasz (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Hatékonysági kimenetek				
Kettős vak 32 hét	Adalimumab /MTX (N = 38)	Placebo /MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Betegség fellángolás a 32. hét végén ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^c
A betegség fellángolásáig eltelt idő medián értéke	> 32 hét	20 hét	> 32 hét	14 hét

^a Ped ACR 30/50/70 válaszok a 48 héten szignifikánsan jobbak voltak, mint a placebóval kezelt betegeknél

^b p = 0,015

$$^c p = 0,031$$

Azoknál a betegeknél, akik a 16 hétre reagáltak a kezelésre (n=144), a Ped ACR 30/50/70/90 válasz fennmaradt akár 6 éven keresztül az OLE fázisban, ha a betegek a vizsgálat során végig adalimumabot kaptak. Összesen 19 vizsgálati személyt kezeltek 6 éven keresztül vagy tovább, közülük a kiinduláskor a 4-12 éves korcsoportba 11, a 13-17 éves korcsoportba 8 tartozott.

Az általános válaszarány általában jobb volt, és kevesebb betegnél alakultak ki antitestek, ha a kezelés során az adalimumabot és a metotrexátot kombinálták, mint amikor az adalimumabot önmagában adták. Ezeket az eredményeket figyelembe véve a Kromea-t metotrexáttal kombinációban javasolt adni, és a monoterápia azoknál jön szóba, akik a metotrexát kezelésre nem alkalmasak (lásd 4.2 pont).

pJIA II

Az adalimumab biztonságosságát és hatékonyságát egy nyílt, multicentrikus vizsgálatban értékelték 32 gyermeknél (2-<4 éves vagy ≥ 4 éves, 15 kg-nál kisebb testtömegű), akik közepes vagy súlyos aktív polyarticularis JIA-ban szenvedtek. A betegek 24 mg/m^2 (testfelszín, BSA) adalimumabot (maximum 20 mg) kaptak minden második héten egyszeri dózisban subcutan injekcióban legalább 24 héten át. A vizsgálat során a legtöbb vizsgálati személyt egyidejűleg metotrexáttal is kezelték, néhányan jelentették kortikoszteroidok vagy NSAID-ok használatát.

A 12. héten illetve a 24 héten a PedACR30 válasz 93,5% illetve 90,0% volt, a megfigyeléses adat megközelítéssel. A PedACR50/70/90 értékű betegek aránya a 12 héten 90,3%/61,3%/38,7, a 24 héten pedig 83,3%/73,3%/36,7% volt. Azok között, akik a 24 hétre reagáltak (PedACR 30) (a 30 betegből 27), a PedACR 30 válasz legalább 60 hétig fennmaradt az OLE fázisban azoknál a betegeknél, akik adalimumabot kaptak ezen fázis alatt végig. Összesen 20 vizsgálati személyt kezeltek 60 héten át vagy tovább.

Enthesitis asszociált arthritis

Az adalimumab biztonságosságát és hatékonyságát egy multicentrikus, randomizált, kettős vak vizsgálatban értékelték 46 (6-17 év közötti) gyermekgyógyászati, mérséklet súlyosságú enthesitis asszociált arthritisben szenvedő betegnél. A betegek véletlen besorolás alapján vagy 24 mg/m^2 testfelszín (BSA) adalimumabot (maximum 40 mg), vagy placebót kaptak minden második héten 12 héten át. A kettős vak szakaszt egy nyílt (OL) szakasz követte, amelyben a betegek 24 mg/m^2 BSA adalimumabot kaptak (maximum 40 mg) minden második héten subcutan injekcióban további 192 héten keresztül. Az elsődleges végpont a kiinduláshoz képest a 12 hétre az arthritisrel érintett aktív ízületek számában észlelt százalékos változás volt (nem deformitás miatti duzzanat, vagy beszűkült mozgású ízület fájdalommal és/vagy érzékenységgel); ez az adalimumab csoportban átlagosan 62,6%-os csökkenést jelentett (a százalékos változás medián értéke -88,9%) a placebo csoport 11,6%-os csökkenésével szemben (a százalékos változás medián értéke -50,0%). Az arthritisrel érintett aktív ízületek számának javulása megmaradt az OL szakaszban egészen a 156. hétig az adalimumab csoportból a vizsgálatban maradt 31 betegből 26-nál (84%). Bár statisztikailag nem szignifikáns mértékben, de a betegek többsége klinikai javulást mutatott a másodlagos végpontokban is, mint az enthesitises helyek száma, az érzékeny ízületek száma (TJC), a duzzadt ízületek száma (SJC), a PedACR50 válasz, és a PedACR70 válasz.

Axialis spondyloarthritis

Spondylitis ankylopoetica (SA)

A minden második héten adott 40 mg adalimumabot 393 olyan betegnél értékelték két randomizált, 24 hetes, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálat során aktív spondylitis ankylopoetica-ban szenvedő betegeknél (a betegség aktivitás [Bath Ankylosing Spondylitis

Disease Activity Index (BASDAI)] átlagos pontszáma a kiinduláskor 6,3 volt mindegyik csoportban), akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos kezelésre. 79 beteget (20,1%) kezelték egyidejűleg betegségmódosító antireumatikus szerrel, és 37-et (9,4%) glükokortikoidokkal. A vakosított szakaszt egy nyílt szakasz követte, amely során a betegek 40 mg adalimumabot kaptak minden második héten subcutan injekcióban további legfeljebb 28 hétig. Azok a vizsgálati alanyok, akik nem érték el az ASAS 20 értéket a 12. vagy 16. vagy 20. hétre (n=215, 54,7%), bekerültek a nyílt szakaszba, és minden második héten 40 mg adalimumabot kaptak subcutan injekcióban, és ezt követően non-reszponderekként kezelték őket a kettős vak statisztikai elemzések során.

A nagyobb SA I vizsgálatban 315 beteg adatait elemezték, és az eredmények statisztikailag szignifikáns javulást mutattak a spondylitis ankylopoetica-val kapcsolatos panaszok és tünetek javulásában az adalimumabbal kezelt betegeknél a placebóval összehasonlítva. Szignifikáns választ legkorábban a 2. héten figyeltek meg és az 24 héten át fennmaradt (13. táblázat).

13. táblázat
Hatékonysági válaszok a placebo-kontrollos SA vizsgálatban – I. vizsgálat
a panaszok és tünetek csökkenése

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

***, ** Statisztikailag szignifikáns $p < 0,001$ -vel, $< 0,01$ minden összehasonlítás esetében az adalimumab és placebo között a 2., 12. és 24. héten

^a Assessments in Ankylosing Spondylitis (spondylitis ankylopoetica értékelő pontszám)

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (Bath-féle spondylitis ankylopoetica betegségaktivitási pontszám)

Az adalimumabbal kezelt betegek szignifikánsan nagyobb mértékben javultak a 12. hétre, és ez a 24. hétig fennmaradt mind az SF36, mind az Ankylosing Spondylitis Quality of Life kérdőív (ASQoL) alapján.

Hasonló (bár statisztikailag nem szignifikáns) tendencia volt megfigyelhető a kisebb randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos SA II vizsgálatban, amelyben 82, aktív spondylitis ankylopetica-ban szenvedő beteget vizsgáltak.

Axialis spondyloarthritis a SA radiológiai jelei nélkül

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát két randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban értékelték radiológiai jelek nélküli axialis spondyloarthritisben (nr-axSpA) szenvedő betegeknek. Az nr-axSpA I vizsgálat aktív nr-axSpA-ben szenvedő betegeket értékelt. A nr-axSpA II vizsgálat egy kezelés megvonásos vizsgálat volt aktív nr-axSpA-ban szenvedő betegeknek, akik remisszióba kerültek az adalimumabbal végzett kezelés nyílt szakaszában.

nr-axSpA I vizsgálat

Az nr-axSpA I vizsgálatban 185 olyan aktív nr-axSpA-ben szenvedő betegnek értékelték a minden második héten adott 40 mg adalimumab hatását egy randomizált, 12 hetes kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban (a betegségaktivitás [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] átlagos kiindulási értéke 6,4 volt az adalimumabbal kezelt és 6,5 a placebót kapó betegeknek), akik nem reagáltak megfelelően ≥ 1 NSAID-ra, azokkal szemben intoleránsak voltak, vagy az NSAID-oknak ellenjavallata állt fenn.

A kiinduláskor 33 (18%) beteget kezeltek egyidejűleg betegségmódosító antireumatikus szerekkel és 146 (79%) beteget NSAID-dal. A kettős vak szakaszt egy nyílt szakasz követte, amikor a betegek minden második héten 40 mg adalimumabot kaptak subcutan injekcióban további 144 héten át. A 12. heti eredmények statisztikailag szignifikáns javulást mutattak az aktív nr-axSpA-val kapcsolatos panaszokban és tünetekben az adalimumabbal kezelt betegnek a placebót kapókkal összehasonlítva (14. táblázat).

14. táblázat
Hatékonysági válasz a placebo-kontrollos nr-axSpA I vizsgálatban

Kettős vak válasz 12. hétnél	Placebo N=94	Adalimumab N=91
ASAS ^a 40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**
ASAS 5/6	6%	31%***
ASAS részleges remisszió	5%	16%*
BASDAI ^b 50	15%	35%**
ASDAS ^{c,d,e}	-0,3	-1,0***
ASDAS inaktív betegség	4%	24%***
hs-CRP ^{d,f,g}	-0,3	-4,7***
SPARCC ^h MRI sacroiliacalis ízület ^{d,i}	-0,6	-3,2**
SPARCC MRI gerinc ^j	-0,2	1,8**

^a Assessment of Spondyloarthritis International Society

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

^c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

^d átlagos változás a kiinduláshoz képest

^e n=91 placebo és n=87 adalimumab

^f nagy érzékenységű C-reaktív protein (mg/l)

^g n=73 placebo és n=70 adalimumab

^h Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

ⁱ n=84 placebo és adalimumab

^j n=82 placebo és n=85 adalimumab

***, **, * Statisztikailag szignifikáns $p < 0,001$, $< 0,01$, illetve $< 0,05$ értékkel, az adalimumab és placebo közötti minden összehasonlítás esetén.

A nyílt kiterjesztés során a panaszok és tünetek javulás az adalimumab kezelés esetén a 156. hétig fennmaradt.

Gyulladásátlás

A hs-CRP-vel és MRI-vel mért gyulladásos jelek szignifikánsan javultak mind a sacroiliacalis ízület, mind a gerinc területén az adalimumabbal kezelt betegeknel a 156. illetve 104. héten.

Életminőség és fizikai funkció

Az egészséggel összefüggő életminőséget és fizikai funkciót a HAQ-S és az SF-36 kérdőívek segítségével értékelték. Az adalimumab statisztikailag szignifikánsan jobban javította a HAQ-S összpontszámot és az SF-36 fizikai összetevő pontszámot (Physical Component Score (PCS)) a kiindulási értékhez képest a 12. hétre a placebóval összehasonlítva. Az egészséggel összefüggő életminőség és a fizikai funkció javulása a nyílt kiterjesztési fázis során a 156 héten keresztül megmaradt.

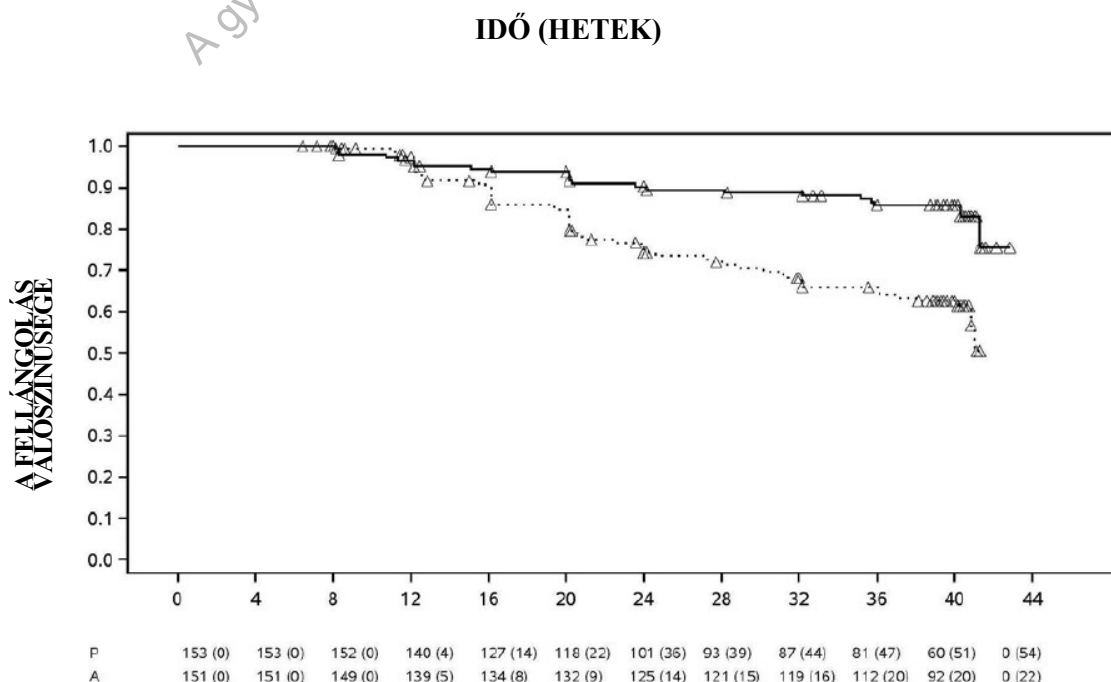
nr-axSpA II vizsgálat

673 olyan, aktív nr-axSpA-ban szenvedő (átlagos kiindulási betegség aktivitási pontszám [BASDAI] 7,0) beteget vontak be az nr-axSpA II vizsgálat nyílt szakaszába, akik nem reagáltak kielégítően ≥ 2 NSAID-ra, intoleránsak voltak az NSAID-okra, vagy esetükben ellenjavallt volt NSAID alkalmazása; a betegek 40 mg adalimumabot kaptak minden második héten 28 héten át.

Ezeknél a betegeknel objektív bizonyítéka volt a sacroiliacalis ízület vagy a gerinc gyulladásának MRI eltérés vagy emelkedett hs-CRP formájában. Azokat a betegeket, akik 12 héten belül remisszióba kerültek (N=305) (ASDAS $< 1,3$ a 16., 20., 24. és 28. hétnél) a nyílt szakasz során, randomizálták vagy a minden második héten adott 40 mg adalimumabbal történő kezelés folytatására (N=152) vagy placebóra (N=153) további 40 hétre kettős vak, placebo-kontrollos elrendezésben (teljes vizsgálati idő 68). Azoknál a vizsgálati személyeknél, akiknél a kettős vak periódus alatt fellángolás jelentkezett, megengedett volt mentő kezelésként minden második héten adott 40 mg adalimumab alkalmazása legalább 12 héten át.

Az elsődleges végpont azoknak a betegeknek az aránya volt, akiknél nem volt fellángolás a vizsgálat 68 hete alatt. Fellángolásnak tekintették, ha az ASDAS $\geq 2,1$ volt két, egymást követő, négy hét különbséggel végzett vizsgálat során. Az adalimumabot kapó betegek között nagyobb arányban nem volt fellángolás a kettős vak időszak alatt, ha a placebót kapókkal hasonlítjuk össze (70,4% vs. 47,1%, $p<0,001$) (1. ábra).

1. ábra: Az nr-axSpA II vizsgálat fellángolásait összefoglaló Kaplan-Meier görbe



Kezelés Placebo Adalimumab Δ Törölt

.....

Megjegyzés: P = Placebo (veszélynek kitettek száma (fellángolt)); A = Adalimumab (veszélynek kitettek száma (fellángolt)).

Azon 68 beteg közül, akiknél fellángolás jelentkezett a kezelés megvonásos csoportban, 65 teljesítette az adalimumabbal végzett 12 hetes mentő kezelést, közülük 37 (56,9%) került remisszióba (ASDAS < 1,3) a nyílt kezelés elkezdését követően 12 héttel.

A 68. hétre a folyamatos Kromea-kezelést kapó betegeknek statisztikailag szignifikánsan nagyobb mértékben javultak az nr-axSpA-val kapcsolatos panaszok és tünetek azokkal a betegekkel összehasonlítva, akik a vizsgálat kettős vak fázisában átkerültek a kezelés megvonásos csoportba (15. táblázat).

15. táblázat
Hatékonysági válasz az nr-axSpA II vizsgálat placebo-kontrollos periódusában

Kettős vak válasz a 68. hétnél	Placebo N=153	Adalimumab N=152
ASAS ^{a,b} 20	47,1%	70,4%***
ASAS ^{a,b} 40	45,8%	65,8%***
ASAS ^a részleges remisszió	26,8%	42,1%**
ASDAS ^c inaktív betegség	33,3%	57,2%***
Részleges fellángolás ^d	64,1%	40,8%***

^aAssessment of SpondyloArthritis international Society

^bA kiindulás a nyílt fázis kiindulása, amikor a betegeknek aktív volt a betegsége.

^cAnkylosing Spondylitis Disease Activity Score

^dA részleges fellángolás definíciója a következő: ASDAS ≥ 1,3 de < 2,1 két egymást követő vizit során.

***, ** Statisztikailag szignifikáns p < 0,001 illetve < 0,01 értékkel, az adalimumab és placebo közötti minden összehasonlítás esetén.

Arthritis psoriatica

A minden második héten adott 40 mg adalimumabot középsúlyos és súlyos aktív arthritis psoriatica-ban szenvedő betegeknek két placebo-kontrollos vizsgálatban, a PsA I és II-ben értékelték. A PsA I vizsgálat 24 hetes időtartamú volt, és ebben 313 olyan felnőtt beteget kezeltek, akik nem reagáltak megfelelően a nem-szteroid gyulladáscsökkentő kezelésre, és ezen betegek közel 50%-a szedett metotrexátot. A PsA II vizsgálat 12 hetes időtartamú volt, ebben 100 olyan beteget kezeltek, akik nem reagáltak megfelelően a DMARD kezelésre. A két vizsgálat befejezését követően 383 beteget vontak be a nyílt kiterjesztéses vizsgálatba, amelyben 40 mg adalimumabot adtak minden második héten.

Nem áll rendelkezésre elegendő adat a Kromea hatásosságára vonatkozóan a spondylitis ankylopoetica-szerű psoriasisos arthropathiában szenvedő betegeknek a vizsgált kis betegszámok miatt.

16. táblázat
ACR válasz az arthritis psoriatica-ban végzett placebo-kontrollos vizsgálatokban
(a betegek százalékos aránya)

	PsA I vizsgálat		PsA II vizsgálat	
Válasz	Placebo N=162	Adalimumab N=151	Placebo N=49	Adalimumab N=51

ACR 20				
12. hét	14%	58%***	16%	39%*
24. hét	15%	57%***	N/A	N/A
ACR 50				
12. hét	4%	36%***	2%	25%***
24. hét	6%	39%***	N/A	N/A
ACR 70				
12. hét	1%	20%***	0%	14%*
24. hét	1%	23%***	N/A	N/A

*** $p < 0,001$ az adalimumab és placebo közötti minden összehasonlítás esetén

* $p < 0,05$ az adalimumab és placebo közötti minden összehasonlítás esetén

N/A nem értelmezhető

Az ACR válasz a PsA I vizsgálatban hasonló volt egyidejű metotrexát kezeléssel és anélkül. Az ACR válasz fennmaradt a vizsgálat nyílt kiterjesztési fázisában 136 héten át.

A radiológiai változásokat is értékelték az arthritis psoriatica-ban végzett vizsgálatokban. A kezekről, csuklókról és lábokról röntgen felvételt a kiinduláskor, a kettős vak periódusban a 24. héten (amikor a betegek adalimumabot vagy placebót kaptak), és a 48. héten (amikor mindenki a nyílt adalimumab szakaszban volt) készítettek. A módosított Total Sharp Score (mTSS) pontszámot használták, ami magában foglalja a distalis interphalangealis ízületeket (azaz nem azonos a rheumatoid arthritisben használt TSS-szel).

Az adalimumab-kezelés csökkentette a perifériás ízületi károsodás progressziójának sebességét a placebo kezeléssel összehasonlítva, amit az mTSS értékek kiindulási értékhez viszonyított változásával (átlag $\pm$ SD) mértek; ez az érték a placebo csoportban $0,8 \pm 2,5$ volt (a 24. héten), míg az adalimumab csoportban $0,0 \pm 1,9$ ($p < 0,001$) (a 48. héten).

Azoknak az adalimumabbal kezelt vizsgálati személyeknek a 84%-nál, akiknél nem volt radiológiai progresszió a kiindulástól a 48 hétig ($n=102$), nem volt radiológiai progresszió a kezelés 144 hete alatt. Az adalimumabbal kezelt betegeknél statisztikailag szignifikáns mértékben javult a HAQval és Short Form Health Survey-vel (SF 36) mért fizikai funkció a placebohoz viszonyítva a 24. héten. A fizikai funkció javulása folytatódott a nyílt fázisban is a 136. hétig

Psoriasis

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát randomizált, kettős vak vizsgálatokban értékelték olyan krónikus, plakkos psoriasisban szenvedő felnőtt betegek körében ($\geq 10\%$ testfelület-érintettség és ≥ 12 , ill. ≥ 10 Psoriasis Area and Severity Index [PASI]), akik szisztémás vagy fototerápiás kezelésre vártak. A Psoriasis I és II vizsgálatokba beválogatott betegek 73%-a kapott már korábban szisztémás kezelést vagy fototerápiát. Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát olyan közepes-súlyos krónikus plakkos psoriasisban szenvedő felnőtt betegek körében is értékelték egy randomizált kettős vak vizsgálat során (Psoriasis III vizsgálat), akik egyidejűleg a kézfejet és/vagy a lábfejet érintő psoriasisban is szenvedtek és szisztémás kezelésre vártak.

A Psoriasis I. (REVEAL) vizsgálatban 1212 beteg állapotát értékelték három kezelési időszakban. Az „A” időszakban a betegek placebót vagy 80 mg kezdő dózisú adalimumabot kaptak, amelyet egy héttel a kezdő dózist követően minden második héten 40 mg adaggal folytattak. Tizenhathetes kezelés után a legalább PASI 75 választ (a kiindulási értékhez képest legalább 75%-os PASI pontszám-javulást) mutató betegek egy „B” időszakba léptek, amelyben nyílt elrendezésben, minden második héten 40 mg adalimumabot kaptak. A 33 héten $\geq$ PASI 75 választ mutató és eredetileg az „A” időszakban aktív kezelést kapók közé randomizált betegeket

a „C” időszakban újra randomizálták, hogy további 19 héten át minden második héten 40 mg adalimumabot kapjanak. Minden kezelési csoportot figyelembe véve a kiindulási PASI-pontérték 18,9 volt, míg a kiindulási PGA (Physician’s Global Assessment) pontszám a „közepestől” (a vizsgálatban résztvevők 53%-a) a „súlyosig” (41%) és a „nagyon súlyosig” (6%) terjedt.

A Psoriasis II vizsgálatban (CHAMPION) az adalimumab hatásosságát és biztonságosságát a metotrexáttal és a placebóval hasonlították össze 271 beteg részvételével. A betegek placebót, egy kezdeti, 7,5 mg-os metotrexát dózist kaptak, és azt követően az adagot legfeljebb a 12. hétig, 25 mg-os maximális dózissal emelték, vagy egy 80 mg-os adalimumab kezdő dózisban részesültek, amit 16 hétig minden második héten 40 mg-os adag követett (egy héttel a kezdő dózis beadása után kezdve). Nincs az adalimumab- és a metotrexát-kezelést 16 hétnél hosszabb idő után összehasonlító adat. A metotrexátot szedő és $\geq$ PASI 50 választ a 8. és/vagy a 12. héten elérő betegeknél nem növelték tovább a dózist. Minden kezelési csoportot figyelembe véve az átlagos PASI-pontszám 19,7 volt, míg a kiindulási PGA (Physician’s Global Assessment) pontszám az „enyhétől” (< 1%) a „közepesen át” (48%) a „súlyosig” (46%) és a „nagyon súlyosig” (6%) terjedt.

Az összes fázis II és fázis III psoriasis vizsgálatban résztvevő beteg alkalmas volt egy nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatba való beválogatásra, amelyben az adalimumabot legalább további 108 héten át adták.

A Psoriasis I és II vizsgálatokban az elsődleges végpont azon betegek aránya volt, akik a kiindulási időponttól a 16. hétig PASI 75 választ értek el (lásd 17. és 18. táblázat).

17. táblázat
Psoriasis I (REVEAL) vizsgálat
Hatékonysági eredmények a 16. héten

	Placebo N = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg minden második héten N = 814 n (%)
$\geq$ PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: tiszta/minimális	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a A PASI 75 választ elért betegek százalékos aránya középértékre korrigált arány formájában került kiszámításra

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

18. táblázat
Psoriasis II (CHAMPION) vizsgálat
Hatékonysági eredmények a 16. héten

	Placebo N = 53 n (%)	Metotrexát N = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg minden második héten N = 108 n (%)
$\geq$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: tiszta/minimális	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}

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

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

^c $p < 0,01$ adalimumab vs. placebo

^d $p < 0,05$ adalimumab vs. metotrexát

A Psoriasis I vizsgálatban a PASI 75 választ adó és a 33. héten újra placebóra randomizált betegek 28%-ánál „a megfelelő kontroll elvesztését” (a PASI-pontszám a 33. hét után és az 52. héten vagy előtte, amely a kiindulási értékhez képest $< \text{PASI } 50$ választ eredményez, a 33. héthez viszonyítva minimum 6 PASI pontos növekedéssel) tapasztalták, az adalimumab-kezelést folytató betegeknel észlelt 5%-kal szemben ($p < 0,001$). Azok közül a betegek közül, akik a placebóra ismételt randomizálást követően elvesztették a megfelelő választ, és akiket beválogattak a nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatba, a 12, illetve 24 hetes újbóli kezelést követően sorrendben 38% (25/66) és 55% (36/66) nyerte vissza a PASI 75 választ.

A 16. és a 33. héten összesen 233 PASI 75 reszponder részesült folyamatos adalimumab-kezelésben 52 héten át a Psoriasis Study I vizsgálatban, és folytatta az adalimumab alkalmazását a nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatban. A PASI 75 és a tiszta vagy minimális PGA terápiás válaszarány ezeknél a betegeknel 74,7%, illetve 59,0% volt a megadott sorrendben a nyílt elrendezésű kezelés további 108 hetes időszakát követően (összesen 160 hét). Egy olyan elemzésben, amelyben non-reszpondernek tekintettek minden olyan beteget, aki nemkívánatos események vagy a hatásosság hiánya miatt idő előtt abbahagyta a vizsgálatot, vagy akinél dózis-eszkalációra került sor, a PASI 75 és a tiszta vagy minimális PGA terápiás válaszarány ezeknél a betegeknel 69,6%, illetve 55,7% volt a megadott sorrendben a nyílt elrendezésű kezelés további 108 hetes időszakát követően (összesen 160 hét).

Összesen 347, stabil reszponder vett részt egy, a kezelés abbahagyását majd újrakezdését elemző nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatban. A kezelés abbahagyásának időszakában a psoriasis tünetei a relapszusig („középsúlyos” vagy rosszabb PGA-ra esökkenés) eltelő kb. 5 hónapos medián időtartam mellett újultak ki. A megvonásos időszakban ezek közül a betegek közül egynél sem alakult ki rebound hatás. Az összes olyan beteg 76,5%-ánál (218/285), akik újból elkezdték a kezelést, „tisztá” vagy „minimális” PGA terápiás válasz alakult ki 16 héttel a kezelés újrakezdése után, függetlenül attól, hogy volt-e relapszusuk a kezelés abbahagyása során (69,1% [123/178] olyan betegeknel, akiknek volt relapszusuk és 88,8% [95/107] olyanoknál, akiknek nem volt relapszusuk a kezelés abbahagyásának időszakában). Hasonló biztonságossági profilt figyeltek meg a kezelés újrakezdése során, mint abbahagyása előtt.

A placebohoz (I és II vizsgálat) és a metotrexáthoz (II vizsgálat) képest a kiindulási értéktől számítva a 16. héten a bőrgyógyászati életminőségi index (DLQI – Dermatology Life Quality Index) jelentős javulását igazolták. Az I. vizsgálatban az SF-36 fizikális és mentális összetevő összesített pontszámaként kifejezett javulás szintén jelentős volt a placebohoz képest.

Egy nyílt elrendezésű vizsgálatban, amelyben a betegek dózisát a kéthetenkénti 40 mg-ról heti 40 mg-ra növelték az 50% alatti PASI válasz miatt, 26,4% (92/349 beteg) és 37,8% (132/349 beteg) ért el PASI 75 választ a 12., illetve a 24. héten.

A Psoriasis III vizsgálat (REACH) az adalimumab hatásosságát és biztonságosságát hasonlította össze placebóval 72 betegnél, akik középsúlyos-súlyos krónikus plakkos psoriasisban és a kézfejet és/vagy a lábfejet érintő psoriasisban szenvedtek. A betegek placebót vagy 80 mg adalimumab kezdődózt kaptak, amelyet 40 mg adalimumab követett minden második héten (egy héttel a kezdődózis után kezdve) 16 héten keresztül. A 16. héten az adalimumabot kapó betegek statisztikailag szignifikánsan nagyobb arányban (30,6%) értek el „tisztá” vagy „majdnem tiszta” PGA pontszámot a kézfejek és/vagy lábfejek vonatkozásában a placebót kapó betegekhez képest (4,3%) [$P = 0.014$].

A Psoriasis IV vizsgálatban az adalimumab hatásosságát és biztonságosságát placebóval hasonlították össze 217 felnőtt, középsúlyos-súlyos köröm psoriasisban szenvedő felnőtt betegnél. A betegek 80 mg kezdő dózist követően minden második héten 40 mg adalimumabot kaptak (egy héttel a kezdő dózis beadása után kezdve), vagy placebo kezelésben részesültek 26 hétig, amelyet nyílt elrendezésű adalimumab kezelés követett további 26 héten át. A köröm psoriasis értékelése tartalmazta a módosított köröm psoriasis súlyossági indexet (mNAPSI,

Modified Nail Psoriasis Severity Index), a köröm psoriasis kezelőorvosok általi globális értékelését (PGA-F, Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis) és a köröm psoriasis súlyossági indexet (NAPSI) (lásd 19. táblázat). Az adalimumab köröm psoriasisban kifejtett kedvező hatását különböző mértékű bőr-érintettség mellett ($BSA \geq 10\%$ (a betegek 60%-a) és $BSA < 10\%$ és $\geq 5\%$ (a betegek 40%-a)) igazolták.

19. táblázat
Psoriasis IV vizsgálat hatásossági eredmények a 16., 26. és 52. héten

Végpont	16. hét Placebo kontrollos		26. hét Placebo kontrollos		52. hét Nyílt elrendezés
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg minden második héten N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg minden második héten N = 109	Adalimumab 40 mg minden második héten N = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F tisztá/minimális és ≥ 2 -fokozatú javulás (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Teljes köröm NAPSI százalékos változása (%)	-7,8	-44,2 ^a	11,5	-56,2 ^a	-72,2

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

Az adalimumabbal kezelt betegeknél a bőrgyógyászati életminőségi index (DLQI) statisztikailag szignifikáns javulást mutatott a 26. héten a placebohoz képest.

Gyermekekori plakkos psoriasis

Az adalimumab hatásosságát egy randomizált, kettős vak, kontrollos vizsgálattal értékelték, amelyet 114 olyan, 4 évnél idősebb, súlyos krónikus plakkos psoriasisban szenvedő gyermek bevonásával végeztek (PGA meghatározás szerint ≥ 4 vagy $> 20\%$ testfelület érintettség vagy $> 10\%$ testfelület érintettség nagyon vastag elváltozásokkal vagy PASI ≥ 20 vagy ≥ 10 klinikailag jelentős arc, genitális vagy kézfej/lábfej érintettséggel), akiknél a helyi kezelés és fényterápia vagy fototerápia hatástalan volt.

A betegek 0,8 mg/kg (legfeljebb 40 mg), 40 mg/kg (legfeljebb 20 mg) adalimumabot kaptak minden második héten vagy 0,1-0,4 mg/kg (legfeljebb 25 mg) metotrexátot hetente. Tizenhat hetes kezelés után több 0,8 mg/kg adalimumabra randomizált beteg mutatott pozitív hatásossági választ (pl. PASI 75), mint a minden második héten 0,4 mg/kg adalimumabbal vagy metotrexáttal kezelt betegek.

20. táblázat: Gyermekekori plakkos psoriasis
Hatásossági eredmények a 16. héten

	MTX ^a N = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg minden második héten N = 38
PASI 75 ^b	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: tisztá/minimális ^c	15 (40,5%)	23 (60,5%)

^a MTX = metotrexát

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

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

Azoknál a betegeknél, akik elérték a PASI 75 és PGA tiszta vagy minimális értéket, felfüggesztették a kezelést legfeljebb 36 hétre, és az állapotuk romlását monitorozták (pl. a PGA érték rosszabbodását legalább 2 értékkel). Majd további 16 héten át a betegeket minden második héten 0,8 mg/kg adalimumabbal kezelték, és az ez alatt megfigyelt válaszértékek hasonlóak voltak az előzőleg végzett kettős vak vizsgálathoz: 78,9%-nál alakult ki PASI 75 válasz (19 betegből 15) és 52,6%-nál alakult ki PGA tiszta vagy minimális (19 betegből 10) válasz.

A vizsgálat nyílt szakaszában, a PASI 75 és PGA tiszta vagy minimális értéket legfeljebb 52 hétig tudták fenntartani új biztonsági esemény nélkül.

Crohn-betegség

Az adalimumab biztonságosságát és hatékonyságát több mint 1500, középsúlyos - súlyos aktív Crohn-betegségben (CDAI [Crohn's Disease Activity Index – Crohn-betegség aktivitási index] ≥ 220 – ≤ 450) szenvedő betegen értékelték randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatokban. Az aminoszalicilátok, kortikoszteroidok és/vagy immunmodulánsok alkalmazását változatlan dózisban engedélyezték; e szerek legalább egyikét a betegek 80%-a továbbra is kapta.

A klinikai remisszió indukcióját (meghatározás szerint CDAI < 150) két vizsgálat a CD I (CLASSIC I) és a CD II (GAIN) értékelt. A CD I vizsgálatban 292, TNF-antagonistával korábban még nem kezelt beteget soroltak véletlenszerűen a négy terápiás csoport valamelyikébe (placebo-kezelés a 0. és a 2. héten; 160 mg adalimumab a 0. és 80 mg a 2. héten; 80 mg adalimumab a 0. és 40 mg a 2. héten; 40 mg adalimumab a 0. és 20 mg a 2. héten). A CD II vizsgálatban 325 olyan beteget, akinél hatástalanná vált az infliximab, vagy infliximab-intolerancia állt fenn, véletlenszerű besorolás alapján a 0. héten 160 mg, illetve a 2. héten 80 mg adalimumabbal vagy a 0. és a 2. héten adott placebóval kezelték. A primer nem reagálókat kizárták a vizsgálatokból, ezért ezeket a betegeket a továbbiakban nem értékelték.

A klinikai remisszió fenntartását a CD III (CHARM) vizsgálat értékelt. A CD III vizsgálatban 854 beteget kezeltek nyílt vizsgálati elrendezésben, a 0. héten 80 mg, a 2. héten 40 mg dózissal. A 4. héten a résztvevőket véletlenszerűen sorolták be minden második héten 40 mg dózissal, hetente 40 mg dózissal vagy placebóval kezelt csoportba, összességében 56 hetes vizsgálati időtartammal. A kezelés 4. hetében a klinikailag reagáló (a CDAI ≥ 70 pontos csökkenése) betegek csoportját rétegezték, és eredményeiket a kezelésre a 4. hétig klinikailag nem reagáló betegektől különválasztva értékelték. A 8. hét után engedélyezték a kortikoszteroid fokozatos csökkentését.

A 21. táblázat a CD I és a CD II vizsgálat során kiváltott remisszió gyakoriságát és a kezelésre reagáló betegek részarányát összegezi.

21. táblázat
Klinikai remisszió és válasz indukciója
(a betegek százalékos aránya)

	CD I vizsgálat: Infliximab-naív betegek			CD II vizsgálat: Infliximabbal már kezelt betegek	
	Placebo N = 74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N = 76	Placebo N = 166	Adalimumab 160/80 mg N = 159
4. hét					
Klinikai remisszió	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klinikai válasz (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Az összes p-érték az adalimumab *versus* placebo kezelés során regisztrált részarányok páronkénti összehasonlításaira vonatkozik.

* p < 0,001

** p < 0,01

A 160/80 mg, illetve a 80/40 mg dózisú indukciós kezelések után a 8. héten hasonló remissziós arányt regisztráltak; a 160/80 mg dózisokkal kezelt csoportban gyakrabban észleltek mellékhatásokat.

A CD III vizsgálat 4. hetében a betegek 58%-án (499/854 betegen) mutatkozott klinikai hatás; a primer elemzést ezeknek a résztvevőknek az eredményein végezték el. A kezelésre a 4. héten klinikailag reagáló betegek 48%-át korábban már kezelték más TNF-antagonistával. A tartós remissziót elért, illetve a kezelésre reagáló betegek részarányát a 22. táblázat mutatja be. A klinikai remisszióban lévő betegek részaránya viszonylag állandó maradt, függetlenül a TNF-antagonista expozíciótól.

Az 56. hétre a placebohoz képest az adalimumab esetén statisztikailag szignifikánsan csökkent a betegséggel összefüggő hospitalizációk és műtétek száma.

22. táblázat
A klinikai remisszió és válasz fenntartása
(a betegek százalékos aránya)

	Placebo	40 mg adalimumab minden második héten	40 mg adalimumab hetente
26. hét	N = 170	N = 172	N = 157
Klinikai remisszió	17%	40%*	47%*
Klinikai válasz (CR-100)	27%	52%*	52%*
Szteroid-kezelés nélkül is ≥ 90 napja remisszióban lévő betegek ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
56. hét	N = 170	N = 172	N = 157
Klinikai remisszió	12%	36%*	41%*
Klinikai válasz (CR-100)	17%	41%*	48%*
Szteroid-kezelés nélkül is ≥ 90 napja remisszióban lévő betegek ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* p < 0,001 adalimumabbal *versus* placebóval kezelt csoportokban regisztrált részarányok páronkénti összehasonlítása

** p < 0,02 adalimumabbal *versus* placebóval kezelt csoportokban regisztrált részarányok páronkénti összehasonlítása

^a A vizsgálat kezdetekor kortikoszteroidokkal kezelt betegek közül.

A kezelésre a 4. hétig nem reagáló betegek közül a fenntartó adalimumab-kezelésben részesülők 43%-nál, míg a placebo-kezelésben részesülők 30%-nál jelentkezett terápiás hatás a 12. hétig. Ezek az eredmények amellet szólnak, hogy egyes, a kezelésre a 4. hétig nem reagáló betegek fenntartó kezelését előnyös lehet a 12. hétig folytatni. A kezelést a 12. héten túl is folytatva már nem nőtt számottevően a kezelésre reagálók részaránya (lásd 4.2 pont).

A CD I vizsgálat 117/276 betegét, míg a CD II és III vizsgálat 272/777 betegét követték nyílt adalimumab-kezelés alatt legalább 3 éven keresztül. Sorrendben 88, illetve 189 betegnél maradt fent a klinikai remisszió. Sorrendben 102 és 233 betegnél maradt fent a klinikai válasz (CR-100).

Életminőség

A CD I és a CD II vizsgálatokban statisztikailag szignifikáns javulást értek el a betegség-specifikus Gyulladásos bélbetegség kérdőív (IBDQ – Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) összpontszámában a kezelés 4. hetében azoknál a betegeknél, akiket a véletlenszerűen az adalimumab 80/40 mg, illetve adalimumab 160/80 mg csoportokba soroltak be, a placebo-csoportba sorolt betegekével összehasonlítva, és ezt észlelték a CD III vizsgálat során is a 26. és az 56. héten az adalimumabbal, illetve placebóval kezelt betegcsoportokban.

Gyermekekori Crohn-betegség

Egy multicentrikus, randomizált, kettős vak klinikai vizsgálatban tanulmányozták az indukciós és fenntartó adalimumab-kezelés hatásosságát és biztonságosságát testtömegre illesztett dózisokkal (< 40 kg vagy ≥ 40 kg) 192, 6-17 éves korú (bezárólag), közép-súlyos-súlyos aktív Crohn-betegségben (CD) szenvedő gyermekeknél, amely a definíció szerint PCDAI (Gyermekekori Crohn-betegség Aktivitási Index) pontszám > 30 esetén állt fenn. Beválasztási kritérium volt, hogy a betegek nem reagáltak a CD hagyományos kezelésére (beleértve egy kortikoszteroidot és/vagy egy immunmodulátort). Az infliximab hatásának megszűnése vagy az arra kialakuló intolerancia a kórtörténetben megengedett volt.

Minden beteg nyílt indukciós kezelést kapott a kiindulási testtömegnek megfelelő dózisban: a 0. héten 160 mg és a 2. héten 80 mg a legalább 40 kg testtömegű betegeknél, valamint 80 és 40 mg a 40 kg alatti testtömegű betegeknél.

A 4. héten a betegeket testtömegük alapján Alacsony dózisú vagy Standard dózisú fenntartó kezelési sémákra randomizálták 1:1 arányban (23. táblázat).

23. táblázat
Fenntartó kezelési séma

A beteg testtömege	Alacsony dózis	Standard dózis
< 40 kg	10 mg minden második héten	20 mg minden második héten
≥ 40 kg	20 mg minden második héten	40 mg minden második héten

Hatásossági eredmények

A vizsgálat elsődleges végpontja a 26. hétre elért remisszió volt, amely a definíció szerint a PCDAI pontszám ≤ 10 .

A klinikai remisszió és a klinikai válasz (meghatározás szerint a PCDAI pontszám a kiindulási értéktől számított, legalább 15 pontos csökkenése) mértéke a 24. táblázatban van feltüntetve. A kortikoszteroidok vagy az immunmodulátorok elhagyásának arányait a 25. táblázat tartalmazza.

24. táblázat
Gyermekekori CD Vizsgálat
PCDAI Klinikai remisszió és válasz

	Standard dózis 40/20 mg minden második héten N = 93	Alacsony dózis 20/10 mg minden második héten N = 95	p érték*
26. hét			
Klinikai remisszió	38,7%	28,4%	0,075
Klinikai válasz	59,1%	48,4%	0,073
52. hét			
Klinikai remisszió	33,3%	23,2%	0,100
Klinikai válasz	41,9%	28,4%	0,038

* p érték a standard dózis versus az alacsony dózis összehasonlítása esetén.

25. táblázat
Gyermekekori CD Vizsgálat
Kortikoszteroidok vagy immunmodulátorok felfüggesztése és fistula remisszió

	Standard dózis 40/20 mg minden második héten	Alacsony dózis 20/10 mg minden második héten	p érték¹
Kortikoszteroidok felfüggesztése	N = 33	N = 38	
26. hét	84,8%	65,8%	0,066
52. hét	69,7%	60,5%	0,420
Immunmodulátorok felfüggesztése²	N = 60	N = 57	
52. hét	30,0%	29,8%	0,983
Fistula remisszió³	N = 15	N = 21	
26. hét	46,7%	38,1%	0,608
52. hét	40,0%	23,8%	0,303

¹ p-érték Standard dózis *versus* az alacsony dózis összehasonlítása esetén.

² Az immunszuppresszív kezelést csak a 26. héten vagy azt követően lehetett felfüggeszteni a vizsgáló orvos megítélése alapján, ha a beteg teljesítette a klinikai válasz kritériumait.

³ Meghatározás szerint valamennyi, a vizsgálat megkezdésekor váladékozó fistula záródása legalább 2 egymást követő kontrollvizsgálat alkalmával.

Mindkét kezelési csoportban a testtömeg index és a növekedési sebesség kiindulási értékhez viszonyított, statisztikailag szignifikáns emelkedését (javulását) észlelték a 26. és az 52. héten.

Mindkét kezelési csoportban az életminőségi paraméterek (köztük az IMPACT III-t) kiindulási értékhez viszonyított, statisztikailag szignifikáns és klinikailag jelentős javulását is.

A gyermekekori CD vizsgálatból 100 beteg (n = 100) egy további, nyílt elrendezésű, hosszú távú vizsgálatban vett részt. Az 5 évig tartó adalimumab-kezelés után, a vizsgálatban továbbra is részt vevő 50 beteg 74,0%-ánál (37/50) fennmaradt a klinikai remisszió, és 92%-uk (46/50) adott PCDAI szerinti klinikai választ.

Colitis ulcerosa

Az adalimumab ismételt dózisainak biztonságosságát és hatásosságát középhúlyos és súlyos aktív colitis ulcerosában szenvedő felnőtt betegeknek értékelték (Mayo pontszám 6-12, 2-3-as endoszkópos alpontszámmal) randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatokban.

Az UC-I vizsgálatban 390 TNF-antagonistát korábban nem kapott beteget randomizáltak a 0. és 2. héten adott placebo-ra, a 0. héten adott 160 mg és a 2 héten adott 80 mg adalimumabra, illetve a 0. héten adott 80 mg, majd a 2 héten adott 40 mg adalimumabra. A 2. hét után mindkét adalimumab karon 40 mg adalimumabot adtak minden második héten. A klinikai remissziót (Mayo pontszám ≤ 2 1-nél nagyobb alpontszám nélkül) a 8 héten értékelték.

A UC-II vizsgálatban 248 beteg kapott 160 mg adalimumabot a 0. héten, 80 mg-ot a 2. héten és 40 mg-ot minden második héten ezt követően, és 246 beteg kapott placebót. A klinikai eredményeket a remisszió kialakulása vonatkozásában a 8. héten, a remisszió fennmaradását illetően pedig az 52 héten értékelték.

A 160/80 mg adalimumabbal indukált betegek a 8 héten statisztikailag szignifikánsan nagyobb százalékban kerültek klinikai remisszióba a placebohoz képest az UC-I vizsgálatban (18% vs. 9%, p=0,031) és a UC-II vizsgálatban is (17% vs. 9%, p=0,019). Az UC-II vizsgálatban az adalimumabbal kezelt, a 8. hétre remisszióba került betegek közül 21/41 (51%) volt remisszióban az 52 héten.

A teljes UC-II vizsgálati populáció eredményeit a 26. táblázat mutatja.

26. táblázat
Válasz, remisszió és nyálkahártya gyógyulása az UC-II vizsgálatban
(a betegek százalékos aránya)

	Placebo	Adalimumab 40 mg minden második héten
52. hét	N=246	N=248
Klinikai válasz	18%	30%*
Klinikai remisszió	9%	17%*
Nyálkahártya gyógyulás	15%	25%*
Szteroid-mentes remisszió ≥ 90 napig ^a	6% (N=140)	13%* (N=150)
8. és 52. hét		
Tartós válasz	12%	24%**
Tartós remisszió	4%	8%*
Tartós nyálkahártya gyógyulás	11%	19%*

Klinikai remisszió: Mayo pontszám ≤ 2 , > 1 alpontszám nélkül;

Klinikai válasz: a Mayo pontszám ≥ 3 pontos és $\geq 30\%$ -os csökkenése a kiindulási értékhez képest plusz a rektális vérzéses alpontszám (rectal bleeding subscore [RBS]) ≥ 1 pontos csökkenése, vagy 0/1 RBS abszolút érték;

* $p < 0,05$ adalimumab vs. placebo, az arányok páros összehasonlításával

** $p < 0,001$ adalimumab vs. placebo, az arányok páros összehasonlításával

^a A kiinduláskor szteroidot kapók közül

A 8. hétre reagáló betegek közül az 52. héten 47% reagált továbbra is, 29% volt remisszióban, 41%-nak gyógyult a nyálkahártyája és 20% volt legalább 90 napos szteroid mentes remisszióban.

Az UC-II vizsgálat betegeinek körülbelül 40%-nál történt korábban sikertelen anti-TNF kezelés infliximabbal. A korábban anti-TNF kezelést nem kapó betegekhez képest az adalimumab hatásossága ezeknél a betegeknél csökkentebb volt. A korábban anti-TNF-ral sikertelenül kezelt betegeknél az 52 hétre placebóval 3%-ban, adalimumabbal 10%-ban sikerült remissziót elérni.

Az UC-I és UC-II vizsgálatban résztvevő betegeknek lehetőségük volt bekerülni egy nyílt, hosszú távú kiterjesztéses vizsgálatba (UC III). 3 éves adalimumab kezelést követően a betegek 75%-a (301/402) volt tartós remisszióban a részleges Mayo pontszám alapján.

Kórházi kezelések aránya

Az 52 hetes UC-I és UC-II vizsgálatok során kisebb arányban történt bármely okból, illetve a colitis ulcerosa-val kapcsolatosan kórházi kezelés az adalimumabbal kezelt karon a placebo karhoz viszonyítva. A bármely okból történt kórházi kezelések száma az adalimumab kezelési csoportban 0,18 volt betegévenként, szemben a placebo csoportban észlelt 0,26/betegév értékkel, míg a colitis ulcerosa-val kapcsolatos kórházi kezelésre vonatkozó hasonló adatok 0,12/betegév, illetve 0,22/betegév voltak.

Életminőség

Az UC-II vizsgálatban az adalimumab kezelés javította az Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (Gyulladásos Bélbetegség Kérdőív) (IBDQ) pontszámokat.

Uveitis

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát nem fertőzőes eredetű, intermedier, posterior és panuveitisben szenvedő felnőtt betegeknek (az izolált anterior uveitisben szenvedő betegek kizárásra kerültek), két randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban (UV I és II) értékelték. A betegek vagy placebót vagy 80 mg adalimumabot kaptak kezdő dózisként, melyet a kezdő dózis beadásától számított egy hét múlva minden második héten adott 40 mg adalimumab követett. Egy nem biológiai immunosuppresszív szer állandó dózisban történő együttes alkalmazása megengedett volt.

Az UV I vizsgálatban 217, kortikoszteroid kezelés (napi 10-60 mg prednizon *per os*) ellenére aktív uveitisben szenvedő beteget értékelték. Minden beteg két hétig napi 60 mg prednizont kapott a vizsgálat kezdetekor, melyet kötelező fokozatos dóziscsökkentés követett, ami a 15. hétig a kortikoszteroid teljes elhagyásával fejeződött be.

Az UV II vizsgálatban 226, inaktív uveitisben szenvedő olyan beteget értékelték, akik hosszú távú kortikoszteroid-kezelést (napi 10-35 mg prednizon *per os*) igényeltek a vizsgálat megkezdésekor betegségük egyensúlyban tartásához. A betegek később kötelező, fokozatos dóziscsökkentéssel estek át, ami a 19. hétig a kortikoszteroid teljes elhagyásával fejeződött be.

Az elsődleges hatásossági végpont mindkét vizsgálatban a „kezelés eredménytelenségéig eltelt idő” volt. A kezelés eredménytelensége definíció szerint egy többkomponensű kimenetel, mely az alábbi komponensekből tevődött össze: gyulladásos chorioretinalis és/vagy gyulladásos retinalis vascularis léziók, elülső csarnoki sejszint, üvegtesti homály mértéke és a legjobb korrigált látásélesség.

Klinikai válasz

Mindkét vizsgálat eredményei a kezelés eredménytelensége kockázatának a statisztikailag szignifikáns csökkenését igazolták az adalimumabbal kezelt betegeknek, a placebóval kezelt betegekhez képest (lásd 27. táblázat). A kezelés eredménytelenségének arányát tekintve mindkét vizsgálat kimutatta az adalimumab korai és fenntartott hatását a placebóval szemben (lásd 2. ábra).

27. táblázat
A kezelés eredménytelenségéig eltelt idő az UV I és UV II vizsgálatban

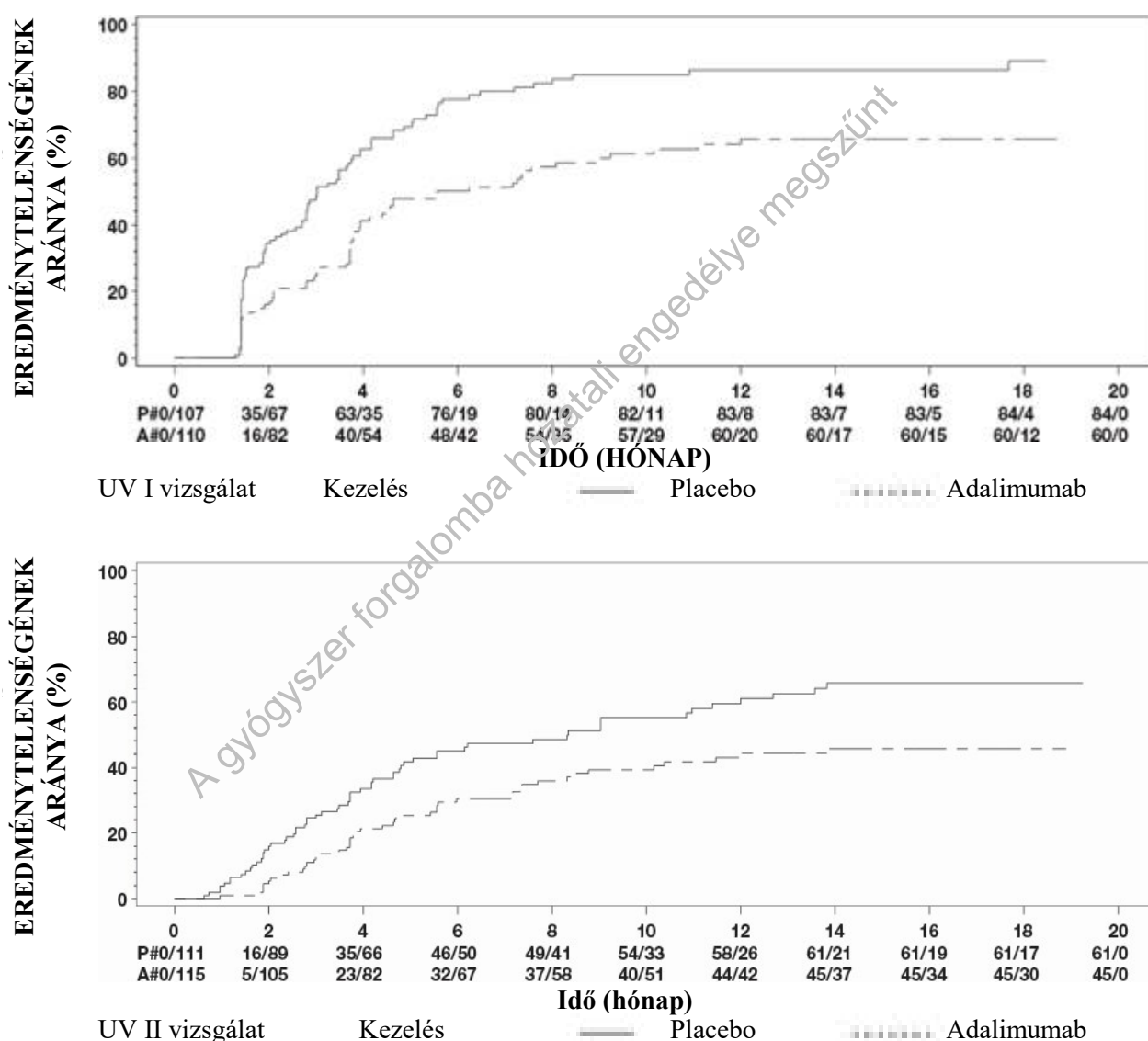
Elemzés Kezelés	N	Eredménytelenség N (%)	Eredménytelenségig eltelt idő középértéke (hónap)	Relatív hazárd ^a (HR)	HR ^a 95%-os CI	P érték ^b
A kezelés eredménytelenségéig eltelt idő a 6. héten vagy azt követően az UV I vizsgálatban						
Elsődleges elemzés (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	-	--	-
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001
A kezelés eredménytelenségéig eltelt idő a 2. héten vagy azt követően az UV II vizsgálatban						
Elsődleges elemzés (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	-	--	-
Adalimumab	115	45 (39,1)	NB ^c	0,57	0,39; 0,84	0,004

Megjegyzés: Eseménynek értékelték a kezelés eredménytelenségét a 6. héten vagy azt követően

(UV I vizsgálat) vagy a 2. héten vagy azt követően (UV II vizsgálat). Azoknak a betegeknek az adatait törölték a vizsgálat abbahagyásakor, akik nem a kezelés eredménytelensége miatt hagyták abba a vizsgálatot.

- ^a az adalimumab placebóval szembeni relatív hazard értéke arányos hazard regresszióból, a kezelést faktorként figyelembe véve.
- ^b Logrank-próbából meghatározott 2-oldalas *P* érték.
- ^c NB = nem becsülhető. A veszélyeztetett betegek kevesebb mint felénél történt esemény.

2. ábra: A kezelés eredménytelenségéig eltelt időt a 6. héten vagy azt követően (UV I vizsgálat) illetve a 2. héten vagy azt követően (UV II vizsgálat) bemutató Kaplan-Meier görbék



Megjegyzés: P# = Placebo (Események száma/Veszélyeztetett betegek száma); A# = Adalimumab (Események száma/Veszélyeztetett betegek száma).

Az UV I vizsgálatban statisztikailag szignifikáns különbségeket figyeltek meg az adalimumab javára a placebóhoz képest a kezelés eredménytelenségének valamennyi komponensét tekintve. Az UV II vizsgálatban csak a látásélesség esetén figyeltek meg statisztikailag szignifikáns különbséget, de a többi komponens esetében is az adalimumab-kezelés számszerű előnye igazolódott.

Az UV I és UV II vizsgálat nem-kontrollos, hosszú távú kiterjesztésében résztvevő 417 beteg közül 46 bizonyult vizsgálatra alkalmatlannak (például a diabéteszes retinopathia másodlagos komplikációi alakultak ki náluk, szürkehályog-műtét vagy vitrektómia következtében), és került kizárára a hatásosság elsődleges elemzéséből. A 371 vizsgálatban maradó beteg közül 276 értékelésre alkalmas beteg érte el a 78 hetet a nyílt elrendezésű adalimumab kezelés során. A megfigyelt adatok elemzése alapján 222 beteg (80,4%) volt nyugalmi állapotban (aktív gyulladásos elváltozás nélkül, elülső csarnoki sejtszint $\leq 0,5+$, üvegtesti homály mértéke $\leq 0,5+$), napi folyamatos $\leq 7,5$ mg szteroid dózis mellett, és 194 beteg (66,7%) szteroid kezelés nélküli nyugalmi állapotban volt. A legjobb korrigált látásélesség javult vagy változatlan maradt (kevesebb mint 5 értéket romlott) a szemek 88,4%-a esetében a 78. héten. A vizsgálatot a 78. hét előtt abbahagyó betegek 11%-a mellékhatások, 5%-a az adalimumab-kezelésre adott elégtelen válasz miatt hagyta abba a kezelést.

Életminőség

A betegek által jelentett, látásfunkcióval összefüggő kimenetelt mindkét vizsgálatban a NEI VFQ-25 (National Eye Institute Vizuális Funkciós Kérdőíve) felhasználásával mérték fel. Az adalimumab számszerű előnyt mutatott az alpontok többségében, és statisztikailag szignifikáns különbség mutatkozott a megszokott látás, szemfájdalom, közzellátás, mentális egészség és az összpontszámok átlaga tekintetében az UV I vizsgálatban, és a megszokott látás és mentális egészség vonatkozásában az UV II vizsgálatban. A látással összefüggő hatások közül nem mutatott számszerű előnyt az adalimumab a színlátás vonatkozásában az UV I vizsgálatban és a színlátás, a perifériás látás és a közzellátás vonatkozásában az UV II vizsgálatban.

Gyermekkori uveitis

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát 90, 2 és 18 éves kor közötti, aktív, JIA-asszociált, nem fertőzőes eredetű anterior uveitisben szenvedő, legalább 12 hetes metotrexát-kezelésre refrakter gyermeknél egy randomizált, kettős vak, kontrollos vizsgálatban értékelték. A betegek vagy placebót, vagy 20 mg adalimumabot (30 kg testtömeg alatt), illetve 40 mg adalimumabot (legalább 30 kg-os testtömeg esetén) kaptak minden második héten a kezelés kezdetén alkalmazott metotrexát dózissal kombinálva.

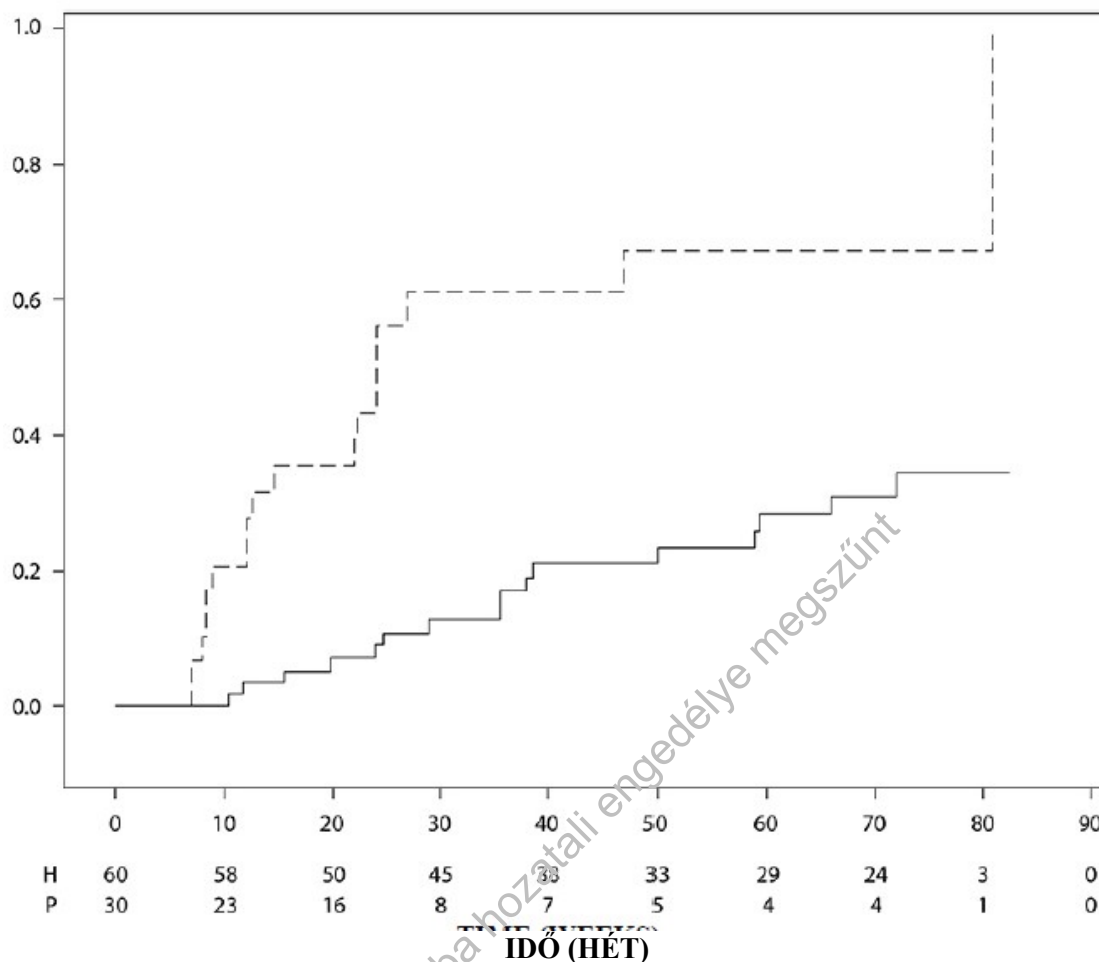
Az elsődleges végpont a „kezelés eredménytelenségéig eltelt idő” volt. A kezelés eredménytelenségének kritériumai a szemgyulladás romlása, vagy tartós nem javulása, részleges javulás tartós szemészeti társbetegségek kialakulása mellett, vagy a szemészeti társbetegségek romlása, nem engedélyezett egyidejű gyógyszeralkalmazás, vagy a kezelés hosszabb ideig tartó felfüggesztése voltak.

Klinikai válasz

Az adalimumab szignifikánsan késleltette a kezelés eredménytelenségéig eltelt időt a placebohoz képest (lásd 3. ábra, $p < 0,0001$, log rank-próba). A kezelés eredménytelenségéig eltelt medián időtartam 24,1 hét volt placebóval kezelt betegek esetén, míg az adalimumabbal kezelt betegek esetén a kezelés eredménytelenségéig eltelt medián időtartam nem volt becsülhető, mivel kevesebb mint a betegek felénél tapasztaltak kezelési eredménytelenséget. Az adalimumab szignifikánsan, 75%-kal csökkentette a kezelési eredménytelenség kockázatát a placebohoz képest, ahogy ezt a relatív házárd érték mutatja ($HR = 0,25$ [95%-os CI: 0,12; 0,49]).

3. ábra: A kezelés eredménytelenségéig eltelt időt bemutató Kaplan-Meier görbék gyermekkori uveitis vizsgálatban

A KEZELÉS EREDMÉNYTELENSÉGÉNEK VALÓSZÍNŰSÉGE



Kezelés
 Megjegyzés: P = Placebo (Veszélyeztetett betegek száma); A = Adalimumab (Veszélyeztetett betegek száma).

Immunogenitás

Adalimumab-ellenes antitestek képződhetnek adalimumab-kezelés során. Adalimumab-ellenes antitestek kialakulása az adalimumab clearance-ének növekedésével és hatásosságának csökkenésével jár. Az adalimumab-ellenes antitestek jelenléte és a mellékhatások előfordulása között nincs nyilvánvaló összefüggés.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez adalimumab-tartalmú referencia-készítménnyel végzett vizsgálatok eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően colitis ulcerosában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás és eloszlás

40 mg adag egyszeri subcutan beadását követően az adalimumab felszívódása és eloszlása lassú volt, a szérumban a csúskonzentrációt csak a beadást követő 5. napon érte el. Az adalimumab átlagos abszolút biohasznosulása, 40 mg adalimumab subcutan beadását követően, három

vizsgálat eredményei alapján 64% volt. 0,25 mg/kg-tól 10 mg/kg-ig terjedő adag egyszeri intravénás beadását követően a szérumban koncentráció az adaggal részarányos volt. 0,5 mg/kg-os adag (~40 mg) beadását követően, a clearance 11 és 15 ml/óra között, az eloszlási térfogat (V_{ss}) 5-6 liter között változott, és az átlagos félélettartó megközelítőleg két hét volt. Az adalimumab szinoviális folyadékban mérhető koncentrációja néhány rheumatoid arthritises beteg vizsgálata alapján, a szérumban-koncentráció 31-96%-a volt.

Felnőtt rheumatoid arthritises (RA), metotrexáttal nem kezelt betegeknek minden második héten subcutan beadott 40 mg adalimumab után az átlagos legalacsonyabb dinamikus egyensúlyi állapotban mért koncentráció megközelítőleg 5 µg/ml volt, míg metotrexáttal együtt alkalmazva ez az érték 8-9 µg/ml volt. Az adalimumab dinamikus egyensúlyi állapotban mért szérumban-koncentrációja csaknem részarányosan nőtt kéthetenként, illetve hetenként subcutan adott 20, 40 illetve 80 mg dózis adagolásával.

A minden második héten 24 mg/m² (legfeljebb maximum 40 mg) dózis subcutan alkalmazását követően a polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritises (JIA) betegeknél, akiknek életkora 4 – 17 év volt, az átlagos legalacsonyabb dinamikus egyensúlyi állapotú (a 20.-tól a 48. hétig mért értékek) szérumban adalimumab koncentráció értéke $5,6 \pm 5,6$ µg/ml (102% CV) volt, ha az adalimumabot metotrexát nélkül alkalmazták, míg $10,9 \pm 5,2$ µg/ml (47,7% CV) a kiegészítő metotrexát-kezelés esetén.

Azoknál a polyarticularis JIA-ban szenvedő betegeknél, akiknek életkora 2 - <4 volt, vagy 4 évesnél idősebbek voltak, de a testtömegük 15 kg-nál kevesebb volt, és 24 mg/m² dózissal adalimumabot kaptak, a legalacsonyabb átlagos dinamikus egyensúlyi állapotban mért adalimumab koncentráció $6,0 \pm 6,1$ µg/ml (101% CV) volt, ha az adalimumabot metotrexát nélkül alkalmazták és $7,9 \pm 5,6$ µg/ml (71,2% CV) volt metotrexáttal kombinált terápia esetén.

Azoknál a 6-17 éves, enthesitis asszociált arthritisben szenvedő betegeknél, akik 24 mg/m² (maximum 40 mg) dózissal adalimumabot kaptak subcutan minden második héten, a legalacsonyabb átlagos dinamikus egyensúlyi állapotban mért adalimumab koncentráció (a 24. héten mérve) $8,8 \pm 6,6$ µg/ml volt, ha az adalimumabot metotrexát nélkül alkalmazták és $11,8 \pm 4,3$ µg/ml volt metotrexáttal kombinált terápia esetén.

40 mg adalimumab minden második héten történő subcutan adását követően radiológiai jelekkel nem járó axialis spondyloarthritisben szenvedő felnőtteknél az átlagos ($\pm$ SD) mélyponti egyensúlyi koncentráció a 68. héten $8,0 \pm 4,6$ µg/ml volt.

Psoriasisos felnőtt betegek esetében a legalacsonyabb egyensúlyi plazma-koncentráció átlagértéke 5 µg/ml volt a minden második héten 40 mg adalimumabbal végzett monoterápia esetén.

Azoknál a krónikus plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknél, akik 0,8 mg/kg (legfeljebb 40 mg) dózissal adalimumabot kaptak subcutan minden második héten, az átlagos ($\pm$ SD), dinamikus egyensúlyi állapotban mért adalimumab koncentráció körülbelül $7,4 \pm 5,8$ µg/ml (79% CV) volt.

Crohn-betegségben szenvedő betegeknél az adalimumab 80 mg-os telítő adagja a 0. héten, majd 40 mg a 2. héten hozzávetőlegesen 5,5 µg/ml-es minimális adalimumab szérumszintet eredményez az indukció időszakában. A 0. héten 160 mg-os telítő dózist, majd a 2. héten 80 mg adalimumabot adva az adalimumab mélyponti szérumszintje kb. 12 µg/ml az indukció időszakában. Megközelítőleg 7 µg/ml egyensúlyi minimális szérumszintet mértek olyan Crohn-betegségben szenvedő betegeknél, akik minden második héten 40 mg adalimumabot kaptak fenntartó adagként.

Középsúlyos-súlyos Crohn-betegségben szenvedő gyermekkorú betegeknél az adalimumab nyílt elrendezésben alkalmazott indukciós dózisa 160/80 mg, illetve 80/40 mg volt a 0. és a 2. héten,

figyelembe véve a testtömegre meghatározott 40 kg-os határértéket. A 4. héten a betegeket 1:1 arányban standard dózissal (40/20 mg minden második héten) vagy alacsony dózissal (20/10 mg minden második héten) fenntartó kezelési csoportba randomizálták a testtömegük alapján. A 4. hétre elért átlag ($\pm$ SD) mélyponti szérumsadalimumab-koncentráció $15,7 \pm 6,6$ μ g/ml volt a 40 kg-os, vagy annál nagyobb testtömegű betegeknél (160/80 mg), míg a 40 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegeknél (80/40 mg) ez az érték $10,6 \pm 6,1$ μ g/ml volt.

Azoknál a betegeknél, akik a randomizált kezelésen maradtak, az 52. héten az átlagos ($\pm$ SD) mélyponti szérumsadalimumab-koncentráció a standard dózissal kezelt csoportjában $9,5 \pm 5,6$ μ g/ml, míg az alacsony dózissal kezelt betegeknél $3,5 \pm 2,2$ μ g/ml volt. Az átlagos mélyponti koncentráció fennmaradt azoknál a betegeknél, akik kéthetenkénti adalimumab-kezelést kaptak az 52. hétig. Azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés gyakoriságát kéthetenkéntiről heti egyszerre emelték, az átlagos ($\pm$ SD) szérumsadalimumab-koncentráció az 52. héten $15,3 \pm 11,4$ μ g/ml (40/20 mg, hetente), illetve $6,7 \pm 3,5$ μ g/ml (20/10 mg, hetente) volt.

Colitis ulcerosában szenvedő felnőtt betegeknél a 0. héten adott 160 mg-os telítő, majd a második héten adott 80 mg-os adalimumab dózist követően a szérumsadalimumab koncentrációja körülbelül 12 μ g/ml volt az indukciós periódusban. A megfigyelt átlagos steady-state mélyponti szintek körülbelül 8 μ g/ml-esek voltak azoknál a colitis ulcerosában szenvedő betegeknél, akik minden második héten 40 mg adalimumab fenntartó dózist kaptak.

Uveitisben szenvedő felnőtt betegeknél a 80 mg-os telítő adag a 0. héten, melyet minden második héten beadott 40 mg követ az 1. héttől kezdve, hozzávetőlegesen 8-10 μ g/ml átlagos egyensúlyi koncentrációt eredményezett.

Az adalimumab expozícióját gyermekeknél populációs farmakokinetikai modellezéssel és szimulációval határozták meg egyéb keresztindikációs gyermekgyógyászati betegek (gyermekkor psoriasis, juvenilis idiopathiás arthritis, gyermekkor Crohn-betegség és entéritis asszociált arthritis) farmakokinetikája alapján. Nem állnak rendelkezésre klinikai expozíciós adatok a telítő dózis 6 évnél fiatalabb gyermekeknél történő alkalmazásáról. A várható expozíció alapján metotrexát hiányában a telítő dózis a szisztémás expozíció kezdeti növekedéséhez vezethet.

A populációs farmakokinetikai és farmakokinetikai/farmakodinámás modellezés és szimuláció hasonló adalimumab-expozíciót és hatásosságot prognosztizált azoknál a betegeknél, akiket minden második héten 80 mg-mal kezeltek, és azoknál, akiket hetente 40 mg-mal kezeltek (ideértve a rheumatoid arthritisben, hidradenitis suppurativában, colitis ulcerosában, Crohn-betegségben vagy psoriasisban szenvedő felnőtt betegeket, serdülőkor HS-ben szenvedő betegeket és legalább 40 kg testtömegű, Crohn-betegségben szenvedő gyermekeket is).

Dózis-hatás összefüggés gyermekgyógyászati betegeknél

JIA-ban (pJIA és ERA) szenvedő betegeknél végzett klinikai vizsgálati adatok alapján állapították meg a dózis-hatás összefüggést a plazmakoncentrációk és a Pédiátriai ACR 50 válasz között. Az adalimumab látszólagos plazmakoncentrációja, ami a Pédiátriai ACR 50 válasz maximális valószínűsége felének eléréséhez szükséges, (EC50) 3 μ g/ml (95% CI: 1-6 μ g/ml) volt.

Az adalimumab koncentrációja és hatásossága közötti dózis-hatás összefüggést a súlyos, krónikus plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknél a PASI 75 és a PGA tiszta vagy minimális értékre vonatkozóan állapították meg. A PASI 75 és PGA tiszta vagy minimális érték emelkedett a növekvő adalimumab-koncentrációkkal, mindkettő hasonló látszólagos EC50 értékkel, ami hozzávetőlegesen 4,5 μ g/ml (95% CI: 0,4-47,6 illetve 1,9-10,5) volt.

Elimináció

Több mint 1300 RA betegen végzett populációs farmakokinetikai vizsgálatokból származó adatok alapján derült ki, hogy a testsúly növekedésével nő az adalimumab-clearance. A testsúlykülönbség korrekciója után úgy látszik, a nemnek és az életkornak minimális hatása van az adalimumab clearance-ére. A szérumban mérhető, adalimumab-ellenes antitestekhez (AAA) nem kötődő szabad adalimumab koncentráció alacsonyabbnak bizonyult olyan betegek esetében, akiknél mérhető volt az AAA szintje.

Máj- vagy vesekárosodás

Az adalimumabot nem vizsgálták máj- vagy vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Egyszeri és ismételt dózisu toxicitási- és genotoxicitási nem klinikai vizsgálatok nem igazoltak különleges veszélyt az emberre.

Majmokon folytattak vizsgálatot a gyógyszernek az embrionális - magzati fejlődésre, illetve a perinatalis fejlődésre gyakorolt hatásának felmérésére, aminek során 0,30 mg/kg illetve 100 mg/kg dózisu adalimumabot adtak majmoknak (csoportonként 9-17 majom), a magzati károsodás minden jele nélkül. Sem karcinogenitási vizsgálatok, sem standard fertilitás és postnatalis toxicitási vizsgálatok nem történtek megfelelő antitest modell hiányában, mivel az adalimumab a rágszáló TNF-fel alacsony keresztreakciót mutat, és ellene a rágszálóknak neutralizáló antitestek képződnek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát
Dinátrium-foszfát-dihidrát
Mannit
Nátrium-klorid
Citromsav-monohidrát
Nátrium-citrát
Poliszorbát 80
Nátrium-hidroxid (a pH beállításához)
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendő vagy az előretöltött injekciós toll az eredeti dobozban tárolandó.

Az előretöltött fecskendő vagy előretöltött injekciós toll legfeljebb 25°C-on, maximum 14 napig tárolható. Az előre töltött fecskendőt vagy előretöltött injekciós tollat fénytől védeni kell, és meg kell semmisíteni, amennyiben a 14 napos időtartam alatt nem használták fel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Kromeya 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

0,8 ml oldat előretöltött (I. típusú üveg) fecskendőben 29G-s vékony falú, ½” hosszú tű latex-mentes tűsapkával, gumidugattyúval (szintetikus gumi), kiszélesített ujjtámasszal és passzív tűvédővel.

Kiszerelések:

- 2 előretöltött fecskendő, 2 alkoholos törlővel
- 6 előretöltött fecskendő, 6 alkoholos törlővel

Kromeya 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

0,8 ml oldat előretöltött Physioject™ tollban, ami előretöltött (I. típusú üveg) fecskendőt tartalmaz 29G-s vékony falú, ½” hosszú tű latex-mentes tűsapkával, gumidugattyúval (szintetikus gumi). A toll egy egyszer használatos, eldobható, kézi, mechanikus injekciós eszköz.

Kiszerelések:

- 2 előretöltött injekciós toll, 2 alkoholos törlővel
- 6 előretöltött injekciós toll, 6 alkoholos törlővel

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Kromeya 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

EU/1/19/1357/002

EU/1/19/1357/004

Kromeya 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

EU/1/19/1357/003

EU/1/19/1357/005

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

2019. április 2.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

- ▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kromeya 40 mg/0,8 ml oldatos injekció gyermekgyógyászati alkalmazásra

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

40 mg adalimumab 0,8 ml-es injekciós üvegenként.

Az adalimumab egy rekombináns humán monoklonális antitest, melyet kínai hörcsög petefészek sejtekben állítanak elő.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció).

Tiszta, színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Juvenilis idiopathiás arthritis

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis

A Kromeya metotrexáttal kombinálva az aktív polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis kezelésére javallott 2 éves kortól olyan betegeknél, akik nem reagáltak megfelelően egy vagy több, betegségmódosító antireumatikus szerre (disease-modifying antirheumatic drug, DMARDS). A Kromeya monoterápiában is adható metotrexát-intolerancia esetén, vagy ha a további metotrexát-kezelés nem megfelelő (a monoterápiában mutatott hatásossággal kapcsolatban lásd az 5.1 pontot). Az adalimumab alkalmazását 2 évesnél fiatalabb betegek esetén nem vizsgálták.

Enthesitis asszociált arthritis

A Kromeya az aktív, enthesitis asszociált arthritis kezelésére javallott 6 éves kortól olyan betegeknél, akik a hagyományos kezelésre nem reagáltak megfelelően vagy azt nem tolerálták (lásd 5.1 pont).

Gyermekekori plakkos psoriasis

A Kromeya súlyos, krónikus plakkos psoriasis kezelésére javallott olyan 4 év feletti gyermekeknél és serdülőknél, akik nem megfelelően reagáltak vagy alkalmatlannak bizonyultak a helyi kezelésre és fényterápiákra.

Gyermekekori Crohn-betegség

A Kromeya a közép súlyos-súlyos aktív Crohn-betegség kezelésére javallott olyan gyermekeknél (6 éves kortól), akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos kezelésre, beleértve a primer étrendi kezelést, és egy kortikoszteroidot, és/vagy egy immunmodulánst, vagy akik nem tolerálták ezeket a szereket, illetve akiknél ezek a kezelések kontraindikáltak.

Gyermekekori uveitis

A Kromeya a krónikus, nem fertőzőes eredetű anterior uveitis kezelésére javallott olyan 2 évesnél idősebb gyermekeknél, akik nem megfelelően reagáltak a hagyományos kezelésre vagy nem tolerálták azt, illetve akiknél a hagyományos kezelés nem alkalmazható.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Kromeya-val történő kezelést csak olyan szakorvos kezdhet el, illetve folytathat, aki jártas azoknak a betegségeknek a diagnosztikájában és kezelésében, amikre a Kromeya javallott. Javasolt, hogy a szemészek a Kromeya-kezelés megkezdése előtt konzultáljanak a megfelelő szakorvossal (lásd 4.4 pont). A Kromeya-val kezelt betegek egy Betegemlékztető Kártyát kapnak.

A helyes injekciós technika elsajátítása után a betegek akár önmaguknak is beadhatják a Kromeya-t, ha a kezelőorvos úgy ítéli meg, szükség szerinti orvosi ellenőrzés mellett.

A Kromeya-kezelés ideje alatt optimalizálni kell a más szerekkel (pl. kortikoszteroidok és/vagy immunmodulánsok) végzett egyidejű terápiákat.

Adagolás

Gyermekek és serdülők

Juvenilis idiopathiás arthritis

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis 2 éves kortól

A Kromeya ajánlott adagja polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő, 2 éves kor feletti betegeknél a testtömegtől függ (1. táblázat). A Kromeya-t minden második héten subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

1. táblázat: A Kromeya dózisa polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő betegeknél

A beteg testtömege	Adagolási rend
10 kg - < 30 kg	20 mg minden második héten
≥ 30 kg	40 mg minden második héten

A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a klinikai válasz rendszerint 12 hetes kezelési időn belül kialakul. A kezelés folytatását alaposan meg kell fontolni, ha a beteg ezen időszak alatt nem reagál a kezelésre.

A Kromeya-nak 2 évesnél fiatalabb betegeknél ebben az indikációban nincs releváns alkalmazása.

A Kromeya más hatáserősségben és/vagy kiszerezésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Enthesitis asszociált arthritis

A Kromeya ajánlott adagja enthesitis asszociált arthritisben szenvedő, 6 éves kor feletti betegeknek a testtömegtől függ (2. táblázat). A Kromeya-t minden második héten subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

2. táblázat: A Kromeya dózisa enthesitis asszociált arthritisben szenvedő betegeknek

A beteg testtömege	Adagolási rend
15 kg - < 30 kg	20 mg minden második héten
≥ 30 kg	40 mg minden második héten

Az adalimumabot nem vizsgálták 6 évesnél fiatalabb, enthesitis asszociált arthritisben szenvedő betegeknek.

A Kromeya más hatáserősségben és/vagy kiszerezésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Gyermekekori plakkos psoriasis

A Kromeya ajánlott adagja gyermekekori plakkos psoriasisban szenvedő, 4-17 éves betegeknek a testtömegtől függ (3. táblázat). A Kromeya-t subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

3. táblázat: A Kromeya dózisa plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknek

A beteg testtömege	Adagolási rend
15 kg - < 30 kg	A kezdő dózis 20 mg, amelyet minden második héten adott 20 mg követ a kezdő dózis utáni első héttől kezdve
≥ 30 kg	A kezdő dózis 40 mg, amelyet minden második héten adott 40 mg követ a kezdő dózis utáni első héttől kezdve

A kezelés folytatását a 16. hét után gondosan mérlegelni kell, ha a beteg nem reagál ennyi idő alatt.

Amennyiben a Kromeya-kezelés újrakezdése javasolt, a fenti útmutatást kell követni a dózissra és az adagolás időtartamára vonatkozóan.

Az adalimumab biztonságosságát plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknek átlagosan 13 hónapig vizsgálták.

Az adalimumabnak 4 évesnél fiatalabb gyermekeknek ebben az indikációban nincs releváns alkalmazása.

A Kromeya más hatáserősségben és/vagy kiszerezésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Gyermekekori Crohn-betegség

A Kromeya ajánlott adagja Crohn-betegségben szenvedő 6-17 éves betegeknek a testtömegtől függ (4. táblázat). A Kromeya-t subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

4. táblázat: A Kromeya dózisa Crohn-betegségben szenvedő gyermekeknek

A beteg testtömege	Indukciós dózis	Fenntartó dózis a 4. héttől kezdve
< 40 kg	40 mg a 0. héten és 20 mg a 2. héten. Amennyiben gyorsabb terápiás válaszra van szükség, figyelembe véve, hogy a nagyobb indukciós dózis adásakor a nemkívánatos események kockázata is nagyobb, úgy a következő adagolás alkalmazható: 80 mg a 0. héten és 40 mg a 2. héten	20 mg minden második héten
≥ 40 kg	80 mg a 0. héten és 40 mg a 2. héten Amennyiben gyorsabb terápiás válaszra van szükség, figyelembe véve, hogy a nagyobb indukciós dózis adásakor a nemkívánatos események kockázata is nagyobb, úgy a következő adagolás alkalmazható: 160 mg a 0. héten és 80 mg a 2. héten	40 mg minden második héten

A nem megfelelően reagáló betegeknél előnyös lehet az adag növelése:

- < 40 kg: 20 mg minden héten
- ≥ 40 kg: 40 mg minden héten vagy 80 mg minden második héten

A kezelés folytatását alaposan meg kell fontolni azoknál a betegeknél, akik a 12. hétig nem reagálnak a kezelésre.

Az adalimumabnak 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél ebben az indikációban nincs releváns alkalmazása.

A Kromeya más hatáserősségben és/vagy kiszerelésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Gyermeckori uveitis

A Kromeya ajánlott adagja uveitisben szenvedő, 2 évesnél idősebb gyermekeknél a testtömegtől függ (5. táblázat). A Kromeya-t subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

Gyermeckori uveitisben nincs tapasztalat az egyidejű metotrexát-kezelés nélküli adalimumab-kezeléssel.

5. táblázat: A Kromeya dózisa uveitisben szenvedő gyermekeknél

A beteg testtömege	Adagolási rend
< 30 kg	20 mg minden második héten metotrexáttal kombinálva
≥ 30 kg	40 mg minden második héten metotrexáttal kombinálva

A Kromeya-kezelés megkezdésekor egy 40 mg-os telítő dózis adható a 30 kg alatti betegeknél, vagy egy 80 mg-os telítő dózis adható a legalább 30 kg-os betegeknél egy héttel a fenntartó kezelés megkezdése előtt. Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok az adalimumab telítő adagjának 6 évnél fiatalabb gyermekek esetén történő alkalmazásáról (lásd 5.2 pont).

A Kromeya-nak 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél ebben az indikációban nincs releváns alkalmazása.

Javasolt a folyamatos, hosszú távú kezelés előnyét és kockázatát évente értékelni (lásd 5.1 pont).

A Kromeya más hatáserősségben és/vagy kiszerezésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Károsodott vese- és/vagy májműködés

Az adalimumab alkalmazását ezekben a betegcsoportban nem vizsgálták. Az adagolásra vonatkozó javaslat nem adható.

Az alkalmazás módja

A Kromeya-t subcutan injekcióban kell beadni. Az alkalmazásra vonatkozó teljes körű utasítás a betegájékoztatóban található.

A Kromeya más hatáserősségekben és kiszerezésekben is rendelkezésre áll.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Aktív tuberculosis vagy más súlyos fertőzés, mint szepszis vagy opportunist fertőzések (lásd 4.4 pont).

Középsúlyos, súlyos szívelégtelenség (NYHA III/IV) (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomon követhetőség

A biológiai gyógyszerek nyomon követhetőségének javítása érdekében a gyógyszer nevét és gyártási számát egyértelműen fel kell jegyezni.

Fertőzések

A TNF-antagonistákat kapó betegek fogékonyabbak a súlyos fertőzésekre. A károsodott légzésfunkció növeli a fertőzések kialakulásának kockázatát. Ezért a Kromeya-val való kezelés előtt, alatt és után a betegeknél gondosan figyelni kell a fertőzéseket, beleértve a tuberculosis is. Tekintettel arra, hogy az adalimumab teljes eliminációja akár négy hónap is lehet, a megfigyelés ezen idő alatt is szükséges.

A Kromeya-val történő kezelés nem kezdhető aktív fertőzésben szenvedő betegek esetében, beleértve a krónikus és lokális fertőzéseket is, amíg a fertőzés nem gyógyul meg. A tuberculosis által veszélyeztetett betegeknél és azoknál a betegeknél, akik olyan területekre utaztak, ahol nagy a tuberculosis vagy az endemiás mycosisok, mint például a histoplasmosis, coccidioidomycosis vagy blastomycosis kockázata, a Kromeya-kezelés kockázatát és előnyét a kezelés megkezdése előtt mérlegelni kell (lásd *Egyéb opportunist fertőzések*).

Szoros megfigyelés alatt kell tartani azokat a betegeket, akiknél a Kromeya-kezelés során alakul ki új fertőzés, és teljes diagnosztikus kivizsgáláson kell átesniük. A Kromeya-kezelést meg kell szakítani, amikor új, súlyos fertőzés vagy szepszis alakul ki, és megfelelő antimikrobiális és gombaellenes kezelést kell kezdeni, amíg a fertőzés meg nem gyógyul. Az orvosnak különös gonddal kell döntenie a Kromeya alkalmazásáról olyan betegek esetében, akiknek az anamnézisében visszatérő, gyakori fertőzések illetve fertőzésekre való hajlamosító tényező szerepel, az immunszuppresszív szerek egyidejű alkalmazását is beleértve.

Súlyos fertőzések

Adalimumabbal kezelt betegeknél leírtak súlyos fertőzéseket, beleértve bakteriális, mycobacterialis, invazív gomba-, parazita- és vírusfertőzés, vagy egyéb opportunist fertőzés, például listeriosis, legionellosis és pneumocystis által okozott szepszist is.

A klinikai vizsgálatokban észlelt további súlyos fertőzések a pneumonia, pyelonephritis, szeptikus arthritis, és septicaemia. A fertőzésekkel kapcsolatban hospitalizációról vagy fatális kimenetelről is beszámoltak.

Tuberculosis

Adalimumabbal kezelt betegeknél tuberculosisról számoltak be, beleértve a reaktivációt és új tuberculosis kialakulását is. A jelentések pulmonalis és extrapulmonalis (azaz disszeminált) eseteket tartalmaztak.

A Kromea-val való kezelés megkezdése előtt minden beteget meg kell vizsgálni aktív és inaktív („látens”) tuberculosis irányában. A felmérés során részletesen értékelni kell a beteg tuberculosisal kapcsolatos kórtörténetét, hogy a beteg kapcsolatba került-e aktív tuberculosisban szenvedő beteggel, valamint a múltban vagy jelenleg immunszuppresszív kezelés alatt áll-e. Minden beteg esetében a megfelelő szűrő vizsgálatok (tuberkulin bőrpróba és mellkasröntgen) elvégzése szükséges (a helyi irányelveknek megfelelően). A szűrővizsgálatok elvégzésének tényét és azok eredményét javasolt feltüntetni a Betegemlékeztető Kártyán. A kezelést indikáló orvosnak számolnia kell az ál-negatív tuberculin bőrpróba lehetőségével is, különösen a súlyos állapotú, illetve az immundeficiens betegek esetében.

Aktív tuberculosis diagnózisa esetén a Kromea-kezelést nem szabad elkezdni (lásd 4.3 pont).

Az alábbiakban felsorolt összes esetben nagyon gondosan kell mérlegelni a kezelés kockázat/haszon arányát.

Látens tuberculosis gyanúja esetén egy, a tuberculosis kezelésében jártas orvossal kell konzultálni.

Ha látens tuberculosisot diagnosztizálnak, a helyi ajánlásokkal összhangban lévő, antituberkulotikus profilaktikus kezelést el kell kezdeni a Kromea alkalmazásának megkezdése előtt.

Kromea-kezelés megkezdése előtt az antituberkulotikus profilaktikus kezelést fontolóra kell venni azoknál a betegeknél, akik a tuberculosis több vagy jelentős kockázati tényezőjével rendelkeznek, bár a tuberculosis tesztjük negatív, valamint akiknek az anamnézisében látens vagy aktív tuberculosis szerepel, de annak megfelelő kezelése nem igazolható.

A profilaktikus antituberkulotikus kezelés ellenére előfordultak tuberculosis reaktiválódásának esetei adalimumabbal kezelt betegeknél. Egyes betegeknél, akiket korábban sikeresen kezeltek aktív tuberculosis ellen, az adalimumab-kezelés alatt ismét tuberculosis alakult ki.

A betegeket tájékoztatni kell, hogy a Kromea-kezelés alatt vagy után a tuberculosisra jellemző tünetek (pl. tartós köhögés, fogyás, kisebb fokú láz, fáradékonyság) fellépése esetén forduljanak orvoshoz.

Egyéb opportunist fertőzések:

Adalimumab-kezelést kapó betegeknél opportunist fertőzéseket, köztük invazív gombafertőzéseket észleltek. Ezek a fertőzések a TNF-antagonistákat kapó betegeknél nem

kerültek következetesen felismerésre, és ez a megfelelő kezelés késlekedését eredményezte, ami néha halálos kimenetelhez vezetett.

Azoknál a betegeknél, akiknél olyan panaszok és tünetek alakulnak ki, mint például a láz, rossz közérzet, fogyás, verejtékezés, köhögés, dyspnoe és/vagy pulmonalis infiltrátumok illetve sokkal vagy anélkül jelentkező egyéb súlyos, szisztémás betegségek, invazív gombafertőzésre kell gyanakodni, és a Kromea adását azonnal abba kell hagyni. Ezeknél a betegeknél a diagnózis felállítását és az empirikus gombaellenes kezelés megkezdését olyan szakemberrel történő konzultációt követően kell elvégezni, aki jártas az invazív gombafertőzések kezelésében.

Hepatitis B reaktiválódása

Krónikus vírushordozó betegeknél (azaz felszíni antigén pozitivitás esetén) a hepatitis B reaktiválódása fordult elő TNF-antagonistát (köztük Kromea-t) kapó betegeknél. Néhány esetben ez halálhoz vezetett. A Kromea-kezelés elkezdése előtt a betegeket HBV fertőzés irányában vizsgálni kell. Hepatitis B fertőzésre pozitív betegeknél konzultálni kell a hepatitis B kezelésében jártas orvossal.

HBV hordozóknál a Kromea-kezelés szükségessége esetén a kezelés ideje alatt, illetve a befejezést követő néhány hónapon keresztül gondosan figyelni kell az aktív HBV fertőzésre utaló panaszokat és tüneteket. A HBV hordozóknak TNF-antagonista kezelés kapcsán a HBV reaktiválódásának megelőzése céljából antivirális szerrel végzett kezelésére vonatkozóan nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok. HBV reaktiválódása esetén a Kromea adását abba kell hagyni, és hatékony antivirális kezelést, valamint megfelelő szupportív kezelést kell kezdeni.

Neurológiai események

A TNF-antagonistákat, és köztük az adalimumabot, ritkán kapcsolatba hozták központi idegrendszeri demyelinizációs betegség (közte a sclerosis multiplex és opticus neuritis) és perifériás demyelinizációs betegség (közte a Guillan-Barré szindróma) klinikai tüneteinek és/vagy radiológiai jeleinek új megjelenésével vagy kiújulásával. A gyógyszert felíró orvosnak különös gondot kell eljárnia olyan esetekben, amikor Kromea-kezelés lehetősége felmerül régi vagy friss központi idegrendszeri vagy perifériás demyelinizációs betegségben szenvedő betegeknél; ezen betegségek bármelyikének kialakulása esetén mérlegelni kell venni a Kromea adásának felfüggesztését. Ismert az összefüggés az intermedier uveitis és a központi idegrendszeri demyelinizációs betegség között. A nem fertőzőes eredetű, intermedier uveitisben szenvedő betegeknél neurológiai vizsgálatot kell végezni a Kromea-kezelés megkezdése előtt és a kezelés ideje alatt rendszeresen, a már meglévő vagy kialakuló központi idegrendszeri demyelinizációs betegség értékelésére.

Allergiás reakciók

A klinikai vizsgálatok során az adalimumab alkalmazásával összefüggő súlyos allergiás reakciók ritkán fordultak elő. Az adalimumabbal kapcsolatos nem súlyos allergiás reakciók nem gyakran fordultak elő a klinikai vizsgálatok során. Adalimumab alkalmazását követően jelentettek súlyos allergiás reakciót, beleértve az anafilaxiát. Anafilaxiás vagy más súlyos allergiás reakció előfordulása esetén a Kromea adását azonnal abba kell hagyni, és a megfelelő kezelést kell elkezdeni.

Immunszuppresszió

Rheumatoid arthritisben szenvedő, adalimumabbal kezelt 64 beteg vizsgálata során nem tapasztalták a késői típusú hyperszenzitivitási reakciók, az immunglobulin szintek csökkenését, illetve nem észleltek változást az effektor-T-, B- és NK-sejtek, monocyták/macrophagok és neutrophilek számában.

Malignus és lymphoproliferatív betegségek

A TNF-antagonistákkal végzett klinikai vizsgálatok kontrollos részeiben a TNF-antagonistát kapott betegek körében nagyobb számban észleltek malignomákat, beleértve a limfómát, mint a kontroll-csoport betegeinél. Ez azonban ritkán fordult elő. A forgalomba hozatalt követően TNF-antagonistával kezelt betegek körében leukémia eseteket jelentettek. A tartósan fennálló, jelentős aktivitású gyulladásos betegségben szenvedő rheumatoid arthritises betegeknél nagyobb a limfóma és leukémia háttérkockázata és ez nehezíti a tényleges kockázat megítélését. Jelenlegi ismereteink szerint a TNF-antagonistákkal kezelt betegeknél a limfóma, leukémia vagy más malignus betegségek kialakulásának lehetséges kockázata nem zárható ki.

A forgalomba hozatalt követő megfigyelés során a TNF-antagonistákkal, köztük adalimumabbal kezelt, a kezelés megkezdésekor a 18 éves életkort be nem töltött gyermekeknél, serdülőknél és fiatal felnőtteknél (22 éves korig) néhány esetben fatális kimenetelű malignus betegségek kialakulásáról számoltak be. Az esetek mintegy fele limfóma volt. A többi eset sokféle különböző malignitás volt, köztük általában immunszuppresszióhoz társuló ritka malignitások is. A TNF-antagonistákkal kezelt gyermekeknél és serdülőknél a malignus betegségek kialakulásának kockázata nem zárható ki.

Adalimumabbal kezelt betegeknél a forgalomba hozatalt követően ritkán hepatosplenikus T-sejtes limfóma eseteket észleltek. A T-sejtes limfóma e ritkán előforduló típusa nagyon agresszív lefolyású és rendszerint halálos kimenetelű. Az adalimumab-kezelés során észlelt hepatosplenikus T-sejtes limfóma esetek némelyike olyan fiatal felnőtt betegeknél fordult elő, akiket gyulladásos bélbetegség miatt egyidejűleg azatioprinrel vagy 6-merkaptopurinnal kezelték. Az azatioprin vagy a 6-merkaptopurin adalimumabbal történő egyidejű adásának lehetséges kockázatát alaposan mérlegelni kell. A hepatosplenikus T-sejtes limfóma kialakulásának kockázata nem zárható ki a Kromea-val kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont).

Ezidáig nem végeztek vizsgálatokat olyan betegek bevonásával, akiknek kórtörténetében malignus betegség szerepelt, vagy akiknél az adalimumab-kezelést a malignus betegség kialakulását követően is folytatták. Ezért ezen betegek Kromea-kezelésbe való bevonásának mérlegelésekor fokozott elővigyázatosság szükséges (lásd 4.8 pont).

Minden betegnél, de főként azoknál, akiknek az anamnézisében extenzív immunszuppresszív kezelés szerepel, illetve olyan psoriasisos betegeknél, akik PUVA-kezelést kaptak, a Kromea-kezelés kezdete előtt és az alatt vizsgálni kell a nem melanomás bőrrák előfordulását. Melanoma és Merkel-sejtes carcinoma előfordulásáról is beszámoltak TNF-antagonistával kezelt betegeknél, beleértve az adalimumabot (lásd 4.8 pont).

Egy másik TNF-antagonista, az infliximab hatásait közép-súlyos-súlyos idült obstruktív tüdőbetegségben (COPD) értékelték egy feltáró klinikai vizsgálattal. Az infliximabbal kezelt betegeknél több rosszindulatú (javarészt tüdő-, fej-, vagy nyaki) daganatot észleltek, mint a kontroll-csoportban. A kórelőzmény alapján mindegyik beteg erős dohányos volt. Ennélfogva, COPD-ben szenvedő, valamint az erős dohányzás miatt rosszindulatú daganat kialakulása szempontjából fokozottan veszélyeztetett betegeken körültekintően kell alkalmazni a TNF-antagonistákat.

A rendelkezésre álló adatok alapján nem ismert, hogy az adalimumab-kezelés befolyásolja-e a dysplasia vagy a vastagbélrák kialakulásának kockázatát. A kezelés megkezdése előtt és a betegség teljes lefolyása alatt azokat a colitis ulcerosában szenvedő betegeket, akiknél dysplasia vagy vastagbélrák kialakulásának fokozott kockázata áll fenn (pl. hosszan fennálló colitis ulcerosában vagy primer sclerotizáló cholangitisben szenvedő betegeknél) vagy akiknek az anamnézisében dysplasia vagy vastagbélrák szerepel, rendszeresen szűrni kell dysplasia irányában. A szűrővizsgálat során kolonoszkópiát és szövettani mintavételt is kell végezni a helyi ajánlásoknak megfelelően.

Hematológiai reakciók

TNF-antagonista szerek használata kapcsán ritkán pancytopeniáról számoltak be, beleértve az aplasticus anaemiát is. Az adalimumab kapcsán hematológiai mellékhatásokról, köztük klinikailag jelentős cytopeniáról (pl. thrombocytopenia, leukopenia) számoltak be. Minden betegnek azt kell javasolni, hogy azonnali forduljon orvoshoz, ha Kromea-kezelés alatt a vérképváltozásra utaló panaszok és tünetek jelentkeznek (pl. tartós láz, véraláfutások, vérzés, sápadtság). A Kromea-kezelés megszakítását mérlegelni kell, ha a betegnél igazolt, jelentős hematológiai eltérések vannak.

Védőoltások

Egy vizsgálat 226 rheumatoid arthritises, adalimumabbal vagy placebóval kezelt résztvevőjénél hasonló antitest-választ figyeltek meg a *Pneumococcus* 23 szerotípusát tartalmazó standard oltóanyaggal, valamint a trivalentis influenza vírus vakcinával szemben. Nincs adat arról, hogy adalimumabbal kezelt betegek élő kórokozót tartalmazó vakcinával végzett védőoltása esetén bekövetkezhet a fertőzés másodlagos transzmissziója.

Ha lehetséges, a gyermekkorú betegeknél az adalimumab-kezelés megkezdése előtt ajánlott a hatályos védőoltási irányelveknek megfelelő minden védőoltás beadása.

Az adalimumabbal kezelt betegeknek – élő kórokozót tartalmazó vakcinák kivételével – adható egyidejűleg védőoltás. Az anya terhesség alatti utolsó adalimumab injekciójától számított 5 hónapig nem javasolt az olyan csecsemők élő kórokozót tartalmazó vakcinával (pl. BCG vakcinával) való oltása, akik *in utero* adalimumab hatásának voltak kitéve.

Pangásos szívelégtelenség

Egy másik TNF-antagonistával végzett klinikai vizsgálat során a pangásos szívelégtelenség súlyosbodását illetve a pangásos szívelégtelenséggel összefüggésben levő halálesetek számának növekedését tapasztalták. A pangásos szívelégtelenség súlyosbodásáról szintén beszámoltak adalimumabbal kezelt betegeknél. A Kromea-t csak fokozott óvatossággal szabad használni enyhe szívelégtelenségben (NYHA I/II stádium) szenvedők kezelésére. A Kromea ellenjavallt a közép-súlyos és súlyos szívelégtelenségben (lásd 4.3 pont). A Kromea-kezelést fel kell függeszteni minden olyan beteg esetében, akinél a pangásos szívelégtelenség rosszabbodása, illetve új tünet megjelenése tapasztalható.

Autoimmun folyamatok

A Kromea-val való kezelés során auto-antitestek képződése előfordulhat. A Kromea hosszú távú hatása az autoimmun betegségek kialakulására nem ismert. Ha a Kromea alkalmazása után lupusz-szerű szindrómára utaló tünetek jelentkeznek, továbbá kettős szálú DNS elleni antitestek jelennek meg, akkor nem szabad folytatni a Kromea adását (lásd 4.8 pont).

Biológiai betegségmódosító antireumatikus gyógyszerek (DMARD-ok) vagy TNF-antagonisták együttdadása

Klinikai vizsgálatokban súlyos fertőzéseket tapasztaltak előnyösebb klinikai hatás nélkül anakinra és egy másik TNF-antagonista, az etanercept együttes adásakor, amennyiben a kombinált kezelés hatását az önmagában adagolt etanercept hatásával hasonlították össze. Az etanercept és anakinra kombinációs kezelésnél észlelt mellékhatások természete miatt hasonló toxicitás várható az anakinra és más TNF-antagonista kombinációnál is. Ezért az adalimumab és anakinra kombináció adása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Az adalimumab és egyéb biológiai betegségmódosító antireumatikus gyógyszerek (pl. anakinra és abatacept) vagy egyéb TNF-antagonisták egyidejű alkalmazása nem javasolt a fertőzések –

köztük súlyos fertőzések – lehetséges fokozott kockázata és egyéb potenciális gyógyszerkölcsönhatások miatt. (lásd 4.5 pont).

Műtét

Adalimumabbal kezelt betegeknél végzett sebészeti beavatkozásokra vonatkozó biztonságossági tapasztalatok korlátozottak. Az adalimumab hosszú felezési idejét a műtéti beavatkozás tervezése során figyelembe kell venni. Kromeya-kezelés alatt műtéti beavatkozást igénylő beteget infekció tekintetében szorosan monitorizálni kell, és megfelelő módon kell ellátni. Az adalimumabbal kezelt arthroplastikán áteső betegekkel szerzett biztonságossági tapasztalatok korlátozottak.

Vékonybél-elzáródás

A Crohn-betegség kezelésének hatástalansága műtéti kezelést igénylő, heges szűkület jelenlétére utalhat. A rendelkezésre álló adatok alapján az adalimumab nem okoz stricturát, és a már kialakult stricturát nem rontja.

Idősek

Az adalimumabbal kezelt, 65 éves kor feletti betegeknél a súlyos fertőzések gyakorisága magasabb volt (3,7%), mint a 65 évesnél fiatalabbaknál (1,5%). Némelyiküknek ez végzetes volt. Idősek kezelésakor különös figyelmet kell fordítani a fertőzés veszélyére.

Gyermekek és serdülők

Lásd feljebb a Védőoltások részben.

Ismert hatású segédanyag(ok)

A gyógyszerkészítmény kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz egy 0,8 ml-es adagban, tehát lényegében nátrium-mentes.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Az adalimumabot vizsgálták monoterápiában, illetve metotrexáttal együtt adva rheumatoid arthritisben, polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben, valamint arthritis psoriaticában szenvedő betegek körében is. Ha az adalimumabot kombinációban adták metotrexáttal, az antitestképződés alacsonyabb volt, mint monoterápiában. Az adalimumab metotrexát nélküli alkalmazása fokozott antitestképződést, továbbá az adalimumab-clearance fokozódását és a hatásosság csökkenését eredményezte (lásd 5.1 pont).

A Kromeya és az anakinra kombinált alkalmazása nem ajánlott (lásd a 4.4 pont „Biológiai betegségmódosító antireumatikus gyógyszerek (DMARD-ok) vagy TNF-antagonisták együttdadása” c. fejezetet).

A Kromeya és az abatacept kombinált alkalmazása nem ajánlott (lásd a 4.4 pont „Biológiai betegségmódosító antireumatikus gyógyszerek (DMARD-ok) vagy TNF-antagonisták együttdadása” c. fejezetét).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korú nők

Fogamzóképes korú nőknek fontolóra kell venniük egy megfelelő fogamzásgátlás alkalmazását, és az alkalmazás folytatását az utolsó Kromeya-kezelés után legalább öt hónapon keresztül.

Terhesség

Nagy számú (körülbelül 2100), adalimumab-expozíciónak kitett, ismert kimenetelű, élve születéssel végződő terhesség prospektív módon gyűjtött adatai – beleértve több mint 1500 esetet, mikor az első trimeszterben alkalmazták az adalimumabot – nem igazolták a rendellenességek arányának növekedését az újszülötteknél.

Egy prospektív kohorsz regiszterben 257, rheumatoid arthritisben (RA) vagy Crohn-betegségben (CD) szenvedő, a terhességük legalább első trimeszterében adalimumabbal kezelt nőt és 120, RA-ban vagy Crohn-betegségben szenvedő, adalimumabbal nem kezelt nőt vizsgáltak. Az elsődleges végpont a major születési rendellenesség születéskori prevalenciája volt. Azoknak a terhességeknek az aránya, amelyből legalább egy, major fejlődési rendellenességgel, élő csecsemő született, 6/69 (8,7%) volt az adalimumab-kezelésben részesült RA-s nőknél, és 5/74 (6,8%) volt a nem kezelt RA-s nőknél (nem korrigált OR: 1,31; 95% CI: 0,38-4,52), továbbá 16/152 (10,5%) volt az adalimumab-kezelésben részesült Crohn-beteg nőknél, és 3/32 (9,4%) volt a nem kezelt Crohn-beteg nőknél (nem korrigált OR: 1,14; 95% CI: 0,31-4,16). A korrigált OR (a kiindulási különbségeket tekintetbe véve) 1,10 volt (95% CI: 0,45-2,73) együttesen RA-ban és Crohn-betegségben. Nem volt határozott különbség az adalimumabbal kezelt és nem kezelt nők esetében a másodlagos végpontokban, amelyek a spontán abortusz, a minor születési rendellenességek, a koraszülés, a kis születési súly és a súlyos vagy opportunista fertőzések voltak, és nem jelentettek halvaszületést vagy rosszindulatú daganat kialakulást sem. Az adatok értelmezésére hatással lehetnek a regiszter módszertani korlátai beleértve a kis mintaszámot és a nem randomizált elrendezést.

Majmokon végzett fejlődés toxicitási vizsgálat során anyai, illetve embryotoxicitásra vagy teratogenitásra utaló eltérést nem észleltek. Az adalimumab postnatalis toxicitást okozó hatására vonatkozó preklinikai adatok nem állnak rendelkezésre (lásd 5.3 pont).

A TNF-alfa gátlást okozó hatása miatt, a terhesség alatt adott adalimumab befolyásolhatja az újszülött normális immunreakcióit. Az adalimumab csak akkor alkalmazható terhesség alatt, ha egyértelműen szükséges.

A terhesség alatt adalimumabbal kezelt nőknél az adalimumab a placentán átjutva bekerülhet a csecsemő szérumába. Emiatt ezeknél a csecsemőknél fokozott a fertőzések kialakulásának a kockázata. Az intrauterin adalimumab-expozíciónak kitett csecsemőknél az anya által a terhesség alatt kapott utolsó adalimumab injekció után 5 hónapig nem ajánlott az élő kórokozót tartalmazó védőoltás (pl. BCG oltás) adása.

Szoptatás

A szakirodalomban közzétett korlátozott mennyiségű információ alapján az adalimumab nagyon kis koncentrációban kiválasztódik az anyatejbe, az anyai szérumszint 0,1-1%-a mutatható ki az anyatejben. Szájon át adva az immunglobulin G fehérjék a vékonybélben proteolízisen mennek keresztül, és a biohasznosulásuk csekély. Nem várhatóak a szoptatott újszülöttekre/csecsemőkre gyakorolt hatások. Következésképpen a Kromea alkalmazható szoptatás alatt.

Termékenység

Nem áll rendelkezésre preklinikai adat az adalimumab termékenységre gyakorolt hatásával kapcsolatban.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Kromea csekély mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez

szükséges képességeket. A Kromea alkalmazását követően vertigo és látásromlás fordulhat elő (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A hidradenitis suppurativa-ban szenvedő betegeken végzett klinikai vizsgálatok ebbe a fejezetbe pusztán közegészségügyi szempontból kerültek be. Azonban kérjük, vegye figyelembe, hogy a Kromea a hidradenitis suppurativa kezelésére sem nem javallott, sem nem engedélyezett.

A biztonságossági profil összefoglalása

Az adalimumabot 9506 beteg bevonásával tanulmányozták pivotális, kontrollos és nyílt, 60 hónapon keresztül vagy még tovább végzett vizsgálatokban. Ezekbe a vizsgálatokba rövidebb vagy hosszabb ideje rheumatoid arthritisben, juvenilis idiopathiás arthritisben (polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben és enthesitis asszociált arthritisben), valamint axialis spondyloarthritisben (spondylitis ankylopoeticában és a spondylitis ankylopoeticának (SPA) megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritisben), arthritis psoriaticában, Crohn-betegségben, colitis ulcerosában, psoriasisban hidradenitis suppurativában és uveitisben szenvedő betegeket választottak be. A pivotális, kontrollos vizsgálatok során 6089 beteg részesült adalimumab-kezelésben és 3801 beteg kapott placebót vagy aktív összehasonlító gyógyszert a kontrollos periódusban és a spontán jelentés során.

Azon betegek aránya, akik a pivotális vizsgálatok kettős vak, kontrollos részében mellékhatások miatt abbahagyta a kezelést, az adalimumabbal kezelt betegcsoportban 5,9%, míg a kontroll csoportban 5,4% volt.

A leggyakoribb mellékhatások a fertőzések (mint pl. nasopharyngitis, felső légúti fertőzés és sinusitis), az injekció beadási helyén jelentkező reakciók (erythema, viszketés, suffusio, fájdalom vagy duzzanat), a fejfájás és a mozgásszervi eredetű fájdalom.

Súlyos mellékhatásokról is beszámoltak az adalimumab alkalmazása során. A TNF-antagonisták, így az adalimumab is befolyásolja az immunrendszert, és alkalmazásuk megváltoztathatja a szervezet fertőzésekkel és daganatokkal szembeni védekező képességét.

Az adalimumab alkalmazása során beszámoltak fatális és életveszélyes fertőzésekről (köztük szepsziszről, oppurtunista fertőzésekről és TBC-ről), HBV reaktiválódásról és különböző malignus betegségekről is (beleértve a leukémiát, a limfómát és hepatosplenikus T-sejtes limfómát).

Súlyos haematológiai, neurológiai és autoimmun folyamatokról is beszámoltak, mint pl. pancytopenia, aplasticus anaemia, központi és perifériás demyelinisációs betegségek néhány esete, lupus erythematosus, lupus-szal összefüggő betegségek és Stevens-Johnson szindróma.

Gyermekek és serdülők

Általában véve a gyermekbetegeknél megfigyelt nemkívánatos események gyakorisága és típusa hasonló volt azokhoz, mint amiket a felnőtt betegeknél észleltek.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 6. táblázatban a klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően észlelt mellékhatások szervrendszer és gyakoriság szerint vannak felsorolva: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - \leq 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - \leq 1/1000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A különböző indikációk esetén előforduló legnagyobb előfordulási gyakoriság került feltüntetésre.

A szervrendszeri kategóriák oszlopában csillag (*) jelzi, ha további információ található a 4.3, 4.4 és 4.8 pontban.

6. táblázat
Nemkívánatos hatások

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések*	Nagyon gyakori	Légúti fertőzések (köztük alsó és a felső légúti fertőzések, pneumonia, sinusitis, pharyngitis, nasopharyngitis és a herpes vírus okozta pneumonia)
	Gyakori	Szisztémás fertőzések (szepszis, candidiasis és influenza), bélfertőzések (köztük vírusos gastroenteritis), bőr- és lágyrészfertőzések (köztük paronychia, cellulitis, impetigo, necrotizáló fasciitis és herpes zoster), fülfertőzések, szájüregi fertőzések (köztük herpes simplex, oralis herpes és fogászati fertőzések), a nemi szervek fertőzései (köztük vulvovaginalis mycoticus fertőzések), húgyúti fertőzések (köztük pyelonephritis), gombás fertőzések, ízületi fertőzések
	Nem gyakori	Neurológiai fertőzések (köztük vírusos meningitis), opportunisták fertőzések és tuberculosis (köztük coccidioidomycosis, histoplasmosis és a mycobacterium avium complex fertőzés), bakteriális fertőzések, szemészeti fertőzések, diverticulitis ¹⁾
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)*	Gyakori	Bőrrák, kivéve a melanómát (köztük basalis sejtes carcinoma és a planocellularis carcinoma), jóindulatú daganat
	Nem gyakori	Límfóma**, solid szervek daganatai (köztük emlőrák, tüdődaganat és pajzsmirigy-daganat), melanoma**
	Ritka	Leukémia ¹⁾
	Nem ismert	Hepatosplenikus T-sejtes limfóma ¹⁾ Merkel-sejtes carcinoma (a bőr neuroendokrin daganata) ¹⁾
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek*	Nagyon gyakori	Leukopenia (köztük neutropenia és agranulocytosis), anaemia
	Gyakori	Leukocytosis, thrombocytopenia
	Nem gyakori	Idiopathiás thrombocytopeniás purpura
	Ritka	Pancytopenia

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
Immunrendszeri betegségek és tünetek*	Gyakori	Túlérzékenység, allergiák (többek között szezonális allergia)
	Nem gyakori	Sarcoidosis ¹⁾ , vasculitis
	Ritka	Anaphylaxia ¹⁾
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Emelkedett lipidszint
	Gyakori	Hypokalaemia, emelkedett húgysavszint, kóros nátriumszint a vérben, hypocalcaemia, hyperglykaemia, hypophosphataemia, dehydration
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	Hangulatváltozás (többek között depresszió), szorongás, insomnia
Idegrendszeri betegségek és tünetek*	Nagyon gyakori	Fejfájás
	Gyakori	Paraesthesiák (köztük hypaesthesia), migrén, ideggyök kompresszió
	Nem gyakori	Cerebrovascularis történések ¹⁾ , tremor, neuropathia
	Ritka	Sclerosis multiplex, demyelinisációs betegségek (pl. neuritis nervi optici, Guillain-Barré-szindróma) ¹⁾
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Gyakori	Látásromlás, conjunctivitis, blepharitis, a szem környéki duzzanat
	Nem gyakori	Diplopia
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Gyakori	Vertigo
	Nem gyakori	Süketség, tinnitus
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek*	Gyakori	Tachycardia
	Nem gyakori	Myocardialis infarktus ¹⁾ , arrhythmia, pangásos szívelégtelenség
	Ritka	Szív megállás
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	Hypertensio, kipirulás, haematoma
	Nem gyakori	Aorta aneurysma, arteriás érelzáródás, thrombophlebitis
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek*	Gyakori	Asthma, dyspnoe, köhögés

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatsz
	Nem gyakori	Tüdőembólia ¹⁾ , interstitialis tüdőbetegség, krónikus obstruktív tüdőbetegség, pneumonitis, pleuralis folyadékgyülem ¹⁾
	Ritka	Tüdőfibrosis ¹⁾
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hasi fájdalom, hányinger és hányás
	Gyakori	Gastrointestinalis vérzés, dyspepsia, gastrooesophagealis reflux betegség, sicca-szindróma
	Nem gyakori	Pancreatitis, dysphagia arc-oedema
	Ritka	Bélperforatio ¹⁾
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek*	Nagyon gyakori	Emelkedett májenzimszintek
	Nem gyakori	Cholecystitis és cholelithiasis, steatosis hepatis, emelkedett bilirubinszint
	Ritka	Hepatitis hepatitis B reaktiválódás ¹⁾ autoimmun hepatitis ¹⁾
	Nem ismert	Májelégelenség ¹⁾
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Bőrkiütés (többek között exfoliatív bőrkiütés),
	Gyakori	Psoriasis rosszabbodása, illetve kialakulása (többek között palmoplantaris pustulosus psoriasis) ¹⁾ , urticaria, véraláfutás (köztük purpura), dermatitis (köztük eczema), onychoclasia, hyperhydrosis, alopecia ¹⁾ , pruritus
	Nem gyakori	Éjszakai veritékezés, hegesedés
	Ritka	Erythema multiforme ¹⁾ , Stevens-Johnson szindróma ¹⁾ , angioedema ¹⁾ , cutan vasculitis ¹⁾ lichenoid bőrreakció ¹⁾
	Nem ismert	Dermatomyositis tüneteinek súlyosbodása ¹⁾
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Mozgásszervi eredetű fájdalom
	Gyakori	Izomspasmus (köztük a kreatin-foszfokináz-szint emelkedése a vérben)
	Nem gyakori	Rhabdomyolysis, szisztémás lupus erythematosus
	Ritka	Lupus-szerű szindróma ¹⁾
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Gyakori	Beszűkült vesefunkció, haematuria

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
	Nem gyakori	Nycturia
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Nem gyakori	Erectilis dysfunctio
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók*	Nagyon gyakori	Az injekció beadási helyén jelentkező reakciót (többek között erythema az injekció beadási helyén)
	Gyakori	Mellkasi fájdalom, oedema, láz ¹⁾
	Nem gyakori	Gyulladás
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei*	Gyakori	Véralvadási zavar vagy vérzékenység (többek között az aktivált parciális thromboplastin-idő megnyúlása), az autoantitest vizsgálat pozitívvá válása (beleértve a kettős szálú DNS-ellenes antitestet is), a vér laktát-dehidrogenáz-szintjének emelkedése
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Gyakori	Sebgyógyulási zavar

* a 4.3, 4.4 és 4.8 pontban további információ található.

** a nyílt, kiterjesztett vizsgálatokat is beleértve.

¹⁾ a spontán beszámolókat is beleértve.

Hidradenitis suppurativa

A HS miatt adalimumabbal hetente kezelt betegek biztonsági profilja megegyezett az adalimumab ismert biztonsági profiljával.

Uveitis

A biztonsági profil a minden második héten adalimumabbal kezelt, uveitisben szenvedő betegek esetén megegyezett az adalimumab ismert biztonsági profiljával.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Beadást követő helyi reakció

A felnőttek és gyermekek bevonásával végzett pivotális, kontrolllos vizsgálatokban, az adalimumabbal kezelt betegek 12,9%-ánál alakult ki lokális reakció az injekció helyén (bőrpír és/vagy viszketés, vérzés, fájdalom vagy duzzanat), míg a placebo vagy aktív kontroll csoportban a betegek 7,2%-ánál. A helyi reakciók általában nem tették szükségessé a kezelés felfüggesztését.

Fertőzések

A felnőttek és gyermekek bevonásával végzett pivotális, kontrolllos vizsgálatokban a fertőzések aránya az adalimumabbal kezelt csoportban betegévenként 1,51 volt, míg a placebo és az aktív kontroll csoportban betegévenként 1,46. A fertőzések döntő többsége nasopharyngitis, felső légúti fertőzés és sinusitis volt. A betegek nagy része folytatta az adalimumab kezelést a fertőzés megszűnése után.

A súlyos fertőzések incidenciája 0,04 volt betegévenként az adalimumabbal kezelt csoportjában, míg 0,03 volt betegévenként a placebóval és az aktív kontrollal kezelt betegek csoportjában.

Az adalimumabbal felnőttek és gyermekek bevonásával végzett kontrollós és a nyílt vizsgálatokban súlyos fertőzések (beleértve ritkán előforduló halálos kimenetelű fertőzéseket), többek között tuberculosis (miliaris és extrapulmonális előfordulással) és invazív opportunist fertőzések (pl. disszeminált vagy extrapulmonalis histoplasmosis, blastomycosis, coccidioidomycosis, pneumocystosis, candidiasis, aspergillosis és listeriosis) előfordulásáról számoltak be. A tuberculosisos megbetegedések többsége a kezelés első 8 hónapjában jelentkezett és a látens betegség kiújulásaként manifesztálódhatott.

Rosszindulatú és lymphoproliferatív betegségek

Az adalimumabbal juvenilis idiopathiás arthritiben (polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritiben és enthesitis asszociált arthritiben) szenvedő betegek körében végzett vizsgálatokban 655,6 betegévnyi expozíciónak kitett, 249 pediátriai betegnél nem figyeltek meg malignitást. Ezen kívül Crohn-betegségben szenvedő betegek körében adalimumabbal végzett vizsgálatokban 498,1 betegévnyi expozíciónak kitett, 192 betegnél sem figyeltek meg malignitást. Krónikus plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknél adalimumabbal végzett vizsgálatban 80 betegévnyi expozíciónak kitett, 77 gyermekgyógyászati betegnél sem figyeltek meg malignitást. Nem figyeltek meg malignitást egy uveitisben szenvedő gyermekeknél adalimumabbal végzett vizsgálatban 58,4 betegévnyi expozíciónak kitett, 60 gyermekgyógyászati betegnél sem.

Az adalimumab hatásait közepesen vagy súlyos aktív rheumatoid arthritiben, spondylitis ankylopoeticában, spondylitis ankylopoeticának megfelelő radiológiai eltérésekkel nem járó axiális spondyloarthritisben, arthrit psoriaticában, psoriasisban, hidradenitis suppurativában, Crohn-betegségben, colitis ulcerosában és uveitisben szenvedő betegeken értékelő legalább 12 hét időtartamú, felnőttek körében végzett pivotális vizsgálatok kontrollós szakaszaiban a következőképpen alakult a rosszindulatú daganatok gyakorisága (a limfóma és a nem melanomás bőrrák kivételével): az 1000 betegévre számított gyakoriság (95%-os konfidencia intervallum) az 5291 adalimumabbal kezelt beteg esetében 6,8 (4,4; 10,5) míg az 3444 fős kontroll-csoportban 6,3 (3,4; 11,8) volt. (A kezelés medián időtartama az adalimumab 4,0 hónap, a kontroll-csoportban 3,8 hónap volt.) A nem melanomás bőrrák 1000 betegévre számított gyakorisága (95%-os konfidencia intervallum) az adalimumabbal kezelt betegek esetében 8,8 (6,0; 13,0), míg a kontroll csoportban 3,2 (1,3; 7,6) volt. E bőrrákok közül a laphám carcinoma 1000 betegévre számított gyakorisága (95%-os konfidencia intervallum) az adalimumab 2,7 (1,4; 5,4), a kontroll-csoportban 0,6 (0,1; 4,5) volt. A limfómák 1000 betegévre vetített gyakorisága (95%-os konfidencia intervallum) az adalimumabbal kezelt betegek körében 0,7 (0,2; 2,7), a kontrollok esetében 0,6 (0,1; 4,5) volt.

Amikor kombinálták ezen vizsgálatok kontrollós részeit, valamint a folyamatban lévő és befejezett nyílt kiterjesztéses vizsgálatokat, amelyek medián időtartama 3,3 év volt és 6427 beteg bevonását jelentették 26 439 betegévnyi kezeléssel, a rosszindulatú daganatok (kivéve limfóma és nem melanomás bőrrák) 1000 betegévre számított gyakorisága 8,5 volt. A nem melanomás bőrrák 1000 betegévre vetített, megfigyelt aránya kb. 9,6, míg a limfómáké kb. 1,3 volt.

A forgalomba hozatalt követően 2003. januárja és 2010. decembere között döntően rheumatoid arthritises betegeken szerzett tapasztalatok alapján, a rosszindulatú daganatok bejelentett gyakorisága kb. 2,7/1000 beteg-kezelési év volt. A nem melanomás bőrrák és limfómák jelentett gyakorisága 1000 beteg-kezelési évre számítva 0,2, illetve 0,3 volt (lásd a 4.4 pontban).

Adalimumabbal kezelt betegeknél a forgalomba hozatalt követően ritkán hepatosplenikus

T-sejtes limfómát jelentettek (lásd 4.4 pont).

Autoantitestek

A betegektől vett vérsavó mintákban több időpontban vizsgálták az autoantitesteket az I - V. rheumatoid arthritis vizsgálatokban. Ezekben a vizsgálatokban, a negatív kiindulási antinukleáris antitest titerrel rendelkező betegek közül az adalimumabbal kezelték 11,9%-ánál, míg a placebóval vagy aktív kontrollal kezelt betegek 8,1%-ánál fejlődött ki antinukleáris antitest titer pozitivitás a 24. hétre. Az összes rheumatoid arthritis és arthritis psoriatica vizsgálatban adalimumabbal kezelt 3441 beteg közül 2-nél alakultak ki újonnan fellépő lupus-szerű szindróma klinikai jelei. A betegek állapota a kezelés abbahagyását követően javult. Egyik betegnél sem alakult ki lupus-nephritis vagy központi idegrendszeri tünet.

Hepatobiliaris események

Rheumatoid arthritisben és arthritis psoriaticában szenvedő betegeknél végzett, fázis III klinikai vizsgálatokban a 4-104 hetes kontrollós periódusban a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosát meghaladó ALT emelkedés az adalimumabbal kezelték 3,7%-ánál, míg a kontroll kezelést kapó betegek 1,6%-nál fordult elő.

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő, 4-17 éves és enthesitis asszociált arthritisben szenvedő 6-17 éves betegeknél adalimumabbal végzett kontrollós fázis III. vizsgálatok során az adalimumabbal kezelt betegek 6,1%-nál és a kontroll kezelésben részesülő betegek 1,3%-ánál emelkedett az ALT-szint a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára. A legtöbb ALT-szint emelkedés együttadott metotrexát-kezelés mellett fordult elő. Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő, 2-<4 éves betegeknél az adalimumabbal végzett kontrollós fázis III. vizsgálatok során nem fordult elő az ALT-szint normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára történő emelkedése.

Crohn-betegségben és colitis ulcerosában szenvedő betegeknél adalimumabbal végzett, 4-52 hetes fázis III vizsgálatokban az ALT-nek a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára történő emelkedése az adalimumabbal kezelt betegek 0,9%-ánál, és a kontrollal kezelt betegek 0,9%-nál fordult elő.

A gyermekkori Crohn-betegségben szenvedő betegeknél adalimumabbal végzett fázis III vizsgálatban, amelyben testsúlyra korrigált indukciós kezelést követően két, testsúlyra korrigált fenntartó adagolási rend hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták 52 kezelési hétig, a betegek 2,6%-ánál (5/192) emelkedett az ALT a normálérték felső határának ≥ 3 szorosára, közülük 4 beteg kapott egyidejűleg immunszuppresszánt is a kiinduláskor.

Plakkos psoriasisban szenvedő betegeknél adalimumabbal végzett, 12-24 hetes kontrollós periódusú, fázis III vizsgálatokban az ALT a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára emelkedése az adalimumabbal kezelt betegeknél és a kontrollal kezelt betegeknél is 1,8%-ban fordult elő.

Plakkos psoriasisban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél adalimumabbal végzett fázis III. vizsgálatok során nem fordult elő az ALT-szintnek a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára történő emelkedése.

Hidradenitis suppuratívában szenvedő betegeknél az adalimumabbal (kezdő dózis a 0. héten 160 mg és a 2. héten 80 mg, melyet a 4. héttől kezdve hetente 40 mg követ) végzett kontrollós vizsgálatokban, a 12-16 hetes kontroll periódusban az ALT normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára történő emelkedése az adalimumabbal kezelt betegek 0,3%-ánál, míg a kontrollal kezelt betegek 0,6%-ánál fordult elő.

Uveitisben szenvedő felnőtt betegeknél az adalimumabbal (kezdő dózis a 0. héten 80 mg, melyet

az 1. héttől kezdve minden második héten adott 40 mg követett) végzett, 80 hétig tartó kontroll vizsgálatokban, az adalimumabbal kezelt betegeknel 166,5 nap, a kontrollcsoportnál 105 nap medián expozíciós idő esetén, az ALT-szint normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára történő emelkedése az adalimumabbal kezelt betegek 2,4%-ánál, a kontroll kezelés mellett a betegek 2,4%-ánál fordult elő.

A klinikai vizsgálatokban a magasabb ALT-vel rendelkező betegek tünetmentesek voltak valamennyi indikációban. Az esetek többségében az emelkedés átmeneti volt és a kezelés folytatása mellett megszűnt. A forgalomba hozatalt követően is beszámoltak májelégtelenségről és kevésbé súlyos olyan májbetegségekről is, amelyek megelőzhetik a májelégtelenséget, mint pl. a hepatitis, beleértve az autoimmun hepatitist az adalimumabbal kezelt betegeknel.

Egyidejű azatioprin/6-merkaptopurin-kezelés

Felnőttkori Crohn-betegségben végzett vizsgálatok során a rosszindulatú daganatokkal és súlyos fertőzésekkel kapcsolatos nemkívánatos események nagyobb gyakoriságát észlelték adalimumab és azatioprin/6-merkaptopurin kombinációs kezelés során, mint az önmagában adott adalimumab-kezelés esetén.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladozolás

A klinikai vizsgálatok során nem észlelték dózis-korlátozó toxicitás jeleket. A legmagasabb vizsgált dózis az intravénásan beadott 10 mg/kg-os dózis többszöröse volt, amely az ajánlott dózis kb. 15-szörösét teszi ki.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiai tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszánsok, Tumornekrózis-faktor-alfa (TNF- α)-gátlók
ATC kód: L04AB04

A Kromeya egy hasonló biológiai gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) érhető el.

Hatásmechanizmus

Az adalimumab specifikusan kötődik a TNF-hez és semlegesíti a TNF biológiai hatását azáltal, hogy megakadályozza a TNF interakcióját a p55 és p75 sejtfelszíni TNF receptorokkal.

Az adalimumab módosítja továbbá azokat a biológiai válaszokat, melyeket a TNF indukál, illetve szabályoz, beleértve a leukocyták vándorlásáért felelős adhézis molekulák szintjeinek változtatását (ELAM-1, VCAM-1 és ICAM-1, melyek IC_{50} értékei 0,1 - 0,2 nM)

Farmakodinámiai hatások

A rheumatoid arthritisben szenvedő betegek adalimumabbal történő kezelését követően gyors

csökkenés tapasztalható az akut fázis fehérjék (C reaktív protein - CRP), a süllyedés, illetve a citokinek (IL-6) szintjeiben, összehasonlítva a kezelés előtti kiindulási értékekkel. A porcszövet pusztulását eredményező szöveti remodelingért felelős matrix metalloproteinázok (MMP-1 és MMP-3) szérumban szintjeiben is csökkenés tapasztalható az adalimumab alkalmazása után. Az adalimumabbal kezelt betegeknél rendszerint a krónikus gyulladás hematológiai paramétereiben is javulás tapasztalható.

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben, Crohn-betegségben és colitis ulcerosában is megfigyelték a CRP-szint gyors csökkenését az adalimumab-kezelést követően. Crohn-betegségben szenvedő betegeknél a gyulladásos markereket expresszáló sejtek számának csökkenését figyelték meg a vastagbélben, beleértve a TNF α csökkent expresszióját is. A bélnyálkahártya endoszkópos vizsgálatai az adalimumabbal kezelt betegeknél a nyálkahártya gyógyulására utaló bizonyítékot mutattak.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Juvenilis idiopathiás arthritis (JIA)

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis (pJIA)

Az adalimumab biztonságosságát és hatékonyságát két vizsgálatban (pJIA I és II) értékelték aktív polyarticularis vagy polyarticularis lefolyású juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő gyermekeknél, akiknél a JIA kialakulásának típusa változó volt (leggyakrabban reuma-faktor negatív vagy pozitív polyarthritis, és kiterjedt oligoarthritis).

pJIA I

Az adalimumab biztonságosságát és hatékonyságát egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, parallel csoportos vizsgálatban értékelték 171, 4-17 év közötti, polyarthricularis JIA-ban szenvedő gyermeknél. A nyílt bevezető fázisban (OL LI) a betegeket két csoportba sorolták, MTX (metotrexáttal)-kezelt vagy nem-MTX- kezelt csoportba. A nem-MTX csoportba kerülő betegeket vagy nem kezelték még metotrexáttal, vagy a MTX adását leállították legalább két héttel a vizsgálati szer adása előtt. A betegek stabil dózisú NSAID és/vagy prednizon kezelésben maradtak ($\leq 0,2$ mg/kg/nap vagy maximum 10 mg/nap). Az OL LI fázisban minden beteg 24 mg/m² adalimumabot kapott (maximum 40 mg adalimumab) minden második héten 16 héten keresztül. A betegek eloszlását az életkor, és az OL LI fázisban kapott minimális, medián és maximális dózis szerint a 7. táblázat mutatja.

7. táblázat

A betegek megoszlása életkor és az OL LI fázisban kapott adalimumab dózis szerint

Korcsoport	A betegek száma a kiinduláskor n (%)	Minimális, medián és maximális dózis
4-7 év	31 (18,1)	10, 20 és 25 mg
8-12 év	71 (41,5)	20, 25 és 40 mg
1-17 év	69 (40,4)	25, 40 és 40 mg

Azokat a betegeket randomizálták a kettős vak (KV) fázisba, akik a 16. héten Gyermekgyógyászati ACR 30 választ mutattak; a betegek vagy 24 mg/m² adalimumabot (maximum 40 mg), vagy placebót kaptak minden második héten további 32 héten át, vagy a betegségük fellángolásáig. A betegség fellángolásának kritériuma volt a kiinduláshoz képest $\geq 30\%$ -os rosszabbodás a Gyermekgyógyászati (Ped) ACR 6 fő kritériuma közül ≥ 3 -ban, ≥ 2 aktív ízület jelenléte, és $\geq 30\%$ -os javulás a 6 kritérium közül legfeljebb 1-ben. 32 hét után, vagy a betegség fellángolásakor a betegek bekerülhettek a nyílt kiterjesztési (OLE) fázisba.

8. táblázat

Gyermekegyógyászati (Ped) ACR 30 válaszok a JIA vizsgálatban

Csoport	MTX		MTX nélkül	
Fázis				
OL-LI 16 hét				
Ped ACR 30 válasz (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Hatékonysági kimenetek				
Kettős vak 32 hét	Adalimumab /MTX (N = 38)	Placebo /MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Betegség fellángolás a 32. hét végén ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^c
A betegség fellángolásáig eltelt idő medián értéke	> 32 hét	20 hét	> 32 hét	14 hét

^a Ped ACR 30/50/70 válaszok a 48 héten szignifikánsan jobbaktak, mint a placebóval kezelt betegekénél

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Azoknál a betegekénél, akik a 16 hétre reagáltak a kezelésre (n=144), a Ped ACR 30/50/70/90 válasz fennmaradt akár 6 éven keresztül az OLE fázisban, ha a betegek a vizsgálat során végig adalimumabot kaptak. Összesen 19 vizsgálati személyt kezeltek 6 éven keresztül vagy tovább, közülük a kiinduláskor a 4-12 éves korcsoportba 10, a 13-17 éves korcsoportba 8 tartozott.

Az általános válaszarány általában jobb volt, és kevesebb betegnél alakultak ki antitestek, ha a kezelés során az adalimumabot és a metotrexátot kombinálták, mint amikor az adalimumabot önmagában adták. Ezeket az eredményeket figyelembe véve a Kromea-t metotrexáttal kombinációban javasolt adni, és a monoterápia azoknál jön szóba, akik a metotrexát kezelésre nem alkalmasak (lásd 4.2 pont).

pJIA II

Az adalimumab biztonságosságát és hatékonyságát egy nyílt, multicentrikus vizsgálatban értékelték 32 gyermekénél (2-<4 éves vagy ≥4 éves, 15 kg-nál kisebb testtömegű), akik közepes vagy súlyos aktív polyarticularis JIA-ban szenvedtek. A betegek 24 mg/m² (testfelszín, BSA) adalimumabot (maximum 20 mg) kaptak minden második héten egyszeri dózisban subcutan injekcióban legalább 24 héten át. A vizsgálat során a legtöbb vizsgálati személyt egyidejűleg metotrexáttal is kezelték, néhányan jelentették kortikoszteroidok vagy NSAID-ok használatát.

A 12. héten illetve a 24 héten a PedACR30 válasz 93,5% illetve 90,0% volt, a megfigyeléses adat megközelítéssel. A PedACR50/70/90 értékű betegek aránya a 12 héten 90,3%/61,3%/38,7, a 24 héten pedig 83,3%/73,3%/36,7% volt. Azok között, akik a 24 hétre reagáltak (PedACR 30) (a 30 betegből 27), a PedACR 30 válasz legalább 60 hétig fennmaradt az OLE fázisban azoknál a betegekénél, akik adalimumabot kaptak ezen fázis alatt végig. Összesen 20 vizsgálati személyt kezeltek 60 héten át vagy tovább.

Enthesitis asszociált arthritis

Az adalimumab biztonságosságát és hatékonyságát egy multicentrikus, randomizált, kettős vak vizsgálatban értékelték 46 (6-17 év közötti) gyermekgyógyászati, mérséklet súlyosságú enthesitis asszociált arthritisben szenvedő betegénél. A betegek véletlen besorolás alapján vagy 24 mg/m² testfelszín (BSA) adalimumabot (maximum 40 mg), vagy placebót kaptak minden második héten 12 héten át. A kettős vak szakaszt egy nyílt (OL) szakasz követte, amelyben a

betegek 24 mg/m² BSAz adalimumabot kaptak (maximum 40 mg) minden második héten subcutan injekcióban további 192 héten keresztül. Az elsődleges végpont a kiinduláshoz képest a 12 hétre az arthritissel érintett aktív ízületek számában észlelt százalékos változás volt (nem deformitás miatti duzzanat, vagy beszűkült mozgású ízület fájdalommal és/vagy érzékenységgel); ez az adalimumab csoportban átlagosan 62,6%-os csökkenést jelentett (a százalékos változás medián értéke -88,9%) a placebo csoport 11,6%-os csökkenésével szemben (a százalékos változás medián értéke -50,0%). Az arthritissel érintett aktív ízületek számának javulása megmaradt az OL szakaszban egészen a 156. hétig az adalimumab csoportból a vizsgálatban maradt 31 betegből 26-nál (84%). Bár statisztikailag nem szignifikáns mértékben, de a betegek többsége klinikai javulást mutatott a másodlagos végpontokban is, mint az enthesitises helyek száma, az érzékeny ízületek száma (TJC), a duzzadt ízületek száma (SJC), a PedACR50 válasz, és a PedACR70 válasz.

Rheumatoid arthritis felnőtteknél

Az adalimumabot több mint 3000 betegen vizsgálták az összes rheumatoid arthritisben folytatott klinikai vizsgálat során. Az adalimumab hatásosságát és biztonságosságát öt randomizált, kettős vak és jól kontrollált vizsgálat során vizsgálták. Néhány beteg akár 120 hónapig tartó kezelést kapott.

Az RA I vizsgálatban 271 beteget értékelték. A résztvevők mind közép-súlyos-súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedő 18 éves és 18 évesnél idősebb betegek voltak, akiknél legalább egy betegségmódosító antireumatikus gyógyszer hatástalan volt és korábban a metotrexát heti 12,5-25 mg-os (metotrexát intolerancia esetén 10 mg) dózisaival sem lehetett kielégítő hatást elérni, és akiknél a metotrexát dózisa a vizsgálatot megelőzően stabilan heti 10-25 mg volt. A vizsgálat során 20, 40 illetve 80 mg adalimumabot vagy placebót kaptak minden második héten, 24 héten át.

Az RA II vizsgálatban 544 beteget értékelték. A betegek közép-súlyos-súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedtek, 18 évesek vagy annál idősebbek voltak és esetükben legalább egy betegségmódosító antireumatikus gyógyszer alkalmazása nem járt eredménnyel. 20 illetve 40 mg adalimumabot kaptak subcutan injekció formájában minden második héten, placebóval az alternáló heteken vagy minden héten 26 héten át; illetve placebót kaptak minden héten azonos időtartamban. Egyéb betegségmódosító antireumatikus gyógyszert nem kaphattak.

Az RA III. vizsgálatban 619 közép-súlyos és súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedő, ≥ 18 éves beteget értékelték, akik nem megfelelően reagáltak a 12,5 – 25 mg közötti metotrexát dózisokra, vagy nem tolerálták a hetenkénti 10 mg metotrexátot. Ebben a vizsgálatban a betegeket három csoportra osztották. Az első csoportba tartozók placebo injekciót kaptak minden héten 52 héten át. A második csoport tagjai 20 mg adalimumabot kaptak hetente 52 héten át. A harmadik csoport 40 mg adalimumabot kapott minden második héten és placebo injekciót az alternáló heteken. Az első 52 hetes kezelést követően 457 beteget egy nyílt, kiterjesztett fázisba választották be, melynek során minden második héten 40 mg adalimumabot/metotrexátot kaptak, legfeljebb 10 évig.

Az RA IV vizsgálat elsősorban a kezelés biztonságosságát volt hivatott felmérni. Ebben a vizsgálatban 636 közép-súlyos-súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedő, 18 éves és 18 évesnél idősebb beteget vontak be. A vizsgálatban részt vevő betegek vagy soha nem szedtek betegségmódosító antireumatikus gyógyszereket, vagy a korábban alkalmazott antireumatikus kezelésüket folytatták, ha a kezelés legalább 28 napig változatlan volt. A kezeléseket metotrexát, leflunomid, hidroxiklorokin, szulfaszalazin és/vagy arany sók alkalmazását foglalták magukba. A betegeket 40 mg adalimumab vagy placebo adására randomizálták, a kezelést minden második héten 24 héten át kapták.

Az RA V vizsgálatban felnőtt, 799 közép-súlyos-súlyos, aktív korai (a betegség átlagos fennállási ideje kevesebb mint 9 hónap) rheumatoid arthritisben szenvedő, metotrexáttal még nem kezelt

beteget vizsgáltak. A vizsgálat 104 hétig tartó időszaka alatt a minden második héten egyszer metotrexáttal kombinációban adott 40 mg adalimumab, 40 mg adalimumab monoterápia, illetve metotrexát monoterápia hatását vizsgálták arra vonatkozóan, hogy a betegség okozta panaszok és tünetek mérséklődnek-e, illetve rheumatoid arthritisben az ízületi károsodás előrehaladásának folyamata csökken-e. Az első 104 hét befejezését követően 497 beteget vontak be egy nyílt kiterjesztéses vizsgálatba, amelyben 40 mg adalimumabot adtak minden 2. héten legfeljebb 10 évig.

Az RA I, II, és III vizsgálatokban az elsődleges végpont, míg az RA IV vizsgálatban a másodlagos végpont azon betegek százalékos aránya volt, akiknél a 24 illetve 26 hét leteltével kialakult az ACR 20 válasz. Az V. vizsgálatban az elsődleges végpont az ACR 50 választ adó betegek százalékos aránya volt a vizsgálat 52. hetében. Az RA III és RA V vizsgálatban további elsődleges végpontot jelentett az 52. hétre a betegség progressziójának lassulása (röntgenfelvételek alapján). Az RA III vizsgálatban elsődleges végpont volt még az életminőség megváltozása.

ACR válasz

Az ACR 20, 50 vagy 70-es választ produkáló adalimumabbal kezelt betegek százalékos aránya állandó volt az RA I, II, és III vizsgálatokban. A minden második héten adott 40 mg-os dózissal elért eredmények összefoglalása található a 9. táblázatban.

9. táblázat
ACR válasz a placebo-kontrollos vizsgálatokban
(a betegek százalékos aránya)

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

^a RA I vizsgálat a 24. héten, RA II vizsgálat a 26. héten, RA III vizsgálat a 24. és 52. héten

^b 40 mg adalimumab minden második héten alkalmazva

^c MTX = metotrexát

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

NA: nincs adat

Az RA I-IV vizsgálatokban az ACR választ alkotó kritériumok (duzzadt és érzékeny ízületek száma, a beteg és az orvos értékelése a betegség aktivitásáról és a fájdalomról, rokkantsági index (HAQ), CRP (mg/dl) értéke) mindegyike egyedileg is javulást mutatott 24 illetve 26 hét elteltével a placebo csoporthoz képest. A III vizsgálatban ez a javuló tendencia 52 héten át tartott.

Az RA III vizsgálat nyílt kiterjesztésének legfeljebb 10 éves követési fázisában az ACR választ adó betegek többségénél fennmaradt a válasz. A minden második héten adalimumabbal kezelt 207 beteg közül 114 beteg folytatta a 2 hetenkénti 40 mg-os adalimumab-kezelést 5 éven keresztül. Közülük 86 (75,4%) mutatott ACR 20 választ, 72 beteg (63,2%) ACR 50 választ és 41 beteg (36%) ACR 70 választ. A 207 beteg közül 81 beteg folytatta a 2 hetenkénti 40 mg-os

adalimumab-kezelést 10 éven keresztül. Közülük 64 beteg (79,0%) adott ACR 20 választ, 56 beteg (69,1%) ACR 50 választ és 43 beteg (53,1%) ACR 70 választ.

Az RA IV vizsgálatban, az adalimumabbal és standard terápiával kezelt betegek szignifikánsan jobb ACR 20-as választ értek el, mint a placebóval és standard terápiával kezelték ($p < 0,001$).

Az RA I-IV vizsgálatban, az adalimumabbal kezelt betegek statisztikailag szignifikánsan jobb ACR 20-as és 50-es választ értek el a placebo csoporttal összehasonlítva, már egy vagy két héttel a vizsgálat kezdete után.

Az RA V vizsgálatban, amelybe metotrexát kezelésben korábban nem részesült korai rheumatoid arthritises betegeket vontak be, az adalimumab/metotrexát kombinációs kezelés gyorsabb és jelentősen nagyobb ACR választ adott, mint a metotrexát, vagy az adalimumab monoterápia az 52. héten és a hatás fennmaradt a 104. hétig (lásd 10. táblázat).

10. táblázat
ACR válasz az RA V vizsgálatban (a betegek százalékos aránya)

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

^a a p-érték a metotrexát monoterápia és az adalimumab/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján Mann-Whitney U teszt szerint

^b a p-érték az adalimumab monoterápia és az adalimumab/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján Mann-Whitney U teszt szerint

^c a p-érték az adalimumab monoterápia és a metotrexát monoterápia páros összehasonlítása alapján Mann-Whitney U teszt szerint

Az RA V vizsgálat nyílt elrendezésű kiterjesztésében az ACR válasz aránya fennmaradt a legfeljebb 10 éves követés alatt. Az 542 betegből, akiket 2 hetente 40 mg adalimumabra randomizáltak, 170 betegnél folytatták a 40 mg adalimumab kezelést minden 2. héten, 10 éven keresztül. Közülük 154 beteg (90,6%) adott ACR 20 választ, 127 beteg (74,7%) adott ACR 50 választ és 102 beteg (60,0%) adott ACR 70 választ.

Az 52. héten az adalimumab/metotrexát kombinációval kezelt betegek 42,9%-a klinikai remisszióba került (DAS28 (CRP) < 2,6) ez az aránya metotrexát monoterápia esetén 20,6% és az adalimumab monoterápia esetén 23,4% volt. Az adalimumab/metotrexát kombinációs terápia klinikailag és statisztikailag jobb volt, mint a metotrexát ($p < 0,001$) és adalimumab monoterápia ($p < 0,001$) az alacsony betegségaktivitási szint elérése tekintetében korai középsúlyos-súlyos rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél. A két monoterápiás karon kapott válasz hasonló volt ($p = 0,447$).

Az eredetileg adalimumab monoterápiára vagy adalimumab/methotrexát kombinációra randomizált 342 beteg közül a nyílt kiterjesztés vizsgálatba bekerülők közül 171 beteg fejezte be a 10 éves adalimumab kezelést. Közülük 109 beteg (63,7%) került remisszióba a 10 év alatt.

Radiológiai válasz

Az RA III vizsgálatban, amelyben az adalimumabbal kezelt betegek rheumatoid arthritisre

átlagosan 11 éve állt fenn, az ízületek szerkezeti károsodását radiológiailag értékelték és a változást módosított teljes Sharp pontértékkel (Total Sharp Score, TSS) és összetevőivel, az eróziós pontértékkel és az ízületi rés beszűkülésének pontértékével fejezték ki. Az adalimumabbal/metotrexáttal kezelt betegeknek szignifikánsan kisebb mértékű radiológiai progressziót mutattak ki a 6. és 12. hónapban, mint a csak metotrexáttal kezelt betegeknek (lásd 11. táblázat).

Az RA III vizsgálat nyílt, kiterjesztett fázisában a strukturális károsodás progressziójának csökkent mértéke 8 és 10 évig fennmaradt a betegek egy részénél. Az eredetileg minden második héten 40 mg adalimumabbal kezelt 207 beteg közül 81-et értékelték radiológiailag a 8. évben. Közülük 48 betegnél nem észlelték a strukturális károsodás progresszióját, melynek definíciója a Teljes Sharp pontértékben bekövetkezett 0,5 vagy még alacsonyabb változás volt a kiindulási értékhez képest. Az eredetileg minden második héten 40 mg adalimumabbal kezelt 207 beteg közül 79-et értékelték radiológiailag a 10. évben. Közülük 40 betegnél nem észlelték a strukturális károsodás progresszióját, melynek definíciója a Teljes Sharp pontértékben bekövetkezett 0,5 vagy ennél alacsonyabb változás volt a kiindulási értékhez képest.

11. táblázat
Az RA III vizsgálatban 12 hónap alatt észlelt radiológiai változások átlaga

	Placebo/ MTX ^a	adalimumab/MTX 40 mg minden második héten	Placebo/MTX-adalimumab/MTX (95%-os konfidencia intervallum)	p-érték
Teljes Sharp pontérték	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Eróziós pontérték	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
JSN ^d pontérték	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^ametotrexát

^b95%-os konfidencia intervallum a metotrexát és az adalimumab pontszám változása közötti különbségre

^crank analízis alapján

^dÍzületi rés beszűkülése (JSN-Joint Space Narrowing)

Az RA V vizsgálatban az ízületi károsodást radiológiailag is megerősítették és módosított teljes Sharp pontokban fejezték ki (lásd 12. táblázat).

12. táblázat
Átlagos radiológiai változások az 52. héten az RA V vizsgálatban

	MTX n = 257 (95%-os konfidencia intervallum)	adalimumab n = 274 (95%-os konfidencia intervallum)	adalimumab/MTX n = 268 (95%-os konfidencia intervallum)	p-érték ^a	p-érték ^b	p-érték ^c
Teljes Sharp pont	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Eróziós pont	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 pont	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a a p-érték a metotrexát monoterápia és az adalimumab/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján Mann-Whitney U teszt szerint

^b a p-érték az adalimumab monoterápia és az adalimumab/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján Mann-Whitney U teszt szerint

^c a p-érték az adalimumab monoterápia és a metotrexát monoterápia páros összehasonlítása alapján Mann-Whitney U teszt szerint

52, illetve 104 hétig tartó kezelés után a progresszió nélküli betegek százalékos aránya (a módosított teljes Sharp pontszám változása a kiinduláshoz képest $\leq 0,5$) jelentősen magasabb volt az adalimumab/metotrexát kombinációs kezelésben részesült betegeknél (63,8%, illetve 61,2%) összehasonlítva a metotrexát monoterápia eredményével (37,4% és 33,5%, $p < 0,001$) és adalimumab monoterápiával (50,7%, $p < 0,002$ és 44,5%, $p < 0,001$).

Az RA V vizsgálat nyílt elrendezésű kiterjesztésének 10. évében a módosított teljes Sharp pontszám átlagos változása a kiinduláshoz képest az eredetileg metotrexát monoterápiára, adalimumab monoterápiára és adalimumab/metotrexát kombinációs terápiára randomizált betegeknél sorrendben 10,8; 9,2 és 3,9 volt. A radiológiai progressziót nem mutató betegeknél az arány sorrendben 31,3%, 23,7% és 36,7% volt.

Életminőség és fizikai funkció

Az Egészségfelmérő kérdőív (Health Assessment Questionnaire-HAQ) rokkantsági indexének segítségével a négy eredeti és jól kontrollált vizsgálatban vizsgálták az egészséggel összefüggő életminőséget és fizikai funkciót, illetve az RA III vizsgálatban ez egy előre megállapított elsődleges végpontja volt a vizsgálatnak az 52. héten. Az adalimumab, adagolási módtól és dózistól függetlenül, mind a négy vizsgálatban a kiinduláshoz viszonyítva a vizsgált hat hónap alatt statisztikailag szignifikáns javulást eredményezett a HAQ rokkantsági indexében a placebóval összehasonlítva, és az RA III. vizsgálatban ugyanezt észlelték az 52. héten. A Rövid Egészségfelmérés (Short Form Health Survey (SF 36)) eredményei is alátámasztják a fentieket, a minden második héten alkalmazott 40 mg-os dózis esetében a fizikális komponensre (PCS) adott értékek, illetve a fájdalmat valamint a vitalitást mérő értékek is statisztikailag szignifikáns javulást mutattak. A krónikus betegségek terápiájának funkcionális felmérését szolgáló kérdőívben (FACIT) a fáradtságra adott értékek alapján statisztikailag jelentős javulás állapítható meg mindhárom vizsgálatban, amelyben ezt kiértékeltek (RA I, III, IV vizsgálatok).

Az RA III vizsgálatban a nyílt kezelés során a betegek többsége, akiknél a fizikai funkció javulása volt megfigyelhető és folytatták a kezelést, a javulás 520 héten (120 hónap) keresztül fenntartható volt. Az életminőség javulását legfeljebb 156 hétig (36 hónap) mérték, és a javulás ezalatt az idő alatt fennmaradt.

Az RA V vizsgálatban az 52. héten a HAQ rokkantsági indexben és az SF 36 fizikai összetevőiben mutatkozó javulás nagyobb volt ($p < 0,001$) az adalimumab/metotrexát kombinációs kezelést kapott csoportban, mint a metotrexát és adalimumab monoterápiákban. Ezek a változások a 104. hétig fennálltak. A 250 betegnél, akik befejezték a nyílt elrendezésű kiterjesztés vizsgálatot, a fizikai funkció javulása a kezelés 10 éve alatt fennmaradt.

Gyermekkori plakkos psoriasis

Az adalimumab hatásosságát egy randomizált, kettős vak, kontroll vizsgálatban értékelték, amelyet 114 olyan, 4 évnél idősebb, súlyos krónikus plakkos psoriasisban szenvedő gyermek bevonásával végeztek (PGA meghatározás szerint ≥ 4 vagy $> 20\%$ testfelület érintettség vagy $> 10\%$ testfelület érintettség nagyon vastag elváltozásokkal vagy PASI ≥ 20 vagy ≥ 10 klinikailag jelentős arc, genitális vagy kézfej/lábfej érintettséggel), akiknél a helyi kezelés és fényszerápia vagy fototerápia hatástalan volt.

A betegek 0,8 mg/kg (legfeljebb 40 mg), 40 mg/kg (legfeljebb 20 mg) adalimumabot kaptak minden második héten vagy 0,1-0,4 mg/kg (legfeljebb 25 mg) metotrexátot hetente. Tizenhat hetes kezelés után több 0,8 mg/kg adalimumabra randomizált beteg mutatott pozitív hatásossági

választ (pl. PASI 75), mint a minden második héten 0,4 mg/kg adalimumabbal vagy metotrexáttal kezelt betegek.

**13. táblázat: Gyermekkori plakkos psoriasis
Hatásossági eredmények a 16. héten**

	MTX ^a N = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg minden második héten N = 38
PASI 75 ^b	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: tiszta/minimális ^c	15 (40,5%)	23 (60,5%)

^a MTX = metotrexát

^b P = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg vs. MTX

^c P = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg vs. MTX

Azoknál a betegeknél, akik elérték a PASI 75 és PGA tiszta vagy minimális értéket, felfüggesztették a kezelést legfeljebb 36 hétre, és az állapotuk romlását monitorozták (pl. a PGA érték rosszabbodását legalább 2 értékkel). Majd további 16 héten át a betegeket minden második héten 0,8 mg/kg adalimumabbal kezelték, és az ez alatt megfigyelt válaszértékek hasonlóak voltak az előzőleg végzett kettős vak vizsgálatokhoz: 78,9%-nál alakult ki PASI 75 válasz (19 betegből 15) és 52,6%-nál alakult ki PGA tiszta vagy minimális (19 betegből 10) válasz.

A vizsgálat nyílt szakaszában, a PASI 75 és PGA tiszta vagy minimális értéket legfeljebb 52 hétig tudták fenntartani új biztonsági esemény nélkül.

Felnőttkori plakkos psoriasis

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát randomizált, kettős vak vizsgálatokban értékelték olyan krónikus, plakkos psoriasisban szenvedő felnőtt betegek körében ($\geq 10\%$ testfelület-érintettség és ≥ 12 , ill. ≥ 10 Psoriasis Area and Severity Index [PASI]), akik szisztémás vagy fototerápiás kezelésre vártak. A Psoriasis I és II vizsgálatokba beválogatott betegek 73%-a kapott már korábban szisztémás kezelést vagy fototerápiát. Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát olyan közepsúlyos-súlyos krónikus plakkos psoriasisban szenvedő felnőtt betegek körében is értékelték egy randomizált kettős vak vizsgálat során (Psoriasis III vizsgálat), akik egyidejűleg a kézfejet és/vagy a lábfejet érintő psoriasisban is szenvedtek és szisztémás kezelésre vártak.

A Psoriasis I. (REVEAL) vizsgálatban 1212 beteg állapotát értékelték három kezelési időszakban. Az „A” időszakban a betegek placebót vagy 80 mg kezdő dózisú adalimumabot kaptak, amelyet egy héttel a kezdő dózist követően minden második héten 40 mg adaggal folytattak. Tizenhathetes kezelés után a legalább PASI 75 választ (a kiindulási értékhez képest legalább 75%-os PASI pontszám-javulást) mutató betegek egy „B” időszakba léptek, amelyben nyílt elrendezésben, minden második héten 40 mg adalimumabot kaptak. A 33 héten $\geq$ PASI 75 választ mutató és eredetileg az „A” időszakban aktív kezelést kapók közé randomizált betegeket a „C” időszakban újra randomizálták, hogy további 19 héten át minden második héten 40 mg adalimumabot kapjanak. Minden kezelési csoportot figyelembe véve a kiindulási PASI-pontérték 18,9 volt, míg a kiindulási PGA (Physician's Global Assessment) pontszám a „közepestől” (a vizsgálatban résztvevők 53%-a) a „súlyosig” (41%) és a „nagyon súlyosig” (6%) terjedt.

A Psoriasis II vizsgálatban (CHAMPION) az adalimumab hatásosságát és biztonságosságát a metotrexátéval és a placebóéval hasonlították össze 271 beteg részvételével. A betegek placebót, egy kezdeti, 7,5 mg-os metotrexát dózist kaptak, és azt követően az adagot legfeljebb a 12. hétig, 25 mg-os maximális dózissal emelték, vagy egy 80 mg-os adalimumab kezdő dózissal részesültek, amit 16 hétig minden második héten 40 mg-os adag követett (egy héttel a kezdő dózis beadása után kezdve). Nincs az adalimumab- és a metotrexát-kezelést 16 hétnél hosszabb

idő után összehasonlító adat. A metotrexátot szedő és $\geq$ PASI 50 választ a 8. és/vagy a 12. héten elérő betegeknek nem növelték tovább a dózist. Minden kezelési csoportot figyelembe véve az átlagos PASI-pontszám 19,7 volt, míg a kiindulási PGA (Physician's Global Assessment) pontszám az „enyhétől” (< 1%) a „közepesen át” (48%) a „súlyosig” (46%) és a „nagyon súlyosig” (6%) terjedt.

Az összes fázis II és fázis III psoriasis vizsgálatban résztvevő beteg alkalmas volt egy nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatba való beválogatásra, amelyben az adalimumabot legalább további 108 héten át adták.

A Psoriasis I és II vizsgálatokban az elsődleges végpont azon betegek aránya volt, akik a kiindulási időponttól a 16. hétig PASI 75 választ értek el (lásd 14. és 15. táblázat).

14. táblázat
Psoriasis I (REVEAL) vizsgálat
Hatékonyági eredmények a 16. héten

	Placebo N = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg minden második héten N = 814 n (%)
$\geq$ PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: tiszta/minimális	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a A PASI 75 választ elért betegek százalékos aránya középértékre korrigált arány formájában került kiszámításra

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

15. táblázat
Psoriasis II (CHAMPION) vizsgálat
Hatékonyági eredmények a 16. héten

	Placebo N = 53 n (%)	Metotrexát N = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg minden második héten N = 108 n (%)
$\geq$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: tiszta/minimális	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}

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

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

^c $p < 0,01$ adalimumab vs. placebo

^d $p < 0,05$ adalimumab vs. metotrexát

A Psoriasis I vizsgálatban a PASI 75 választ adó és a 33. héten újra placebóra randomizált betegek 28%-ánál „a megfelelő kontroll elvesztését” (a PASI-pontszám a 33. hét után és az 52. héten vagy előtte, amely a kiindulási értékhez képest < PASI 50 választ eredményez, a 33. héthez viszonyítva minimum 6 PASI pontos növekedéssel) tapasztalták, az adalimumab-kezelést folytató betegeknek észlelt 5%-kal szemben ($p < 0,001$). Azok közül a betegek közül, akik a placebóra ismételt randomizálást követően elvesztették a megfelelő választ, és akiket beválogattak a nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatba, a 12, illetve 24 hetes újbóli kezelést követően sorrendben 38% (25/66) és 55% (36/66) nyerte vissza a PASI 75 választ.

A 16. és a 33. héten összesen 233 PASI 75 reszponder részesült folyamatos adalimumab-kezelésben 52 héten át a Psoriasis Study I vizsgálatban, és folytatta az adalimumab

alkalmazását a nyílt elrendezésű kiterjesztés vizsgálatban. A PASI 75 és a tiszta vagy minimális PGA terápiás válaszarány ezeknél a betegeknek 74,7%, illetve 59,0% volt a megadott sorrendben a nyílt elrendezésű kezelés további 108 hetes időszakát követően (összesen 160 hét). Egy olyan elemzésben, amelyben non-reszpondernek tekintettek minden olyan beteget, aki nemkívánatos események vagy a hatásosság hiánya miatt idő előtt abbahagyta a vizsgálatot, vagy akinél dózis-eszkalációra került sor, a PASI 75 és a tiszta vagy minimális PGA terápiás válaszarány ezeknél a betegeknek 69,6%, illetve 55,7% volt a megadott sorrendben a nyílt elrendezésű kezelés további 108 hetes időszakát követően (összesen 160 hét).

Összesen 347, stabil reszponder vett részt egy, a kezelés abbahagyását majd újrakezdését elemző nyílt elrendezésű kiterjesztés vizsgálatban. A kezelés abbahagyásának időszakában a psoriasis tünetei a relapszusig („középsúlyos” vagy rosszabb PGA-ra csökkenés) eltelt kb. 5 hónapos medián időtartam mellett újultak ki. A megvonásos időszakban ezek közül a betegek közül egynél sem alakult ki rebound hatás. Az összes olyan beteg 76,5%-ánál (218/285), akik újból elkezdték a kezelést, „tisztá” vagy „minimális” PGA terápiás válasz alakult ki 16 héttel a kezelés újrakezdése után, függetlenül attól, hogy volt-e relapszusuk a kezelés abbahagyása során (69,1% [123/178] olyan betegeknek, akiknek volt relapszusuk és 88,8% [95/107] olyanoknál, akiknek nem volt relapszusuk a kezelés abbahagyásának időszakában). Hasonló biztonságossági profilt figyeltek meg a kezelés újrakezdése során, mint abbahagyása előtt.

A placebóhoz (I és II vizsgálat) és a metotrexáthoz (II vizsgálat) képest a kiindulási értéktől számítva a 16. héten a bőrgyógyászati életminőségi index (DLQI – Dermatology Life Quality Index) jelentős javulását igazolták. Az I. vizsgálatban az SF-36 fizikális és mentális összetevő összesített pontszámaként kifejezett javulás szintén jelentős volt a placebóhoz képest.

Egy nyílt elrendezésű vizsgálatban, amelyben a betegek dózisát a kéthetenkénti 40 mg-ról heti 40 mg-ra növelték az 50% alatti PASI válasz miatt 26,4% (92/349 beteg) és 37,8% (132/349 beteg) ért el PASI 75 választ a 12., illetve a 24. héten.

A Psoriasis III vizsgálat (REACH) az adalimumab hatásosságát és biztonságosságát hasonlította össze placebóval 72 betegnél, akik középsúlyos-súlyos krónikus plakkos psoriasisban és a kézfejet és/vagy a lábfejet érintő psoriasisban szenvedtek. A betegek placebót vagy 80 mg adalimumab kezdődózsit kaptak, amelyet 40 mg adalimumab követett minden második héten (egy héttel a kezdődózis után kezdve) 16 héten keresztül. A 16. héten az adalimumabot kapó betegek statisztikailag szignifikánsan nagyobb arányban (30,6%) értek el „tisztá” vagy „majdnem tiszta” PGA pontszámot a kézfejek és/vagy lábfejek vonatkozásában a placebót kapó betegekhez képest (4,3%) [P = 0.014].

A Psoriasis IV vizsgálatban az adalimumab hatásosságát és biztonságosságát placebóval hasonlították össze 217 felnőtt, középsúlyos-súlyos köröm psoriasisban szenvedő felnőtt betegnél. A betegek 80 mg kezdő dózist követően minden második héten 40 mg adalimumabot kaptak (egy héttel a kezdő dózis beadása után kezdve), vagy placebo kezelésben részesültek 26 hétig, amelyet nyílt elrendezésű adalimumab kezelés követett további 26 héten át. A köröm psoriasis értékelése tartalmazta a módosított köröm psoriasis súlyossági indexet (mNAPSI, Modified Nail Psoriasis Severity Index), a köröm psoriasis kezelőorvosok általi globális értékelését (PGA-F, Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis) és a köröm psoriasis súlyossági indexet (NAPSI) (lásd 16. táblázat). Az adalimumab köröm psoriasisban kifejtett kedvező hatását különböző mértékű bőr-érintettség mellett (BSA ≥ 10% (a betegek 60%-a) és BSA < 10% és ≥ 5% (a betegek 40%-a)) igazolták.

16. táblázat
Psoriasis IV vizsgálat hatásossági eredmények a 16., 26. és 52. héten

Végpont	16. hét Placebo kontrollos	26. hét Placebo kontrollos	52. hét Nyílt elrendezés
---------	-------------------------------	-------------------------------	--------------------------------

	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg minden második héten N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg minden második héten N = 109	Adalimumab 40 mg minden második héten N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F tisztá/minimális és ≥2-fokozatú javulás (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Teljes köröm NAPSI százalékos változása (%)	-7,8	44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

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

Az adalimumabbal kezelt betegeknek a bőrgyógyászati életminőségi index (DLQI) statisztikailag szignifikáns javulást mutatott a 26. héten a placebohoz képest.

Gyermekekori Crohn-betegség

Egy multicentrikus, randomizált, kettős vak klinikai vizsgálatban tanulmányozták az indukciós és fenntartó adalimumab-kezelés hatásosságát és biztonságosságát testtömegre illesztett dózisokkal (< 40 kg vagy ≥ 40 kg) 192, 6-17 éves korú (bezárólag), középsúlyos-súlyos aktív Crohn-betegségben (CD) szenvedő gyermekeknél, amely a definíció szerint PCDAI (Gyermekekori Crohn-betegség Aktivitási Index) pontszám > 30 esetén állt fenn. Beválasztási kritérium volt, hogy a betegek nem reagáltak a CD hagyományos kezelésére (beleértve egy kortikoszteroidot és/vagy egy immunmodulátort). Az infliximab hatásának megszűnése vagy az arra kialakuló intolerancia a kórtörténetben megengedett volt.

Minden beteg nyílt indukciós kezelést kapott a kiindulási testtömegnek megfelelő dózisban: a 0. héten 160 mg és a 2. héten 80 mg a legalább 40 kg testtömegű betegeknek, valamint 80 és 40 mg a 40 kg alatti testtömegű betegeknek.

A 4. héten a betegeket testtömegük alapján Alacsony dózisú vagy Standard dózisú fenntartó kezelési sémákra randomizálták 1:1 arányban (17. táblázat).

17. táblázat
Fenntartó kezelési séma

A beteg testtömege	Alacsony dózis	Standard dózis
< 40 kg	10 mg minden második héten	20 mg minden második héten
≥ 40 kg	20 mg minden második héten	40 mg minden második héten

Hatásossági eredmények

A vizsgálat elsődleges végpontja a 26. hétre elért remisszió volt, amely a definíció szerint a PCDAI pontszám ≤ 10.

A klinikai remisszió és a klinikai válasz (meghatározás szerint a PCDAI pontszám a kiindulási értéktől számított, legalább 15 pontos csökkenése) mértéke a 18. táblázatban van feltüntetve. A kortikoszteroidok vagy az immunmodulátorok elhagyásának arányait a 19. táblázat tartalmazza.

18. táblázat
Gyermekekori CD Vizsgálat
PCDAI Klinikai remisszió és válasz

	Standard dózis	Alacsony dózis	p érték*
--	----------------	----------------	----------

	40/20 mg minden második héten N = 93	20/10 mg minden második héten N = 95	
26. hét			
Klinikai remisszió	38,7%	28,4%	0,075
Klinikai válasz	59,1%	48,4%	0,073
52. hét			
Klinikai remisszió	33,3%	23,2%	0,100
Klinikai válasz	41,9%	28,4%	0,038

* p érték a standard dózis versus az alacsony dózis összehasonlítása esetén.

19. táblázat
Gyermekkori CD Vizsgálat
Kortikoszteroidok vagy immunmodulátorok felfüggesztése és fistula remisszió

	Standard dózis 40/20 mg minden második héten N = 33	Alacsony dózis 20/10 mg minden második héten N = 38	p érték ¹
Kortikoszteroidok felfüggesztése			
26. hét	84,8%	65,8%	0,066
52. hét	69,7%	60,5%	0,420
Immunmodulátorok felfüggesztése²	N = 60	N = 57	
52. hét	30,0%	29,8%	0,983
Fistula remisszió³	N = 45	N = 21	
26. hét	46,7%	38,1%	0,608
52. hét	40,0%	23,8%	0,303

¹ p-érték standard dózis versus alacsony dózis összehasonlítása esetén.

² Az immunsuppresszív kezelést csak a 26. héten vagy azt követően lehetett felfüggeszteni a vizsgáló orvos megítélése alapján, ha a beteg teljesítette a klinikai válasz kritériumait.

³ Meghatározás szerint valamennyi, a vizsgálat megkezdésekor váladékozó fistula záródása legalább 2 egymást követő kontrollvizsgálat alkalmával.

Mindkét kezelési csoportban a testtömeg index és a növekedési sebesség kiindulási értékhez viszonyított, statisztikailag szignifikáns emelkedését (javulását) észlelték a 26. és az 52. héten.

Mindkét kezelési csoportban az életminőségi paraméterek (köztük az IMPACT III-t) kiindulási értékhez viszonyított, statisztikailag szignifikáns és klinikailag jelentős javulását is.

A gyermekkori CD vizsgálatból 100 beteg (n = 100) egy további, nyílt elrendezésű, hosszú távú vizsgálatban vett részt. Az 5 évig tartó adalimumab-kezelés után, a vizsgálatban továbbra is részt vevő 50 beteg 74,0%-ánál (37/50) fennmaradt a klinikai remisszió, és 92%-uk (46/50) adott PCDAI szerinti klinikai választ.

Crohn-betegség felnőtteknél

Az adalimumab biztonságosságát és hatékonyságát több mint 1500, középsúlyos - súlyos aktív Crohn-betegségben (CDAI [Crohn's Disease Activity Index – Crohn-betegség aktivitási index] $\geq 220 - <450$) szenvedő betegen értékelték randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatokban. Az aminoszalicilátok, kortikoszteroidok és/vagy immunmodulánsok alkalmazását változatlan dózisban engedélyezték; e szerek legalább egyikét a betegek 80%-a továbbra is kapta.

A klinikai remisszió indukcióját (meghatározás szerint CDAI < 150) két vizsgálat a CD I (CLASSIC I) és a CD II (GAIN) értékelte. A CD I vizsgálatban 299, TNF-antagonistával korábban még nem kezelt beteget soroltak véletlenszerűen a négy terápiás csoport

valamelyikébe (placebo-kezelés a 0. és a 2. héten; 160 mg adalimumab a 0. és 80 mg a 2. héten; 80 mg adalimumab a 0. és 40 mg a 2. héten; 40 mg adalimumab a 0. és 20 mg a 2. héten). A CD II vizsgálatban 325 olyan beteget, akinél hatástalanná vált az infliximab, vagy infliximab-intolerancia állt fenn, véletlenszerű besorolás alapján a 0. héten 160 mg, illetve a 2. héten 80 mg adalimumabbal vagy a 0. és a 2. héten adott placebóval kezeltek. A primer nem reagálókat kizárták a vizsgálatokból, ezért ezeket a betegeket a továbbiakban nem értékelték.

A klinikai remisszió fenntartását a CD III (CHARM) vizsgálat értékelte. A CD III vizsgálatban 854 beteget kezeltek nyílt vizsgálati elrendezésben, a 0. héten 80 mg, a 2. héten 40 mg dózissal. A 4. héten a résztvevőket véletlenszerűen sorolták be minden második héten 40 mg dózissal, hetente 40 mg dózissal vagy placebóval kezelt csoportba, összességében 56 hetes vizsgálati időtartammal. A kezelés 4. hetében a klinikailag reagáló (a CDAI ≥ 70 pontos csökkenése) betegek csoportját rétegezték, és eredményeiket a kezelésre a 4. hétig klinikailag nem reagáló betegektől különválasztva értékelték. A 8. hét után engedélyezték a kortikoszteroid fokozatos csökkentését.

A 20. táblázat a CD I és a CD II vizsgálat során kiváltott remisszió gyakoriságát és a kezelésre reagáló betegek részarányát összegezi.

20. táblázat
Klinikai remisszió és válasz indukciója
(a betegek százalékos aránya)

	CD I vizsgálat: Infliximab-naív betegek			CD II vizsgálat: Infliximabbal már kezelt betegek	
	Placebo N = 74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N = 76	Placebo N = 166	Adalimumab 160/80 mg N = 159
4. hét					
Klinikai remisszió	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klinikai válasz (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Az összes p-érték az adalimumab *versus* placebo kezelés során regisztrált részarányok páronkénti összehasonlításaira vonatkozik.

* p < 0,001

** p < 0,01

A 160/80 mg, illetve a 80/40 mg dózisú indukciós kezelések után a 8. héten hasonló remissziós arányt regisztráltak; a 160/80 mg dózissal kezelt csoportban gyakrabban észleltek mellékhatásokat.

A CD III vizsgálat 4. hetében a betegek 58%-án (499/854 betegen) mutatkozott klinikai hatás; a primer elemzést ezeknek a résztvevőknek az eredményein végezték el. A kezelésre a 4. héten klinikailag reagáló betegek 48%-át korábban már kezelték más TNF-antagonistával. A tartós remissziót elért, illetve a kezelésre reagáló betegek részarányát a 21. táblázat mutatja be. A klinikai remisszióban lévő betegek részaránya viszonylag állandó maradt, függetlenül a TNF-antagonista expozíciótól.

Az 56. hétre a placebóhoz képest az adalimumab esetén statisztikailag szignifikánsan csökkent a betegséggel összefüggő hospitalizációk és műtétek száma.

21. táblázat
A klinikai remisszió és válasz fenntartása
(a betegek százalékos aránya)

	Placebo	40 mg adalimumab minden második héten	40 mg adalimumab hetente
26. hét	N = 170	N = 172	N = 157
Klinikai remisszió	17%	40%*	47%*
Klinikai válasz (CR-100)	27%	52%*	52%*
Szteroid-kezelés nélkül is ≥ 90 napja remisszióban lévő betegek ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
56. hét	N = 170	N = 172	N = 157
Klinikai remisszió	12%	36%*	41%*
Klinikai válasz (CR-100)	17%	41%*	48%*
Szteroid-kezelés nélkül is ≥ 90 napja remisszióban lévő betegek ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* $p < 0,001$ adalimumabbal *versus* placebóval kezelt csoportokban regisztrált részarányok páronkénti összehasonlítása

** $p < 0,02$ adalimumabbal *versus* placebóval kezelt csoportokban regisztrált részarányok páronkénti összehasonlítása

^a A vizsgálat kezdetekor kortikoszteroidokkal kezelt betegek közül.

A kezelésre a 4. hétig nem reagáló betegek közül a fenntartó adalimumab-kezelésben részesülők 43%-nál, míg a placebo-kezelésben részesülők 30%-nál jelentkezett terápiás hatás a 12. hétig. Ezek az eredmények amellest szólnak, hogy egyes, a kezelésre a 4. hétig nem reagáló betegek fenntartó kezelését előnyös lehet a 12. hétig folytatni. A kezelést a 12. héten túl is folytatva már nem nőtt számottevően a kezelésre reagálók részaránya (lásd 4.2 pont).

A CD I vizsgálat 117/276 betegét, míg a CD II és III vizsgálat 272/777 betegét követték nyílt adalimumab-kezelés alatt legalább 3 éven keresztül. Sorrendben 88, illetve 189 betegnél maradt fent a klinikai remisszió. Sorrendben 102 és 233 betegnél maradt fent a klinikai válasz (CR-100).

Életminőség

A CD I és a CD II vizsgálatokban statisztikailag szignifikáns javulást értek el a betegség-specifikus Gyulladásos bélbetegség kérdőív (IBDQ – Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) összpontszámában a kezelés 4. hetében azoknál a betegeknél, akiket a véletlenszerűen az adalimumab 80/40 mg, illetve adalimumab 160/80 mg csoportokba soroltak be, a placebo-csoportba sorolt betegekével összehasonlítva, és ezt észlelték a CD III vizsgálat során is a 26. és az 56. héten az adalimumabbal, illetve placebóval kezelt betegcsoportokban.

Gyermekkori uveitis

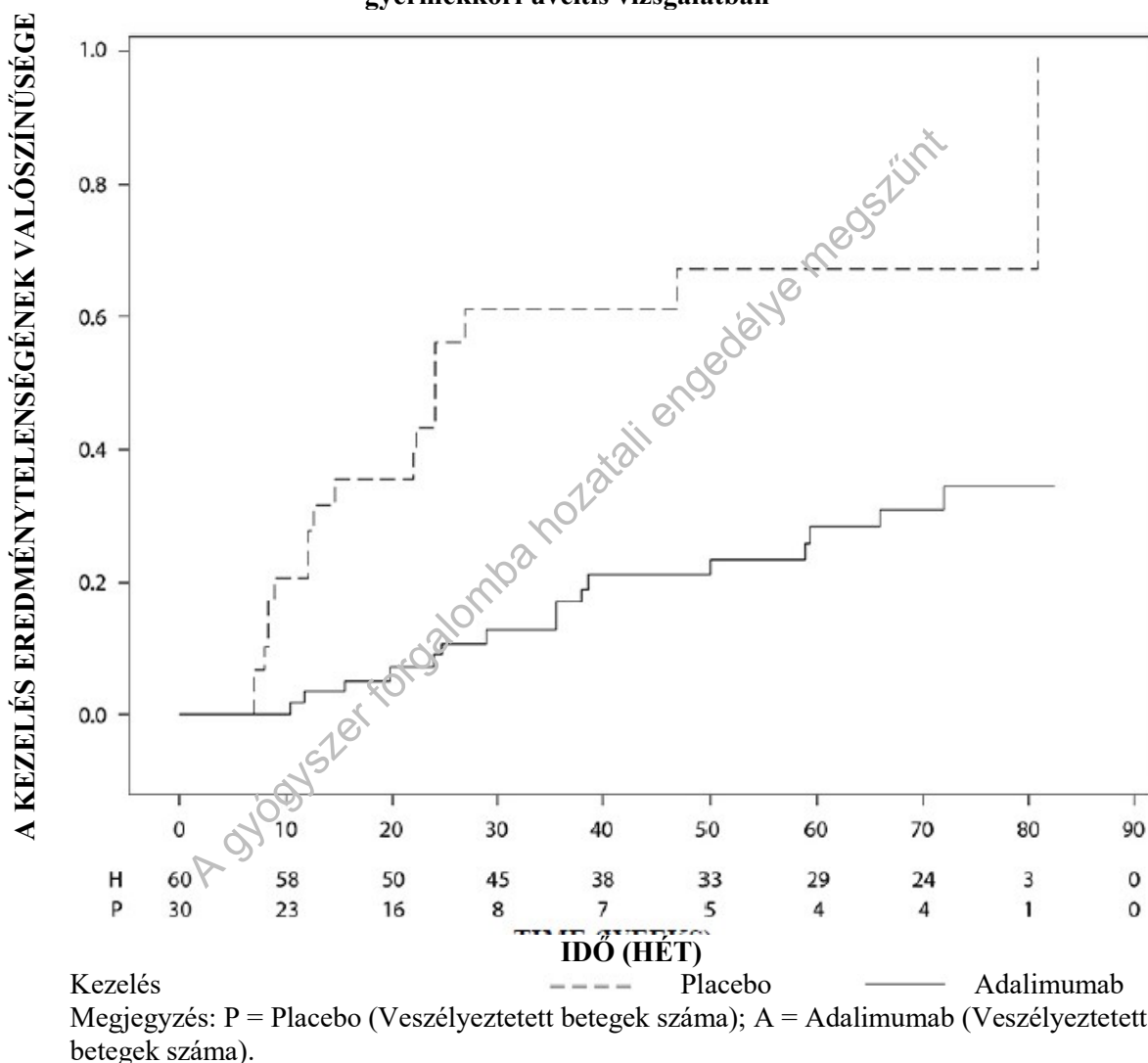
Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát 90, 2 és 18 éves kor közötti, aktív, JIA-asszociált, nem fertőzőes eredetű anterior uveitisben szenvedő, legalább 12 hetes metotrexát-kezelésre refrakter gyermeknél egy randomizált, kettős vak, kontrollált vizsgálatban értékelték. A betegek vagy placebót, vagy 20 mg adalimumabot (30 kg testtömeg alatt), illetve 40 mg adalimumabot (legalább 30 kg-os testtömeg esetén) kaptak minden második héten a kezelés kezdetén alkalmazott metotrexát dózissal kombinálva.

Az elsődleges végpont a „kezelés eredménytelenségéig eltelt idő” volt. A kezelés eredménytelenségének kritériumai a szemgyulladás romlása, vagy tartós nem javulása, részleges javulás tartós szemészeti társbetegségek kialakulása mellett, vagy a szemészeti társbetegségek romlása, nem engedélyezett egyidejű gyógyszeralkalmazás, vagy a kezelés hosszabb ideig tartó felfüggesztése voltak.

Klinikai válasz

Az adalimumab szignifikánsan késleltette a kezelés eredménytelenségéig eltelt időt a placebohoz képest (lásd 3. ábra, $p < 0,0001$, log rank-próba). A kezelés eredménytelenségéig eltelt medián időtartam 24,1 hét volt placeboval kezelt betegek esetén, míg az adalimumabbal kezelt betegek esetén a kezelés eredménytelenségéig eltelt medián időtartam nem volt becsülhető, mivel kevesebb mint a betegek felénél tapasztaltak kezelési eredménytelenséget. Az adalimumab szignifikánsan, 75%-kal csökkentette a kezelési eredménytelenség kockázatát a placebohoz képest, ahogy ezt a relatív házárd érték mutatja ($HR = 0,25$ [95%-os CI: 0,12; 0,49]).

1. ábra: A kezelés eredménytelenségéig eltelt időt bemutató Kaplan-Meier görbék gyermekkori uveitis vizsgálatban



Uveitis felnőtteknél

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát nem fertőzőes eredetű, intermedier, posterior és panuveitisben szenvedő felnőtt betegeknek (az izolált anterior uveitisben szenvedő betegek kizárásra kerültek), két randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban (UV I és II) értékelték. A betegek vagy placebót vagy 80 mg adalimumabot kaptak kezdő dózisként, melyet a kezdő dózis beadásától számított egy hét múlva minden második héten adott 40 mg adalimumab követett. Egy nem biológiai immunosuppresszív szer állandó dózisban történő együttes alkalmazása megengedett volt.

Az UV I vizsgálatban 217, kortikoszteroid kezelés (napi 10-60 mg prednizon *per os*) ellenére aktív uveitisben szenvedő beteget értékelték. Minden beteg két hétig napi 60 mg prednizont kapott a vizsgálat kezdetekor, melyet kötelező fokozatos dóziscsökkentés követett, ami a 15. hétig a kortikoszteroid teljes elhagyásával fejeződött be.

Az UV II vizsgálatban 226, inaktív uveitisben szenvedő olyan beteget értékelték, akik hosszú távú kortikoszteroid-kezelést (napi 10-35 mg prednizon *per os*) igényeltek a vizsgálat megkezdésekor betegségük egyensúlyban tartásához. A betegek később kötelező, fokozatos dóziscsökkentéssel estek át, ami a 19. hétig a kortikoszteroid teljes elhagyásával fejeződött be.

Az elsődleges hatásossági végpont mindkét vizsgálatban a „kezelés eredménytelenségéig eltelt idő” volt. A kezelés eredménytelensége definíció szerint egy többkomponensű kimenetel, mely az alábbi komponensekből tevődött össze: gyulladásos chorioretinalis és/vagy gyulladásos retinalis vascularis léziók, elülső csarnoki sejtszint, üvegtesti homály mértéke és a legjobb korrigált látásélesség.

Klinikai válasz

Mindkét vizsgálat eredményei a kezelés eredménytelensége kockázatának a statisztikailag szignifikáns csökkenését igazolták az adalimumabbal kezelt betegeknel, a placebóval kezelt betegekhez képest (lásd 22. táblázat). A kezelés eredménytelenségének arányát tekintve mindkét vizsgálat kimutatta az adalimumab korai és fenntartott hatását a placebóval szemben (lásd 2. ábra).

22. táblázat
A kezelés eredménytelenségéig eltelt idő az UV I és UV II vizsgálatban

Elemzés Kezelés	N	Eredménytelenség N (%)	Eredménytelenségig eltelt idő középértéke (hónap)	Relatív hazárd ^a (HR)	HR ^a 95%-os CI	P érték ^b
A kezelés eredménytelenségéig eltelt idő a 6. héten vagy azt követően az UV I vizsgálatban						
Elsődleges elemzés (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	-	-	-
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001
A kezelés eredménytelenségéig eltelt idő a 2. héten vagy azt követően az UV II vizsgálatban						
Elsődleges elemzés (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	-	-	-
Adalimumab	115	45 (39,1)	NB ^c	0,57	0,39; 0,84	0,004

Megjegyzés: Eseménynek értékelték a kezelés eredménytelenségét a 6. héten vagy azt követően (UV I vizsgálat) vagy a 2. héten vagy azt követően (UV II vizsgálat). Azoknak a betegeknek az adatait törölték a vizsgálat abbahagyásakor, akik nem a kezelés eredménytelensége miatt hagyták abba a vizsgálatot.

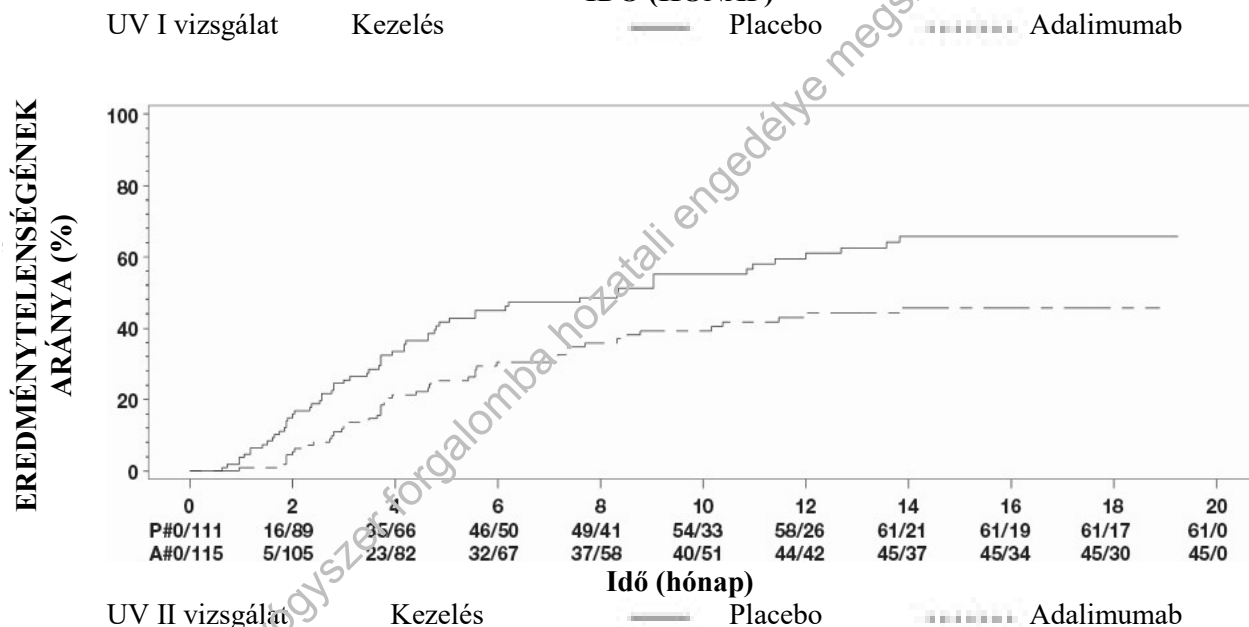
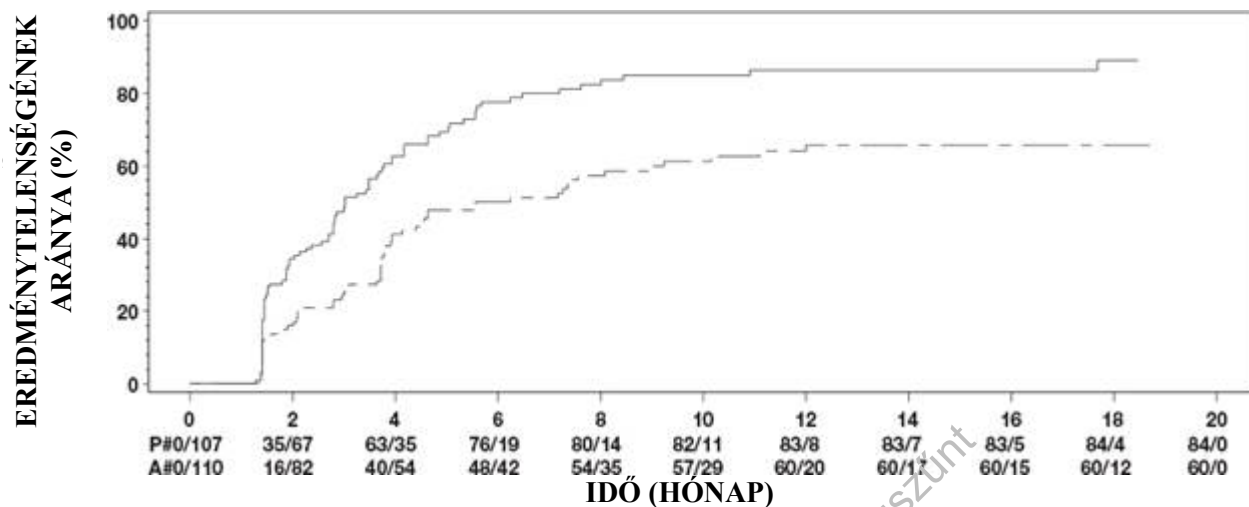
^a az adalimumab placebóval szembeni relatív hazárd értéke arányos hazárd regresszióból, a kezelést faktorként figyelembe véve.

^c Logrank-próbából meghatározott 2-oldalas P érték.

^f NB = nem becsülhető. A veszélyeztetett betegek kevesebb mint felénél történt esemény.

2. ábra: A kezelés eredménytelenségéig eltelt időt a 6. héten vagy azt követően (UV I vizsgálat) illetve a 2. héten vagy azt követően (UV II vizsgálat) bemutató Kaplan-Meier

görbék



Megjegyzés: P# = Placebo (Események száma/Veszélyeztetett betegek száma); A# = Adalimumab (Események száma/Veszélyeztetett betegek száma).

Az UV I vizsgálatban statisztikailag szignifikáns különbségeket figyeltek meg az adalimumab javára a placebohoz képest a kezelés eredménytelenségének valamennyi komponensét tekintve. Az UV II vizsgálatban csak a látásélesség esetén figyeltek meg statisztikailag szignifikáns különbséget, de a többi komponens esetében is az adalimumab-kezelés számszerű előnye igazolódott.

Az UV I és UV II vizsgálat nem-kontrollos, hosszú távú kiterjesztésében résztvevő 417 beteg közül 46 bizonyult vizsgálatra alkalmatlannak (például a diabéteszes retinopathia másodlagos komplikációi alakultak ki náluk, szürkehályog-műtét vagy vitrektómia következtében), és került kizárára a hatásosság elsődleges elemzéséből. A 371 vizsgálatban maradó beteg közül 276 értékelésre alkalmas beteg érte el a 78 hetet a nyílt elrendezésű adalimumab kezelés során. A megfigyelt adatok elemzése alapján 222 beteg (80,4%) volt nyugalmi állapotban (aktív gyulladásos elváltozás nélkül, elülső csarnoki sejt szint $\leq 0,5+$, üvegtesti homály mértéke $\leq 0,5+$), napi folyamatos $\leq 7,5$ mg szteroid dózis mellett, és 194 beteg (66,7%) szteroid kezelés nélküli nyugalmi állapotban volt. A legjobb korrigált látásélesség javult vagy változatlan maradt (kevesebb mint 5 értéket romlott) a szemek 88,4%-a esetében a 78. héten. A vizsgálatot a 78. hét

előtt abbahagyó betegek 11%-a mellékhatások, 5%-a az adalimumab-kezelésre adott elégtelen válasz miatt hagyta abba a kezelést.

Életminőség

A betegek által jelentett, látásfunkcióval összefüggő kimenetelt mindkét vizsgálatban a NEI VFQ-25 (National Eye Institute Vizuális Funkciós Kérdőíve) felhasználásával mérték fel. Az adalimumab számszerű előnyt mutatott az alpontok többségében, és statisztikailag szignifikáns különbség mutatkozott a megszokott látás, szemfájdalom, közellátás, mentális egészség és az összpontszámok átlaga tekintetében az UV I vizsgálatban, és a megszokott látás és mentális egészség vonatkozásában az UV II vizsgálatban. A látással összefüggő hatások közül nem mutatott számszerű előnyt az adalimumab a színlátás vonatkozásában az UV I vizsgálatban és a színlátás, a perifériás látás és a közellátás vonatkozásában az UV II vizsgálatban.

Immunogenitás

Adalimumab-ellenes antitestek képződhetnek adalimumab-kezelés során. Adalimumab-ellenes antitestek kialakulása az adalimumab clearance-ének növekedésével és hatásosságának csökkenésével jár. Az adalimumab-ellenes antitestek jelenléte és a mellékhatások előfordulása között nincs nyilvánvaló összefüggés.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez adalimumab-tartalmú referencia-készítménnyel végzett vizsgálatok eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően colitis ulcerosában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás és eloszlás

A minden második héten 24 mg/m^2 (legfeljebb maximum 40 mg) dózis subcutan alkalmazását követően a polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritises (JIA) betegeknél, akiknek életkora 4 – 17 év volt, az átlagos legalacsonyabb dinamikus egyensúlyi állapotú (a 20.-tól a 48. hétig mért értékek) szérum adalimumab koncentráció értéke $5,6 \pm 5,6 \text{ µg/ml}$ (102% CV) volt, ha az adalimumabot metotrexát nélkül alkalmazták, míg $10,9 \pm 5,2 \text{ µg/ml}$ (47,7% CV) a kiegészítő metotrexát-kezelés esetén.

Azoknál a polyarticularis JIA-ban szenvedő betegeknél, akiknek életkora 2 - <4 volt, vagy 4 évesnél idősebbek voltak, de a testtömegük 15 kg -nál kevesebb volt, és 24 mg/m^2 dózissal adalimumabot kaptak, a legalacsonyabb átlagos dinamikus egyensúlyi állapotban mért adalimumab koncentráció $6,0 \pm 6,1 \text{ µg/ml}$ (101% CV) volt, ha az adalimumabot metotrexát nélkül alkalmazták és $7,9 \pm 5,6 \text{ µg/ml}$ (71,2% CV) volt metotrexáttal kombinált terápia esetén.

Azoknál a 6-17 éves, enthesitis asszociált arthritisen szenvedő betegeknél, akik 24 mg/m^2 (maximum 40 mg) dózissal adalimumabot kaptak subcutan minden második héten, a legalacsonyabb átlagos dinamikus egyensúlyi állapotban mért adalimumab koncentráció (a 24. héten mérve) $8,8 \pm 6,6 \text{ µg/ml}$ volt, ha az adalimumabot metotrexát nélkül alkalmazták és $11,8 \pm 4,3 \text{ µg/ml}$ volt metotrexáttal kombinált terápia esetén.

Azoknál a krónikus plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknél, akik $0,8 \text{ mg/kg}$ (legfeljebb 40 mg) dózissal adalimumabot kaptak subcutan minden második héten, az átlagos ($\pm \text{SD}$), dinamikus egyensúlyi állapotban mért adalimumab koncentráció körülbelül $7,4 \pm 5,8 \text{ µg/ml}$ (79% CV) volt.

Középsúlyos-súlyos Crohn-betegségben szenvedő gyermekkorú betegeknek az adalimumab nyílt elrendezésben alkalmazott indukciós dózisa 160/80 mg, illetve 80/40 mg volt a 0. és a 2. héten, figyelembe véve a testtömegre meghatározott 40 kg-os határértéket. A 4. héten a betegeket 1:1 arányban standard dózissal (40/20 mg minden második héten) vagy alacsony dózissal (20/10 mg minden második héten) fenntartó kezelési csoportba randomizálták a testtömegük alapján. A 4. hétre elért átlag ($\pm$ SD) mélyponti szérumsadalimumab-koncentráció $15,7 \pm 6,6$ μ g/ml volt a 40 kg-os, vagy annál nagyobb testtömegű betegeknek (160/80 mg), míg a 40 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegeknek (80/40 mg) ez az érték $10,6 \pm 6,1$ μ g/ml volt.

Azoknál a betegeknek, akik a randomizált kezelésen maradtak, az 52. héten az átlagos ($\pm$ SD) mélyponti szérumsadalimumab-koncentráció a standard dózissal kezelt csoportjában $9,5 \pm 5,6$ μ g/ml, míg az alacsony dózissal kezelt betegeknél $3,5 \pm 2,2$ μ g/ml volt. Az átlagos mélyponti koncentráció fennmaradt azoknál a betegeknek, akik kéthetenkénti adalimumab-kezelést kaptak az 52. hétig. Azoknál a betegeknek, akiknél a kezelés gyakoriságát kéthetenkéntiről heti egyszerre emelték, az átlagos ($\pm$ SD) szérumsadalimumab-koncentráció az 52. héten $15,3 \pm 11,4$ μ g/ml (40/20 mg, hetente), illetve $6,7 \pm 3,5$ μ g/ml (20/10 mg, hetente) volt.

Az adalimumab expozícióját uveitisben szenvedő gyermekeknek populációs farmakokinetikai modellezéssel és szimulációval határozták meg egyéb keresztindikációs gyermekgyógyászati betegek (gyermekkori psoriasis, juvenilis idiopathiás arthritis, gyermekkori Crohn-betegség és entetitis asszociált arthritis) farmakokinetikája alapján. Nem állnak rendelkezésre klinikai expozíciós adatok a telítő dózis 6 évnél fiatalabb gyermekeknek történő alkalmazásáról. A várható expozíció alapján metotrexát hiányában a telítő dózis a szisztémás expozíció kezdeti növekedéséhez vezethet.

Dózis-hatás összefüggés gyermekgyógyászati betegeknek

JIA-ban (pJIA és ERA) szenvedő betegeknek végzett klinikai vizsgálati adatok alapján állapították meg a dózis-hatás összefüggést a plazmakoncentrációk és a Pédiátriai ACR 50 válasz között. Az adalimumab látszólagos plazmakoncentrációja, ami a Pédiátriai ACR 50 válasz maximális valószínűsége felének eléréséhez szükséges, (EC50) 3 μ g/ml (95% CI: 1-6 μ g/ml) volt.

Az adalimumab koncentrációja és hatásossága közötti dózis-hatás összefüggést a súlyos, krónikus plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknek a PASI 75 és a PGA tiszta vagy minimális értékre vonatkozóan állapították meg. A PASI 75 és PGA tiszta vagy minimális érték emelkedett a növekvő adalimumab-koncentrációkkal, mindkettő hasonló látszólagos EC50 értékkel, ami hozzávetőlegesen 4,5 μ g/ml (95% CI: 0,4-47,6 illetve 1,9-10,5) volt.

Felnőttek

40 mg adag egyszeri subcutan beadását követően az adalimumab felszívódása és eloszlása lassú volt, a szérumban a csúskoncentrációt csak a beadást követő 5. napon érte el. Az adalimumab átlagos abszolút biohasznosulása, 40 mg adalimumab subcutan beadását követően, három vizsgálat eredményei alapján 64% volt. 0,25 mg/kg-tól 10 mg/kg-ig terjedő adag egyszeri intravénás beadását követően a szérumsadalimumab koncentráció az adaggal részarányos volt. 0,5 mg/kg-os adag (~40 mg) beadását követően, a clearance 11 és 15 ml/óra között, az eloszlási térfogat (V_{ss}) 5-6 liter között változott, és az átlagos féléletidő megközelítőleg két hét volt. Az adalimumab synovialis folyadékban mérhető koncentrációja néhány rheumatoid arthritises beteg vizsgálata alapján, a szérumsadalimumab koncentráció 31-96%-a volt.

Felnőtt rheumatoid arthritises (RA), metotrexáttal nem kezelt betegeknek minden második héten subcutan beadott 40 mg adalimumab után az átlagos legalacsonyabb dinamikus egyensúlyi állapotban mért koncentráció megközelítőleg 5 μ g/ml volt, míg metotrexáttal együtt alkalmazva ez az érték 8-9 μ g/ml volt. Az adalimumab dinamikus egyensúlyi állapotban mért

szerumkoncentrációja csaknem részarányosan nőtt kéthetenként, illetve hetenként subcutan adott 20, 40 illetve 80 mg dózis adagolásával.

Psoriasisos felnőtt betegek esetében a legalacsonyabb egyensúlyi plazma-koncentráció átlagértéke 5 µg/ml volt a minden második héten 40 mg adalimumabbal végzett monoterápia esetén.

Crohn-betegségben szenvedő betegeknél az adalimumab 80 mg-os telítő adagja a 0. héten, majd 40 mg a 2. héten hozzávetőlegesen 5,5 µg/ml-es minimális adalimumab szerumszintet eredményez az indukció időszakában. A 0. héten 160 mg-os telítő dózist, majd a 2. héten 80 mg adalimumabot adva az adalimumab mélyponti szerumszintje kb. 12 µg/ml az indukció időszakában. Megközelítőleg 7 µg/ml egyensúlyi minimális szerumszintet mértek olyan Crohn-betegségben szenvedő betegeknél, akik minden második héten 40 mg adalimumabot kaptak fenntartó adagként.

Uveitisben szenvedő felnőtt betegeknél a 80 mg-os telítő adag a 0. héten, melyet minden második héten beadott 40 mg követ az 1. héttől kezdve, hozzávetőlegesen 8-10 µg/ml átlagos egyensúlyi koncentrációt eredményezett.

A populációs farmakokinetikai és farmakokinetikai/farmakodinámás modellezés és szimuláció hasonló adalimumab-expozíciót és hatásosságot prognosztizált azoknál a betegeknél, akiket minden második héten 80 mg-mal kezeltek, és azoknál, akiket hetente 40 mg-mal kezeltek (ideértve a rheumatoid arthritisben, hidradenitis suppurativában, colitis ulcerosában, Crohn-betegségben vagy psoriasisban szenvedő felnőtt betegeket, serdülőkori HS-ben szenvedő betegeket és legalább 40 kg testtömegű, Crohn-betegségben szenvedő gyermekeket is).

Elimináció

Több mint 1300 RA betegen végzett populációs farmakokinetikai vizsgálatokból származó adatok alapján derült ki, hogy a testsúly növekedésével nő az adalimumab-clearance. A testsúlykülönbség korrekciója után úgy látszik, a nemnek és az életkornak minimális hatása van az adalimumab clearance-ére. A szerumban mérhető, adalimumab-ellenes antitestekhez (AAA) nem kötődő szabad-adalimumab koncentráció alacsonyabbnak bizonyult olyan betegek esetében, akiknél mérhető volt az AAA-szintje.

Máj- vagy vesekárosodás

Az adalimumabot nem vizsgálták máj- vagy vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Egyszeri és ismételt dózisu toxicitási- és genotoxicitási nem klinikai vizsgálatok nem igazoltak különleges veszélyt az emberre.

Majmokon folytattak vizsgálatot a gyógyszernek az embrionális - magzati fejlődésre, illetve a perinatalis fejlődésre gyakorolt hatásának felmérésére, aminek során 0,30 mg/kg illetve 100 mg/kg dózisu adalimumabot adtak majmoknak (csoportonként 9-17 majom), a magzati károsodás minden jele nélkül. Sem karcinogenitási vizsgálatok, sem standard fertilitás és postnatalis toxicitási vizsgálatok nem történtek megfelelő antitest modell hiányában, mivel az adalimumab a rágcsló TNF-fel alacsony keresztreakciót mutat, és ellene a rágcslókban neutralizáló antitestek képződnek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát
Dinátrium-foszfát-dihidrát
Mannit
Nátrium-klorid
Citromsav-monohidrát
Nátrium-citrát
Poliszorbát 80
Nátrium-hidroxid (a pH beállításához)
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg az eredeti dobozban tárolandó.

A gyermekgyógyászati alkalmazásra szánt Kromea 40 mg/0,8 ml oldatos injekció legfeljebb 25°C-on, maximum 14 napig tárolható. Az injekciós üveget fénytől védeni kell, és meg kell semmisíteni, amennyiben a 14 napos időtartam alatt nem használták fel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Kromea 40 mg/0,8 ml oldatos injekció gyermekgyógyászati alkalmazásra egyszer használatos injekciós üvegben

0,8 ml oldat előretöltött (I. típusú üveg) injekciós üvegben gumidugóval (bromobutil gumi) és alumínium kupakkal.

Minden doboz 1 injekciós üveget, 1 steril injekciós fecskendőt, 1 steril tűt, 1 injekciós üveg adaptert és 2 alkoholos törlőt tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1357/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

2019. április 2.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK)
GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK
VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ
ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A
GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz
Ausztria

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont)

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek..

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A (felnőtteknek és gyermekeknek szóló) Betegemlékeztető Kártyák a következő kulcsfontosságú elemeket tartalmazzák:

- fertőzések, ideértve a tuberculosist
- daganatos betegség
- idegrendszeri problémák
- védőoltások

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

FALTKARTON

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kromea 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
adalimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg adalimumab 0,8 ml-es előretöltött fecskendőben

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátriumdihidrogénfoszfát-dihidrát, dinátriumfoszfátdihidrát, mannit, nátriumklorid, citromsavmonohidrát, nátriumcitrát, poliszorbát 80, nátrium-hidroxid és injekcióhoz való víz.

GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció,
2 db előretöltött fecskendő
2 db alkoholos törlő
6 db előretöltött fecskendő
6 db alkoholos törlő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

Bőr alá történő beadásra.
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

Itt nyílik

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!

További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendő az eredeti dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
ElseKrönerStraße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1357/002

EU/1/19/1357/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Kromeya 40 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

FECSKENDŐ CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kromeya 40 mg injekció
adalimumab
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

40 mg/0,8 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ FALTKARTON

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kromea 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
adalimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg adalimumab 0,8 ml-es előretöltött injekciós tollban

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátriumdihidrogén-foszfátdihidrát, dinátriumfoszfátdihidrát, mannit, nátriumklorid, citromsavmonohidrát, nátriumcitrát, poliszorbát 80, nátriumhidroxid és injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció.

2 db előretöltött injekciós toll

2 db alkoholos törlő

6 db előretöltött injekciós toll

6 db alkoholos törlő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA (I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

Bőr alá történő beadásra.

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

Itt nyílik

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!

További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós toll a dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(D)

EU/1/19/1357/003

EU/1/19/1357/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRASSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Kromeya 40 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ INJEKCIÓS TOLL CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA (I)

Kromeya 40 mg injekció
adalimumab
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

40 mg/0,8 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ FALTKARTON

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kromea 40 mg/0,8 ml oldatos injekció gyermekeknek
adalimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg adalimumab 0,8 ml-es injekciós üvegben

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát, dinátrium-foszfát-dihidrát, mannit, nátrium-klorid, citromsav-monohidrát, nátrium-citrát, poliszorbát 80, nátrium-hidroxid és injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció.

1 db injekciós üveg
1 db steril fecskendő
1 db steril tű
1 db adapter az injekciós üveghez
2 db alkoholos törlő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

Bőr alá történő beadásra.
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

Itt nyílik

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!
További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg az eredeti dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA (I)

EU/1/19/1357/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Kromeya 40 mg/0,8 ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA (I)

Kromeya 40 mg/0,8 ml injekció
adalimumab
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

40 mg/0,8 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegtájékoztató: Információ a beteg számára

Kromeya 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben adalimumab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.

A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdheti alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Orvosától egy Betegemlékeztető Kártyát is fog kapni fontos biztonsági információkkal, amit a Kromeya alkalmazása előtt és a Kromeya-val történő kezelés során is figyelembe kell venni. Tartsa magánál ezt a Betegemlékeztető Kártyát, a kezelés alatt és az utoljára beadott Kromeya injekciót követő 4 hónapban is.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Ön tüneteire hasonlók.
- Ha bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik (lásd 4. pont).

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Kromeya és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Kromeya alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Kromeya-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Kromeya-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk
7. Használati útmutató

1. Milyen típusú gyógyszer a Kromeya és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Kromeya hatóanyaga az adalimumab, egy, a szervezet immun (védekező) rendszerére ható gyógyszer.

A Kromeya az alábbi gyulladásos betegségek kezelésére alkalmazható:

- Reumatoid arthritisz (reumás ízületi gyulladás)
- Poliartikuláris juvenilis idiopátiás arthritisz (gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás)
- Entezitisszel társult arthritisz (az inak tapadási helyének gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladás)
- Spondilitisz ankilopoetika (a csigolyák összecsontosodásával járó kisízületi gyulladás)
- Axiális spondiloarthritisz (spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás)
- Arthritisz pszoriatika (pikkelysömörrel járó ízületi gyulladás)
- Pszoriázis (pikkelysömör)
- Crohn-betegség (nem fertőzőes eredetű bélgyulladás)
- Kolitisz ulceróza (nem fertőzőes eredetű, kifekélyesedő vastagbélgyulladás), és

- Nem fertőzőes eredetű uveitisz (szemgyulladás)

A Kromeya hatóanyaga, az adalimumab egy emberi monoklonális antitest (ellenanyag). A monoklonális antitestek fehérjék, amelyek speciális célponthoz kötődnek a szervezetben.

Az adalimumab célpontja egy másik, tumor nekrozis faktor (TNF α) nevű fehérje, mely a fent felsorolt gyulladásos betegségekben megnövekedett mennyiségben van jelen. A TNF α -hoz való kötődéssel a Kromeya gátolja annak hatását és csökkenti a gyulladást ezen betegségekben.

Reumatoid arthritisz

A reumatoid arthritisz az ízületek gyulladásos betegsége.

A Kromeya alkalmazható a felnőttkori reumatoid arthritisz kezelésére. Ha Ön középsúlyos, vagy súlyos aktív reumatoid arthritiszben szenved, először más, betegségmódosító reumaellenes szerekkel, például metotrexáttal javasolt kezelni. Abban az esetben javasolt a Kromeya alkalmazása a reumatoid arthritisz kezelésére, ha Ön ezekre a kezelésekre nem reagál megfelelően.

A Kromeya súlyos, aktív és progresszív reumatoid arthritiszben előzetes metotrexát kezelés nélkül is alkalmazható.

A Kromeya lelassíthatja a betegség okozta ízületi porc- és csont-károsodást és javíthatja a fizikai funkciót.

A Kromeya-t általában metotrexáttal használják. Amennyiben az Ön kezelőorvosa a metotrexát adását nem tartja megfelelőnek, abban az esetben a Kromeya önállóan alkalmazható.

Poliartikuláris juvenilis idiopátiás arthritisz és entezitisszel társult arthritisz

A gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás és az entezitisszel társult arthritisz az ízületek gyulladásos betegsége, mely rendszerint először gyerekkorban jelentkezik.

A Kromeya apoliartikuláris juvenilis idiopátiás arthritisz kezelésére 2 és 17 év közötti gyerekeknél és serdülőknél, entezitisszel társult arthritisz kezelésére pedig 6-17 éves gyerekek és serdülők kezelésére alkalmazható. A betegek először egyéb betegségmódosító reumaellenes szert, például metotrexátot kaphat. Akkor kapnak a betegek a poliartikuláris juvenilis idiopátiás arthritisz vagy entezitisszel társult arthritisz kezelésére Kromeya-t, ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően.

Spondilitisz ankilopoetika és spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató axiális spondiloarthritisz

A spondilitisz ankilopoetika és a spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató axiális spondiloarthritisz a gerincoszlop gyulladással járó betegsége.

A Kromeya alkalmazható felnőtteknél ezen betegségek kezelésére. Ha Ön spondilitisz ankilopoetikában vagy spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató axiális spondiloarthritiszben szenved, először egyéb gyógyszereket kap. Ön abban az esetben fog Kromeya-t kapni a betegséggel kapcsolatos panaszok és tünetekcsökkentése érdekében, ha nem reagál megfelelő módon ezekre a gyógyszerekre.

Arthritisz pszoriatica

Az arthritisz pszoriatica az ízületek olyan gyulladásos betegsége, amely pikkelysömörrel társul.

A Kromeya alkalmazható a felnőttkori arthritisz pszoriatica kezelésére. Kimutatták, hogy a Kromeya lassíthatja az ízületekben a betegség által okozott porc- és csontkárosodást, valamint javítja a fizikai funkciókat.

Plakkos pszoriázis felnőtteknél és gyermekeknél

A plakkos pszoriázis egy gyulladásos bőrbetegség, amely ezüstös pikkelyekkel borított piros, hámló, kérges foltokat okoz a bőrön. A plakkos pszoriázis a körömet is érintheti, a köröm töredezését, megvastagodását, a körömágytól való elválását okozva, ami fájdalmas lehet. A pszoriázist vélhetően a szervezet immunrendszerének hibája okozza, amely a bőrsejtek fokozott termelődéséhez vezet.

A Kromeya alkalmazható a középsúlyos vagy súlyos felnőttkori pszoriázis kezelésére. A Kromeya alkalmazható súlyos plakkos pszoriázisban szenvedő, 4-17 év közötti gyermekeknél és serdülőknél is, akiknél a bőrön alkalmazott gyógyszerek és az UV fénykezelés nem használtak, vagy nem alkalmazhatóak.

Crohn-betegség felnőtteknél és gyermekeknél

A Crohn-betegség a vékonybél gyulladásos betegsége.

A Kromeya alkalmazható Crohn-betegségben szenvedő felnőttek és a 6 és 17 éves kor közötti gyermekek kezelésére. Ha Ön Crohn-betegségben szenved, akkor először Önt másfajta gyógyszerekkel kezdik el kezelni. Ha ezekre a gyógyszerekre nem reagál megfelelően, akkor Kromeya-t kap a Crohn-betegség okozta panaszok és tünetek enyhítése céljából.

Kolitisz ulceróza

A kolitisz ulceróza a vastagbél gyulladásos betegsége.

A Kromeya alkalmazható kolitisz ulceróza kezelésére felnőtteknél. Ha kolitisz ulcerózában szenved, akkor Önt először másfajta gyógyszerekkel kezdik el kezelni. Ha ezekre a gyógyszerekre nem reagál megfelelően, akkor Kromeya-t kap a betegség okozta panaszok és tünetek enyhítése céljából.

Nem fertőzőes eredetű uveitisz felnőtteknél és gyermekeknél

A nem fertőzőes eredetű szemgyulladás a szem bizonyos részeit érintő gyulladásos betegség. A gyulladás látásromláshoz és/vagy szemben úszkáló homályok (fekete pontok vagy vékony csíkok, melyek a látótérben mozognak) megjelenéséhez vezethet. A Kromeya a gyulladás csökkentésén keresztül hat.

A Kromeya alkalmazható

- felnőtteknél a szemfeneket érintő nem fertőzőes eredetű uveitis kezelésére
- 2 évesnél idősebb gyermekeknél a szem elülső részét érintő krónikus, nem fertőzőes eredetű uveitis kezelésére.

2. Tudnivalók a Kromeya alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Kromeya-t,

- ha allergiás az adalimumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha súlyos fertőzésben szenved, beleértve az aktív tuberkulózist, szepszist (vérmérgezés), vagy más opportunist fertőzést (a gyengült immunrendszeri működéssel kapcsolatos szokatlan fertőzések). Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha bármilyen fertőzésre utaló tünete van, mint pl. láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).
- ha középsúlyos vagy súlyos szívelégtelenségben szenved. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha súlyos szív problémája van vagy volt (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Kromeya alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Allergiás reakciók

- Ha allergiás reakciót észlel olyan tünetekkel, mint a mellkasi szorítás, ziháló légzés, szédülés, duzzanat vagy kiütés, ne alkalmazza a Kromeya-t és azonnal forduljon orvosához, mivel ritka esetekben ezek a reakciók életveszélyesek lehetnek.

Fertőzések

- Ha fertőzésben szenved, beleértve a hosszantartó vagy helyi fertőzést is (pl. lábszárfekély), a Kromeya alkalmazása előtt beszéljen orvosával. Ha kétségei vannak, forduljon orvosához.
- Kromeya-kezelés alatt könnyebben kaphat meg fertőzéseket. Ennek veszélye nagyobb lehet, ha a légzésfunkciója károsodott. Ezek a fertőzések súlyosak lehetnek és közéjük tartozik a tuberkulózis, a vírusok, gombák, élősködők vagy baktériumok, vagy már szokatlan fertőző ágensek okozta fertőzések és a szepszis (vérmérgezés). Ritka esetekben ezek a reakciók életveszélyesek lehetnek. Fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha olyan tünete van, mint a láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák. Orvosa a Kromeya-kezelés átmeneti felfüggesztését javasolhatja.

Tuberkulózis (TB)

- Mivel adalimumabbal kezelt betegeknél tuberkulózis kialakulását észlelték, így a Kromeya-kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa megvizsgálja Önnél a tuberkulózisra utaló panaszokat és tüneteket. Ebbe beletartozik a részletes orvosi kórelőzményének elemzése és a megfelelő szűrővizsgálatok (mint pl. mellkasröntgen vizsgálatra és tuberkulin teszt) elvégzése. A Betegemlékeztető Kártyán a vizsgálatok elvégzésének tényét és eredményét vezetni kell. Nagyon fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha bármikor tuberkulózisban szenvedett vagy közeli kapcsolatban volt bárkivel, akinek tuberkulózisa volt. A tuberkulózis kialakulhat a kezelés során annak ellenére is, hogy tuberkulózis elleni megelőző terápiát alkalmaztak. Ha a tuberkulózis tünetei (mint például hosszan tartó köhögés, testsúlycsökkenés, erőtlenység, hőemelkedés), vagy más fertőzésre utaló tünetek jelentkeznek a kezelés alatt vagy a kezelést követően, azonnal közölje orvosával.

Utazás / visszatérő fertőzések

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan területen él vagy olyan területre utazik, ahol a gombák okozta fertőzések, (mint például a hisztoplazmózis, kokcidiodomikózis vagy a blasztomikózis) nagyon gyakoriak.
- Közölje orvosával, ha kórelőzményében visszatérő fertőzés szerepel, vagy egyéb olyan állapot áll fenn, ami a fertőzés lehetőségét fokozza.

Hepatitis B

- Figyelmeztesse orvosát, ha Önhepatitisz B vírus (HBV) -hordozó, aktív HBV fertőzésben szenved, vagy feltételezi, hogy hepatitisz B fertőzés veszélye fenyegetheti. Orvosának HBV-vizsgálatot kell végeznie. Az adalimumab a vírushordozókban ismét aktiválhatja a HBV-t. Egyes ritka esetekben – különösen, ha más, az immunrendszer működését gátló szert is kap – a HBV ismételt aktiválódása életveszélyes lehet.

65 év feletti életkor

- Ha Ön 65 évesnél idősebb, a Kromeya alkalmazása alatt fogékonyabb lehet a fertőzésekre. Önnel és orvosával is különös figyelmet kell fordítania a fertőzés jeleire a Kromeya kezelés során.

Fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha olyan tünete van, mint a láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák.

Sebészeti vagy fogászati beavatkozás:

- Ha sebészeti vagy fogászati beavatkozás előtt áll, tájékoztassa orvosát, hogy Kromeya-kezelésben részesül. Orvosa a kezelés átmeneti felfüggesztését javasolhatja.

Demielinizációval járó betegség

- Ha demielinizációval (az idegrostok velőshüvelyét érintő betegség, mint például szklerózis multiplex) járó betegségben szenved vagy ilyen típusú betegség alakul ki Önnél, kezelőorvosa dönti el, hogy a Kromeya-kezelés alkalmazható-e, vagy folytatható-e Önnél. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan tüneteket tapasztal, mint a megváltozott látás, kar- vagy lábgyengeség, illetve zsibbadás vagy bizsergés a test bármelyik részén.

Védőoltások

- Bizonyos védőoltások a betegséget okozó baktériumok vagy vírusok élő, de gyengített formáját tartalmazzák, és fertőzést okozhatnak, ezért nem adhatóak a Kromeya-kezelés alatt. Védőoltás beadását megelőzően beszéljen orvosával. Ajánlott, hogy a gyermekek – ha lehetséges – a Kromeya-kezelés megkezdése előtt minden, életkoruknak megfelelően ütemezett védőoltást megkapjanak. Ha a terhessége alatt Kromeya-t kapott, a kisbabája a terhesség alatt kapott utolsó adagot követően legfeljebb 5 hónapig nagyobb eséllyel kaphat el valamilyen fertőzést. Fontos, hogy elmondja kisbabája orvosának vagy az őt kezelő egészségügyi személyzetnek, hogy a terhessége alatt Kromeya-t kapott, így ők el tudják dönteni, hogy kisbabájának mikor kell valamilyen védőoltást kapnia.

Szívelégtelenség

- Fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha súlyos szívbetege volt, vagy jelenleg is van. Ha Önnek enyhe szívelégtelensége van és Kromeya-kezelést kap, a szívelégtelenség tüneteit orvosának szorosan kell ellenőriznie. Ha új tünetek kialakulását vagy a szívelégtelenség tüneteinek rosszabbodását észleli (pl. légszomj, vagy lábdagadás), azonnal forduljon orvoshoz.

Láz, véraláfutás, vérzés vagy sápadtság

- Egyes betegek esetében a szervezet nem termel elég olyan vérsejtet, melyek leküzdénék a fertőzést, vagy segítenének megállítani a vérzést. Ha csillapíthatatlan láz, véraláfutás jelentkezik, vagy könnyen vérzik és sápadtnak látszik, azonnal értesítse orvosát. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy abbahagyják a kezelést.

Daganatos betegség

- Nagyon ritkán előfordult, hogy az adalimumabbal vagy más TNF-antagonista gyógyszerrel kezelt betegeknél bizonyos daganatfajták jelentkezik gyerekeknél és felnőtteknél. A hosszú ideje súlyos reumatoid arthritisben szenvedő betegeknél az átlagosnál nagyobb a kockázatuk, hogy limfóma (a nyirokrendszeret érintő daganat) vagy leukémia (a vért és a csontszövetet érintő daganat) alakul ki. Amennyiben Kromeya-t kap, a limfóma, leukémia vagy egyéb daganat kialakulásának kockázata fokozódhat. Ritka esetekben a nyirokdaganat (limfóma) egy ritka és súlyos típusát észlelték adalimumabbal kezelt betegeknél. E betegek közül egyeseket egyidejűleg azatioprinnel, illetve 6-merkaptopurinnal is kezeltek. Közölje orvosával, ha a Kromeya-val egyidejűleg azatioprint vagy 6-merkaptopurint is kap.
- Esetenként nem melanomás bőrrák kialakulását észlelték adalimumabbal kezelt betegeken. Ha új bőrelváltozások jelennek meg a kezelés alatt vagy a kezelést követően, vagy a meglévők külleme megváltozik, tájékoztassa kezelőorvosát.

- Voltak esetek, amikor egy adott tüdőbetegségben (idült obstruktív tüdőbetegség (COPD)) szenvedő, TNF-antagonistával kezelt betegeknél nem limfóma természetű rákos daganatok kialakulását észlelték. Ha Ön COPD-ben szenved vagy erős dohányos, kérje orvosa tanácsát, hogy vajon a TNF-antagonistával végzett kezelés megfelelő-e Önnek.
- Ritka esetekben a Kromea lupusz-szerű szindrómát okozhat. Keresse fel kezelőorvosát, ha olyan tüneteket észlel, mint a tartós, tisztázatlan eredetű bőrkiütés, láz, ízületi fájdalom vagy fáradtság.

Gyermekek és serdülők

- Védőoltások: ha lehetséges, a gyerekek a Kromea-kezelés megkezdése előtt minden, életkoruknak megfelelően ütemezett védőoltást kapjanak meg.
- Nem adható Kromea poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritiszben szenvedő gyerekeknek 2 éves kor alatt.
- Ne alkalmazza a 40 mg-os előretöltött fecskendőt vagy 40 mg-os előre töltött injekciós tollat, ha a javasolt dózis nem 40 mg.

Egyéb gyógyszerek és a Kromea

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A Kromea együtt adható metotrexáttal vagy egyéb betegségmódosító antireumatikus gyógyszerekkel (szulfaszalazin, hidroxiklorokin, leflunomid és injekciós arany készítmények), kortikoszteroidokkal vagy fájdalomcsillapítókkal, köztük a nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel is (NSAID).

Nem adhatók Kromea-val együtt anakinra vagy abatacept hatóanyagú gyógyszerek, mert fokozódik a súlyos fertőzések kockázata. Az adalimumab valamint más TNF-antagonisták és az anakinra vagy abatacept kombinálása nem javasolt, mivel fokozott lehet a fertőzések, köztük a súlyos fertőzések, valamint más káros farmakológiai kölcsönhatások kockázata.

Terhesség és szoptatás

Amennyiben terhes, úgy gondolja, hogy terhes lehet, vagy gyermeket tervez, kérje kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tanácsát ennek a gyógyszernek az alkalmazásáról.

Lehetőleg ne essen teherbe, és ezért megfelelő fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia a Kromea alkalmazása alatt és azt követően még legalább 5 hónapig. Ha teherbe esik, forduljon kezelőorvosához.

A Kromea csak akkor alkalmazható terhesség alatt, ha egyértelműen szükséges.

Egy terhes nővel végzett klinikai vizsgálat alapján nem volt magasabb a szülési rendellenességek kockázata azoknál a nőknél, akik a terhességük alatt adalimumab-kezelésben részesültek, mint az azonos betegségben szenvedő, adalimumab-kezelésben nem részesült nőknél.

Szoptatás alatt a Kromea alkalmazható.

Ha Ön a terhessége alatt Kromea-t kapott, a kisbabája nagyobb eséllyel kaphat el valamilyen fertőzést. Fontos ezért, hogy elmondja kisbabája orvosának vagy az őt kezelő egészségügyi személyzetnek, hogy a terhessége alatt Kromea-t kapott, mielőtt a kisbaba bármilyen védőoltást kapna (további információt a védőoltásokról szóló pontban talál).

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Kromea csekély mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez, kerékpározáshoz vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Előfordulhat olyan érzés, mintha forogna a szoba vagy a tér,

továbbá látászavar is előfordulhat.

A Kromeya nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz 0,8 ml-es dózisonként, így gyakorlatilag nátrium-mentesnek tekinthető.

3. Hogyan kell alkalmazni a Kromeya-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Kromeya-t bőr alá adott injekcióban kell adni (szubkután alkalmazása). 40 mg-nál kisebb szükséges dózis esetén a Kromeya 40 mg-os injekciós üveges kiszerelését kell használni.

A Kromeya ajánlott adagját az egyes engedélyezett javallatokban a következő táblázat tartalmazza.

Reumatoid arthritisz, arthritisz pszoriatica, spondilitisz ankilopoetika vagy axialis spondiloarthritisz a spondilitisz ankilopoetika röntgenjelei nélkül		
Életkor vagy testtömeg	Mennyit és milyen gyakran kell alkalmazni?	Megjegyzés
Felnőttek	40 mg mindenmásodik héten	Reumatoid arthritiszben a metotrexát adását folytatni kell a Kromeya alkalmazása alatt. Ha orvosa úgy ítéli meg, hogy a metotrexát nem megfelelő Önnek, a Kromeya adható önmagában is. Ha ön reumatoid arthritiszben szenved, és a Kromeya kezelés mellé nem kap metotrexátot, orvosa felemelheti a Kromeya adagját hetente egyszer 40 Mg-ra, vagy minden második héten adott 80 mg-ra.

Poliartikuláris juvenilis idiopátiás arthritisz		
Életkor vagy testtömeg	Mennyit és milyen gyakran kell alkalmazni?	Megjegyzés
2 évesnél idősebb, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek, serdülők és felnőttek	40 mg minden második héten	Nincs
2 évesnél idősebb, 10 kg-nál nagyobb, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők	20 mg minden második héten	Nincs

Entezitisszel társult arthritisz		
Életkor vagy testtömeg	Mennyit és milyen gyakran kell alkalmazni?	Megjegyzés
6 évesnél idősebb, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek, serdülők és felnőttek	40 mg minden második héten	Nincs

6 évesnél idősebb, 15 kg-nál nagyobb, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők	20 mg minden második héten	Nincs
--	----------------------------	-------

Plakkos pszoriázis

Életkor vagy testtömeg	Mennyit és milyen gyakran kell alkalmazni?	Megjegyzés
Felnőttek	A kezdő dózis 80 mg (két 40 mg-os injekció ugyanazon a napon), majd a kezdő dózis után egy héttel kezdve 40 mg minden második héten. A Kromea-t addig kell alkalmazni, amíg a kezelőorvos mondja.	Ha ez a dózis nem elég hatásos, a kezelőorvos emelheti a dózist hetente egyszer 40 mg-ra vagy minden második héten adott 80 mg-ra.
4-17 éves kor közötti, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők	A kezdő dózis 40 mg, majd egy héttel később 40 mg. Ezt követően, a szokásos adag 40 mg minden második héten.	Nincs
4-17 éves kor közötti, 15 kg-nál nagyobb, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők	A kezdő dózis 20 mg, majd egy héttel később 20 mg. Ezt követően, a szokásos adag 20 mg minden második héten.	Nincs

Crohn-betegség

Életkor vagy testtömeg	Mennyit és milyen gyakran kell alkalmazni?	Megjegyzés
6 évesnél idősebb, 40 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők s felnőttek	Kezdő dózis 80 mg (két 40 mg-os injekció ugyanazon a napon), majd 2 héttel később 40 mg. Amennyiben gyorsabb terápiás válaszra van szükség, kezelőorvosa rendelhet 160 mg kezdő dózist (négy 40 mg-os injekció egy nap alatt, vagy két 40 mg-os injekció két egymást követő napon), melyet 80 mg követ két héttel később (két 40 mg-os injekció ugyanazon a napon). Ezt követően, a szokásos adag 40 mg minden második héten.	Ha ez az adag nem elég hatékony, a kezelőorvosa megemlíheti az adagot hetenként egyszer 40 mg-ra vagy minden második héten 80 mg-ra.
6-17 éves kor közötti, 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők	Kezdő dózis 40 mg, majd 2 héttel később 20 mg. Amennyiben gyorsabb terápiás válaszra van szükség, kezelőorvosa rendelhet 80 mg-ot (két 40 mg-os injekció ugyanazon a napon), majd két héttel később 40 mg-ot.	Ha ez az adag nem elég hatékony, a kezelőorvos az adagolás gyakoriságát hetenként egyszer 20 mg-ra emelheti.

	Ezt követően, a szokásos adag 20 mg minden második héten.	
--	---	--

Kolitisz ulceróza		
Életkor vagy testtömeg	Mennyit és milyen gyakran kell alkalmazni?	Megjegyzés
Felnőttek	A kezdő dózis 160 mg (négy 40 mg-os injekció egy nap alatt, vagy két 40 mg-os injekció két egymást követő napon), melyet 80 mg követ két héttel később (két 40 mg-os injekció ugyanazon a napon). Ezt követően, a szokásos adag 40 mg minden második héten.	Ha ez adag nem elég hatékony, a kezelőorvosa megemelheti az adagot hetenként egyszer 40 mg-ra vagy minden második héten 80 mg-ra.

Nem fertőzőes eredetű uveitisz (szemgyulladás)		
Életkor vagy testtömeg	Mennyit és milyen gyakran kell alkalmazni?	Megjegyzés
Felnőttek	A kezdő dózis 80 mg (két 40 mg-os injekció ugyanazon a napon), majd a kezdő dózis után egy héttel kezdve 40 mg minden második héten. A Kromeya-t addig kell alkalmazni, amíg a kezelőorvos mondja.	A kortikoszteroidok vagy más, az immunrendszer működését befolyásoló gyógyszerek adása a Kromeya alkalmazása alatt folytatható. A Kromeya adható önmagában is.
2 éves kor feletti, 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők	20 mg minden második héten	Kezelőorvosa egy 40 mg-os kezdő dózist is felírhat, melyet egy héttel a szokásos, minden második héten 20 mg-os adagolás megkezdése előtt kell beadni. A Kromeya-t metotrexáttal kombinálva javasolt alkalmazni.
2 éves kor feletti, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők	40 mg minden második héten	Kezelőorvosa egy 80 mg-os kezdő dózist is felírhat, melyet egy héttel a szokásos, minden második héten 40 mg-os adagolás megkezdése előtt kell beadni. A Kromeya-t metotrexáttal kombinálva javasolt alkalmazni.

Az alkalmazással kapcsolatos tudnivalók és az alkalmazás módja

A Kromeya-t a bőr alá (szubkután injekció formájában) kell beadni.

A Kromeya injekció beadásával kapcsolatos részletes útmutatás a „7. Használati útmutató” című pontban található.

Ha az előírtnál több Kromeya-t alkalmazott:

Ha véletlenül a szükségesnél gyakrabban alkalmazta a Kromeya-t, azonnal forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez, és mondja el, hogy a szükségesnél többet adott be. Mindig vigye magával a

gyógyszer külső csomagolását, abban az esetben is, ha üres.

Ha elfelejtette alkalmazni a Kromeya-t:

Ha elfelejtette beadni az injekciót, adja be a következő Kromeya adagot rögtön, amikor eszébe jutott. A következő adagot az eredeti kezelési terv alapján meghatározott napon adja be, úgy mintha az előző adagot az előírás szerinti időpontban adta volna be.

Ha idő előtt abbahagyja a Kromeya alkalmazását:

A döntést, hogy abbahagyja a Kromeya alkalmazását, meg kell beszélni kezelőorvosával. Tünetei visszatérhetnek, ha abbahagyja a kezelést.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A legtöbb mellékhatás enyhe vagy közepes fokú. Néhány esetben kezelést igénylő, súlyos mellékhatás is előfordulhat. A mellékhatások az utolsó Kromeya injekciót követően legalább 4 hónapig még bekövetkezhetnek.

Azonnal forduljon orvoshoz, ha az allergiás reakció vagy szívelégtelenség bármelyik alábbi tünetét észleli:

- súlyos kiütés, csalánkiütés;
- duzzanat az arcon, kezeken vagy lábakon;
- nehézlégzés vagy nehézség a nyelés során;
- megerőltetéskor vagy lefekvéskor jelentkező nehézlégzés, vagy lábdagadás.

Minél hamarabb forduljon kezelőorvosához, ha az alábbiak bármelyikét észleli:

- fertőzésre utaló panaszok és tünetek, mint láz, rossz közérzet, sebek, fogászati problémák, vizeléskor jelentkező égő érzés, gyengeség vagy fáradtságérzés, vagy köhögés;
- idegrendszeri problémák tünetei, mint bizsergés, zsibbadás, kettős látás, kar- vagy lábgyengeség;
- bőrdaganat jelei, mint duzzanat vagy nem gyógyuló nyílt fekély;
- vérképzőszervi betegségekre jellemző panaszok és tünetek, mint állandó láz, véraláfutás, vérzés, sápadtság.

Az adalimumab alkalmazása során a következő mellékhatások előfordulását észlelték:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-nél jelentkezhet)

- helyi reakció az injekció beadásának helyén (köztük fájdalom, duzzadás, vörösség vagy viszketés);
- légúti fertőzések (köztük megfázás, orrfolyás, melléküreg-gyulladás, tüdőgyulladás);
- fejfájás;
- hasi fájdalom;
- hányinger és hányás;
- bőrkiütés;
- izomfájdalom.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhet)

- súlyos fertőzések (köztük vérmérgezés és influenza);
- belfertőzések (köztük gyomor-bélgyulladás);
- bőrfertőzések (köztük kötőszövet-gyulladás és övsömör);
- fülfertőzések;

- szájüregi fertőzések (köztük fogfertőzések és ajakherpesz);
- a nemi szervek fertőzései;
- húgyúti fertőzések;
- gombás fertőzések;
- ízületi fertőzések;
- jóindulatú daganatok;
- bőrrák;
- allergiás reakciók (köztük szezonális allergia);
- kiszáradás;
- hangulatváltozások (köztük depresszió);
- szorongás;
- alvászavar;
- érzékszavarok, például bizsergés, szurkáló érzés vagy zsibbadás;
- migrén;
- ideggyök nyomási tünetek (köztük derékfájdalom és lábfájás);
- látászavar;
- szemgyulladás;
- a szemhéj gyulladása és a szem duzzanata;
- vertigo (forgó jellegű szédülés);
- gyors szívverés-érzés;
- magas vérnyomás;
- kipirulás;
- hematóma (vérömleny);
- köhögés;
- asztma;
- légszomj;
- emésztőrendszeri eredetű vérzés;
- diszpepszia (emésztési zavar, puffadás, gyomorégés);
- a gyomorsav visszafolyása a nyelőcsőbe;
- szikla-szindróma (köztük szemszárazság és szájszárazság);
- bőrviszketés;
- viszkető bőrkiütés;
- véraláfutás;
- bőrgyulladás (mint például az ekcéma);
- a kéz- és lábujjkörmők töredezése;
- fokozott verejtékezés;
- hajhullás;
- pikkelysömör megjelenése vagy rosszabbodása;
- izomgörcsök;
- véres vizelet;
- veseproblémák;
- mellkasi fájdalom;
- ödéma (szöveti duzzadás folyadék visszatartás miatt);
- láz;
- a vérlemezkek számának csökkenése, ami növeli a vérzés vagy a véraláfutás kialakulásának kockázatát;
- csökkent gyógyulási készség.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhet)

- szokatlan fertőzések (ezek közé tartozik a tuberkulózis és más, olyan fertőzések), amelyek akkor alakulnak ki, amikor a betegségekkel szembeni ellenálló képesség lecsökken;
- ideggyógyászati eredetű fertőzések (köztük vírusos agyhártyagyulladás);
- szemfertőzések;
- baktériumok okozta fertőzések;

- divertikulitisz (vastagbélgyulladás és -fertőzés);
- rák, köztük a nyirokrendszeret támadó daganatfajta (limfóma) és melanóma (egy bizonyos fajta bőrdaganat);
- immunrendszeri zavarok, amelyek érinthetik a tüdőt, a bőrt és a nyirokcsomókat (leggyakrabban a szarkoidózis nevű betegség);
- vaszkulitisz (érgyulladás);
- remegés;
- neuropátia (idegkárosodás);
- szélütés (sztrók);
- kettős látás
- halláscsökkenés, fülzúgás;
- szabálytalan szívverés érzése, például kimaradó szívverés;
- szívproblémák, amelyek például nehézlégzést vagy bokadagadást okozhatnak;
- szívroham;
- kiöblösödés valamely nagy ütőérben, gyulladás és vérrögképződés valamelyik vénában, érelzáródás;
- nehézlégzést okozó tüdőbetegségek (köztük gyulladás);
- tüdőembólia (a tüdőt ellátó ér elzáródása);
- pleurális folyadékgyülem (a mellhártyák között kóros folyadékgyülem);
- hasnyálmirigy-gyulladás, ami erős hasi fájdalmat és hátfájást okoz;
- nyelészavar;
- az arc feldagadása;
- epehólyag-gyulladás, epekövesség;
- zsírmáj (zsír beépülése a májsejtekbe);
- éjszakai izzadás;
- hegeképződés;
- az izomszövet kóros szétesése;
- szisztémás lupusz eritematózus (a bőr, a szív, a tüdő, az ízületek és más szervrendszerek gyulladásával járó immunbetegség);
- az alvás megszakadása;
- merevedési zavar;
- gyulladások.

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhet)

- leukémia (fehérvérűség, a vért és a csontvelőt érintő daganatos betegség);
- súlyos, sokkot okozó allergiás reakció;
- szklerózis multiplex;
- ideggyógyászati betegségek (pl. a látóideg gyulladása vagy Guillain-Barré-szindróma, ami izomgyengeséget, érzékszavart, a karok és a felsőtest zsibbadását okozhatja);
- szívleállás;
- tüdőfibrózis (tüdőheggesedés);
- bél átlyukadása;
- májgyulladás;
- B típusú fertőző májgyulladás kiújulása;
- autoimmun májgyulladás (a máj gyulladása, melyet a szervezet saját immunrendszere vált ki);
- kután vaszkulitisz (a bőrben található erek gyulladása);
- Stevens-Johnson-szindróma (influenza-szerű tünetekkel és hólyagképződéssel járó életveszélyes reakció);
- arcduzzanat, amit allergiás reakció kísér;
- eritéma multiforme (gyulladásos bőrkiütés);
- lupusz-szerű szindróma;
- angioödéma (helyi bőrduzzanat);
- lichenoid bőrreakció (viszkető, vöröses-lilás bőrkiütés).

Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- hepatosplénikus T-sejtes limfóma (ritka vérrák, ami gyakran halálos kimenetelű);
- Merkel-sejtes karcinóma (bőrrák egyik típusa);
- májelégtelenség;
- dermatomiozitisz nevű betegség (izomgyengeséghez társult bőrkiütés formájában jelentkezik) súlyosbodása.

Az adalimumab alkalmazása során észlelt némelyik mellékhatás nem okoz tüneteket, és lehet, hogy csak vérvizsgálattal deríthető ki. Ezek közé tartozik:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-nél jelentkezhet)

- alacsony fehérvérsejtszám;
- alacsony vörösvértestszám;
- a vérsírszint emelkedése;
- emelkedett májenzim szint.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhet)

- magas fehérvérsejtszám;
- alacsony vérlemezkeszám;
- emelkedett húgysavszint a vérben;
- kóros nátriumszint a vérben;
- alacsony kalciumszint a vérben;
- alacsony foszfátszint a vérben;
- magas vércukorszint;
- emelkedett laktát-dehidrogenáz-szint a vérben;
- autoantitestek megjelenése a vérben;
- alacsony káliumszint a vérben.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhet)

- emelkedett bilirubin-szint (májfunkciós-vizsgálati eredmény)

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1-nél alakul ki)

- alacsony fehérvérsejtszám, vörösvértestszám és vérlemezkeszám.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Kromea-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

A címkén/buboréksomagoláson/kartondobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós fecskendőt az eredeti dobozban kell tárolni.

További tárolási lehetőség:

Amennyiben szükséges (pl. utazás alatt), úgy a Kromea előretöltött fecskendő legfeljebb 25°C-on, maximum 14 napig tárolható. A fénytől való védelmet biztosítani kell.

Ha a hűtőgépből kivette, hogy szobahőmérsékleten tartsa, úgy a fecskendőt **14 napon belül fel kell használni, vagy meg kell semmisíteni**, még akkor is, ha visszatette a hűtőszekrénybe.

Jegyezze fel, hogy mikor vette ki először a fecskendőt a hűtőszekrényből, és azt a dátumot is, ami után azt meg kell semmisíteni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Kromea?

- A készítmény hatóanyaga: adalimumab. Egy előretöltött fecskendő 40 mg adalimumabot tartalmaz 0,8 ml oldatban.
- Egyéb összetevők: nátrium-hidrogén-foszfát-dihidrát, dinátrium-foszfát-dihidrát, mannit, nátrium-klorid, citromsav-monohidrát, nátrium-citrát, poliszorbát 80, nátrium-hidroxid és injekcióhoz való víz.

Milyen a Kromea előretöltött injekciós fecskendő külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Kromea 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben, 40 mg adalimumabot tartalmazó 0,8 ml steril, átlátszó, színtelen oldat formájában kerül forgalomba.

A Kromea előretöltött fecskendő egy adalimumab oldatot tartalmazó üvegfecskendő, tűvédővel, ujjtámasszal. Egy csomag 2 vagy 6 db előretöltött fecskendőt és 2 vagy 6 db alkoholos törülközőt tartalmaz.

A Kromea injekciós üvegben, előretöltött fecskendőben és előretöltött injekciós tollban is kapható.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz
Ausztria

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Olaszország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

7. Használati útmutató

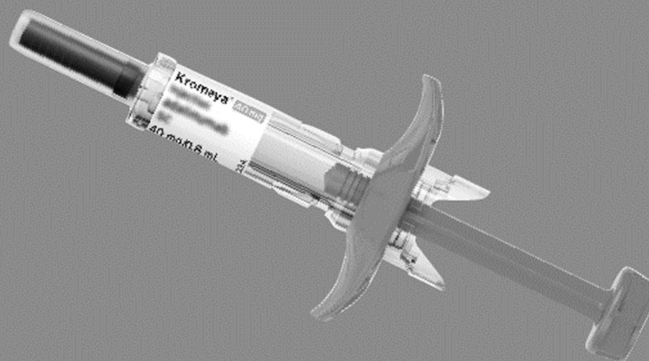
A Kromeya injekció alkalmazása előtt feltétlenül olvassa el, értse meg a Használati útmutatót, és ezeket az utasításokat tartsa be. Az Önt ellátó egészségügyi szakembereknek meg kell mutatniuk Önnek, hogyan kell a Kromeya injekciót előkészíteni és megfelelően beadni az előretöltött fecskendővel, mielőtt azt Ön az első alkalommal használja. Bármilyen kérdés esetén forduljon az egészségügyi szakemberekhez.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

7. Használati útmutató

Kromeya®

Egyszerhasználatos, előretöltött
fecskendő (adalimumab)
szubkután (bőr alá adott)
injekcióhoz
40mg



Figyelem: a kép csak illusztráció

A Kromeya előretöltött fecskendő használata előtt gondosan olvassa el az egész használati útmutatót.

Fontos információk

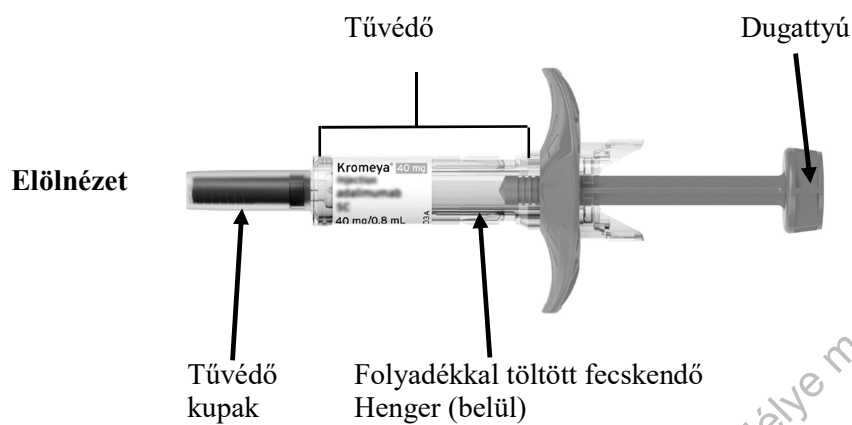
- Csak akkor használja a Kromeya előretöltött fecskendőt, ha egészségügyi szakember megtanította Önnek az előretöltött fecskendő helyes használatát.
- A Kromeya egyszeri használatra való előretöltött fecskendő.
- A Kromeya előretöltött fecskendő tűvédővel kerül forgalomba, ami az injekció beadását követően beborítja a tűt.
- 12 évesnél fiatalabb gyerekek nem adhatják be maguknak az injekciót, azt egy képzett felnőttnek kell beadnia.
- A Kromeya előretöltött fecskendőt és a tű eldobására szolgáló tartályt gyermekek elől elzárva kell tartani.
- **Ne rázza fel!** A rázás károsíthatja az előretöltött fecskendőt és a gyógyszert.
- **Ne használja a Kromeya előretöltött fecskendőt, ha a benne lévő folyadék felhősnek vagy elszíneződöttnek tűnik, illetve ha részecskék vagy pelyhek vannak benne. A folyadéknak átlátszónak és színtelennek kell lennie.**
- **Ne próbálja meg aktiválni a tűvédőt az injekció beadása előtt.**
- **Ne tegye az ujját a tűvédő nyílásába.**
- **Ne használjon fel olyan Kromeya előretöltött fecskendőt, amit lefagyasztottak, vagy közvetlen napfénynek volt kitéve.**
- **Ne használja a Kromeya előretöltött fecskendőt, ha leejtette vagy eltörte, mivel az előretöltött fecskendő akkor is törött lehet, ha nem látja a sérülést.**
Használjon egy másik előretöltött fecskendőt.

Tárolási információk

- Az előretöltött fecskendőt az eredeti csomagolásban, fénytől védve kell tárolni.
- Az előretöltött fecskendőt hűtőszekrényben 2°C és 8°C között kell tárolni.
- Szükség esetén, például utazás alatt az előretöltött fecskendő legfeljebb 14 napig szobahőmérsékleten is tárolható.

Ismerkedjen meg a Kromeya előretöltött fecskendővel

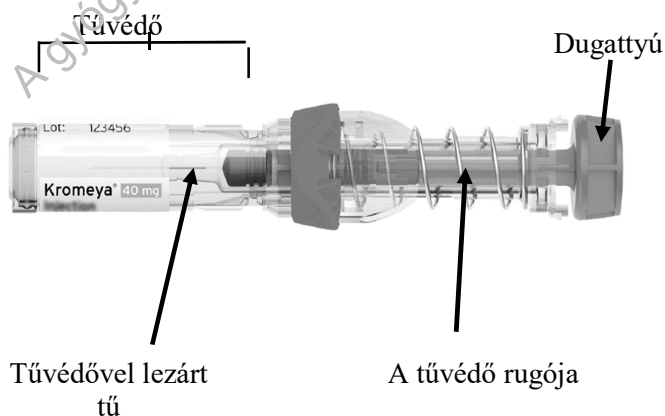
Használat előtt



Hátsó nézet



Használat után



1. lépés Készüljön elő az injekcióhoz

Minden doboz Kromea előretöltött fecskendő kettő vagy hat fecskendő tartalmaz.

1.1 Készítsen elő egy sima felületet, például egy asztalon vagy konyhapulton, egy jól megvilágított területen.

1.2 Szüksége lesz még a következőkre (A. ábra):

- alkoholos törlő (a doboz tartalmazza)
- egy vattacsomó vagy géz, és
- tűtartály.

Nyissa fel a tűtartályt, hogy használatra kész legyen.

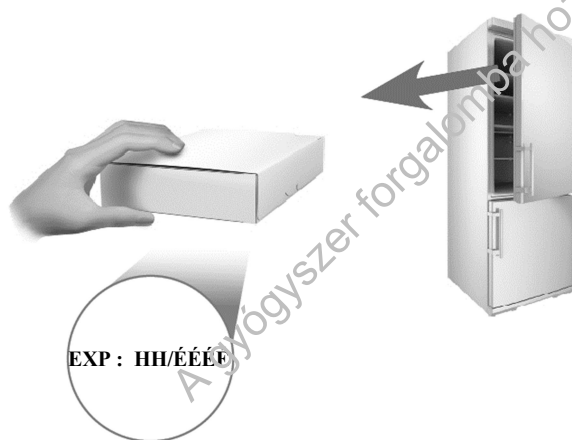


A. ábra

1.3 Vegye ki a dobozt a hűtőből (B. ábra).

1.4 Ellenőrizze a doboz oldalán a lejárat dátumot (B. ábra).

Figyelmeztetés: Ne használja a lejárat dátum után.



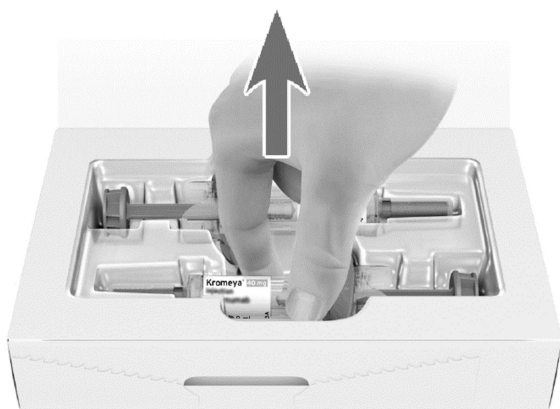
B. ábra

1.5 Figyelmeztetés: Ne fogja meg a fecskendőt a dugattyúnál vagy a tűkupaknál. Ha ezt teszi, károsodhat a fecskendő vagy aktiválhatja a tűvédőt.

Vegye ki a fecskendőt az eredeti dobozból:

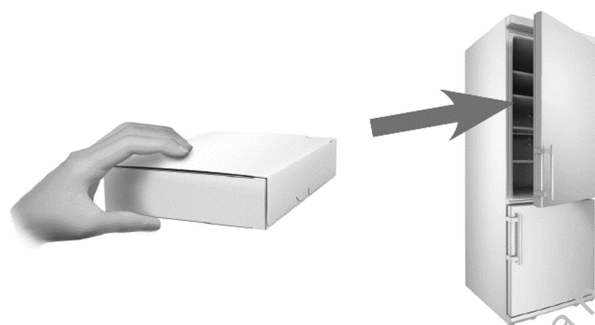
- tegye két ujját a tűvédő közepére
- egyenesen emelje fel a fecskendőt és vegye ki a csomagolásból (C. ábra).

Tegye egy sima, tiszta felületre.



C. ábra

1.6 A többi fecskendőt hagyja az eredeti dobozban és tegye vissza a hűtőszekrénybe (D. ábra). A fel nem használt fecskendő tárolására vonatkozóan lásd a Tárolási információk pontot.



D. ábra

1.7 Hagyja a fecskendőt szobahőmérsékleten 30 percet, hogy felmelegedjen. Fájdalmas lehet, ha hideg gyógyszert ad be magának (E. ábra).



E. ábra

Figyelmeztetés: Ne melegítse a fecskendőt más módon, például mikrohullámú sütőben, meleg vízben vagy közvetlen napfénnel.

Figyelmeztetés: Ne távolítsa el a tűvédő kupakot, amíg a fecskendő hőmérséklete el nem éri a szobahőmérsékletet.

2. lépés

Mosson kezét

2.1 Alaposan mossa meg a kezét szappannal és vízzel (F. ábra) és szárítsa meg azokat.

Figyelem: A kesztyű nem teszi szükségtelenné a kézmosást.

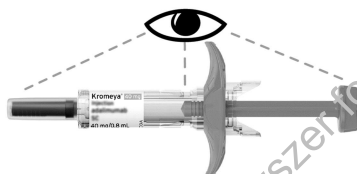


F. ábra

3. lépés Ellenőrizze az előretöltött fecskendő

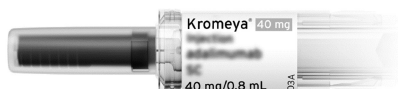
3.1 Ellenőrizze a fecskendőn a következőket:

- A fecskendő, a tűvédő kupak, a tűvédő nem károsodott vagy sérült (G. ábra).



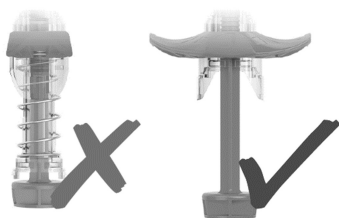
G. ábra

- A tűvédő kupak a helyén van (H. ábra).



H. ábra

- A tűvédő rugója nincs kiengedve (I. ábra).



I. ábra

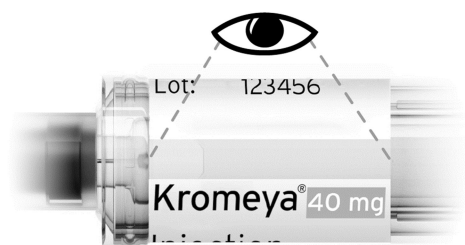
Figyelem: Ne használja a fecskendőt, ha bármilyen károsodást észlel rajta.

Ilyen esetben dobja el a fecskendőt egy tűtartó tartályba, és forduljon egészségügyi szakemberhez vagy gyógyszerészhez.

3.2 Ellenőrizze, hogy a folyadék:

- tiszta, színtelen és részecskéktől mentes (J. ábra).

Figyelem: Ne használja a fecskendőt, ha a folyadék részecskéket tartalmaz, felhős, elszíneződött vagy pelyhes.



J. ábra

3.3 Ellenőrizze a címkén:

- Hogy a fecskendőn a felirat: Kromeya (K. ábra).
- A fecskendőn lévő lejárati dátum nem múlt el (K. ábra).



K. ábra

Figyelem: Ne használja a fecskendőt, ha:

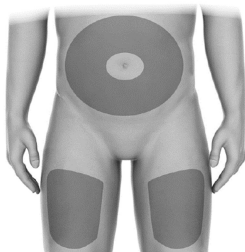
- A fecskendőn lévő név nem Kromeya.
- A fecskendőn lévő lejárati dátum már elmúlt.

Ilyen esetben dobja el a fecskendőt egy tűtartályba, és forduljon egészségügyi dolgozóhoz vagy gyógyszerészhez.

4. lépés Válassza ki az injekció beadásának helyét

4.1 Válassza ki az injekció helyét (L. ábra):

- A combok felső részén.
- A hasfalon (az injekciót a köldöktől legalább 5 cm-re adja be).



L. ábra

4.2 Minden alkalommal más helyet válasszon (legalább 2,5 cm-re az előző injekció helyétől), hogy csökkentse a bőrpírt, irritációt vagy egyéb bőrproblémákat.

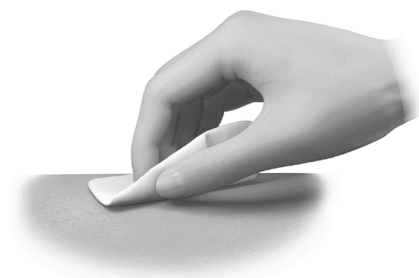
Figyelem: Ne adja az injekciót olyan helyre, ami fájdalmas, véraláfutásos, piros, kemény, heges, vagy ahol striái vannak.

Figyelem: Ha Önnek pszoriázisa van, ne adja az injekciót pszoriázisos bőrelváltozásba, piros, vaskos, kiemelkedő vagy pikkelyes területre.

5. lépés Tisztítsa meg az injekció helyét

5.1 Törölje le a bőrét az injekció helyén egy alkoholos törlővel. (M. ábra)

Figyelem: Ne fújjon rá a már megtisztított injekciós helyre, vagy ne érintse meg azt.



M. ábra

6. lépés

Adja be az injekciót

6.1 Vegye le a tűvédő kupakot

- A fecskendőt mindig a tűvédőnél fogva tartsa.
- A fecskendő felfelé tartva húzza le a tűről a tűkupakot (N. ábra).



N. ábra

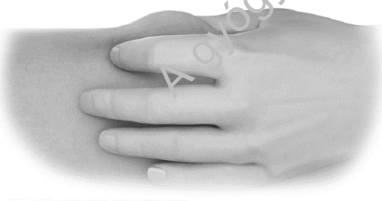
Lehetséges, hogy a tű végén folyadékcsepp látszik.

- Dobja el a tűvédő kupakot.

Figyelem: Ne érintse meg a tűt.

6.2 Csípje össze a bőrét

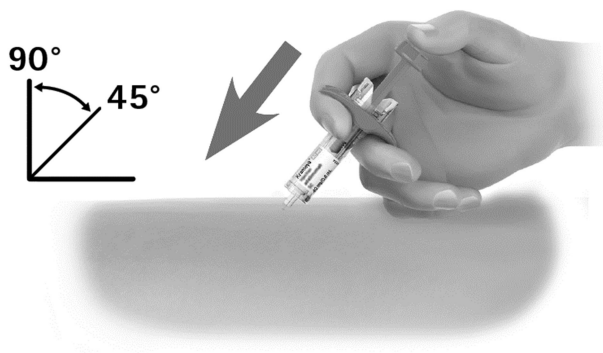
- A fecskendőt úgy tartsa, mint egy tollat.
- A másik kezével finoman csípje össze a bőrt (anélkül, hogy összeszorítaná), hogy elkerülje az injekcióizomba történő adását (O. ábra).



O. ábra

6.3 Szúrja be a tűt

- Gyors, rövid mozdulattal szúrja a tűt a bőrbe 45° és 90° közötti szögben (P. ábra).



P. ábra

- A tű beszúrása után engedje el az összecsípett bőrt.

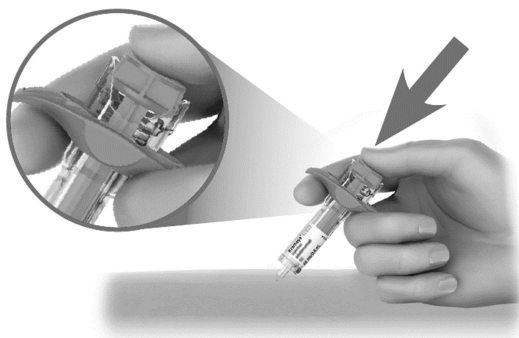
6.4 Adja be az injekciót

- Hüvelykujjával finoman nyomja be a dugattyút teljesen (Q. ábra).



Q. ábra

- Nyomjon rá a dugattyúra, hogy biztosan beadja a teljes adagot (R. ábra).
- Tartsa a fecskendő határozottan, anélkül, hogy megmozdítaná, változatlan szögben (R. ábra).

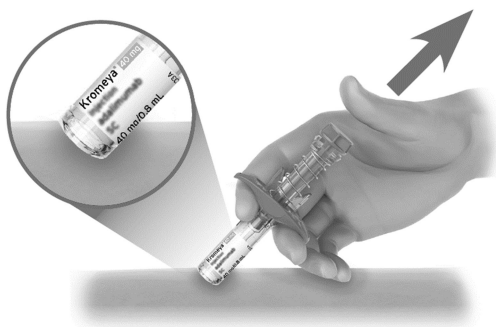


R. ábra

Ne húzza ki a tűt a bőrből, amikor a dugattyú elérte a végső állását.

Lassan emelje fel a hüvelykujját.

Ez lehetővé teszi, hogy a tű belekerüljön a tűvédőbe, ami teljesen beborítja a tűt (S. ábra).



S. ábra

Figyelem: Forduljon szakemberhez vagy gyógyszerészhez, ha:

- Nem adta be a teljes adagot vagy
- A tűvédő nem lépett működésbe az injekció beadását követően.

Figyelem: Ne használja a fecskendőt újból, ha az injekciót csak részben sikerült beadni.

Ne próbálja visszatenni a kupakot a tűre, mivel ez tűszúrásos sérüléshez vezethet.

6.5 Ha vér vagy folyadék látszik az injekció helyén finoman egy vattapamaccsal vagy gézzel nyomjon a bőrre (T. ábra).



T. ábra

7. lépés

Dobja el a fecskendőt

7.1 Közvetlenül a használat után dobja el a használt fecskendőt a tűtartályba (U. ábra).



U. ábra

Figyelem: A tűtartályt tartsa gyerekek elől elzárt helyen.

Figyelem: Ne dobja a fecskendő a háztartási szemétbe.

Ha nincs tűtartálya, használhat olyan háztartási szemetest, ami:

- Strapabíró műanyagból készült;
- Szorosan lezárható, szűrőállós tetővel, ami megakadályozza, hogy a hegyes dolgok kikerüljenek belőle,
- Függőlegesen áll és stabil a használat során,
- Szivárgás biztos és
- Megfelelően fel van címkézve, ami a tartályban lévő veszélyes anyagra figyelmeztet.

7.2 Ha a tűtartály tele van, a tűtartály eldobására vonatkozó helyi irányelveknek megfelelően kell eljárnia.

Ne használja fel újra a használt tűtartályt.

8. lépés Jegyezze fel az injekció idejét

8.1 Hogy ne felejtse el, mikor és hova kell adnia a következő injekciót, írja fel az injekció beadásának dátumát és helyét (V. ábra).



V. ábra

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegájékoztató: Információ a beteg számára

Kromeya 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban adalimumab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.

A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Orvosától egy Betegemlékeztető Kártyát is fog kapni fontos biztonsági információkkal, amit a Kromeya alkalmazása előtt és a Kromeya-val történő kezelés során is figyelembe kell venni. Tartsa magánál ezt a Betegemlékeztető Kártyát, a kezelés alatt és az Önnek (vagy gyermekének) utoljára beadott Kromeya injekciót követő 4 hónapban is.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Ön tüneteéhez hasonlóak.
- Ha bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik (lásd 4. pont).

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Kromeya és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Kromeya alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Kromeya-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Kromeya-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk
7. Használati útmutató

1. Milyen típusú gyógyszer a Kromeya és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Kromeya hatóanyaga az adalimumab, egy, a szervezet immun (védekező) rendszerére ható gyógyszer.

A Kromeya az alábbi gyulladásos betegségek kezelésére alkalmazható:

- reumatoid arthritisz (reumás ízületi gyulladás)
- poliartikuláris juvenilis idiopátiás arthritisz (gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás)
- entezitisszel társult arthritisz (az inak tapadási helyének gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladás)
- spondilitisz ankilopoetika (a csigolyák összecsontosodásával járó kisízületi gyulladás)
- axiális spondiloarthritisz (spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás)
- arthritisz pszoriátika (pikkelysömörrel járó ízületi gyulladás)
- pszoriázis (pikkelysömör)
- Crohn-betegség (nem fertőzőes eredetű bélgyulladás)
- kolitisz ulceróza (nem fertőzőes eredetű, kifeléelyesedő vastagbélgyulladás), és
- nem fertőzőes eredetű uveitisz (szemgyulladás)

A Kromeya hatóanyaga, az adalimumab egy emberi monoklonális antitest (ellenanyag). A monoklonális antitestek fehérjék, amelyek speciális célponthoz kötődnek a szervezetben.

Az adalimumab célpontja egy másik, tumor nekrozis faktor (TNF α) nevű fehérje, mely a fent felsorolt gyulladásos betegségekben megnövekedett mennyiségben van jelen. A TNF α -hoz való kötődéssel a Kromeya gátolja annak hatását és csökkenti a gyulladást ezekben a betegségekben.

Reumatoid arthritisz

A reumatoid arthritisz az ízületek gyulladásos betegsége.

A Kromeya alkalmazható a felnőttkori reumatoid arthritisz kezelésére. Ha Ön középsúlyos, vagy súlyos aktív reumatoid arthritiszben szenved, először más, betegségmódosító reumaellenes szerekkel, például metotrexáttal javasolt kezelni. Abban az esetben javasolt a Kromeya alkalmazása a reumatoid arthritisz kezelésére, ha Ön ezekre a kezelésekre nem reagál megfelelően.

A Kromeya súlyos, aktív és progresszív reumatoid arthritiszben előzetes metotrexát kezelés nélkül is alkalmazható.

A Kromeya lelassíthatja a betegség okozta ízületi porc- és csont-károsodást és javíthatja a fizikai funkciót.

A Kromeya-t általában metotrexáttal használják. Amennyiben az Ön kezelőorvosa a metotrexát adását nem tartja megfelelőnek, abban az esetben a Kromeya önállóan alkalmazható.

Poliartikuláris juvenilis idiopátiás arthritisz és entezitisszel társult arthritisz

A gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás és az entezitisszel társult arthritisz az ízületek gyulladásos betegsége, mely rendszerint elsőször gyerekkorban jelentkezik.

A Kromeya a poliartikuláris juvenilis idiopátiás arthritisz kezelésére 2 és 17 év közötti gyerekeknél és serdülőknél, entezitisszel társult arthritisz kezelésére pedig 6-17 éves gyerekek és serdülők kezelésére alkalmazható. A betegek először egyéb betegségmódosító reumaellenes szert, például metotrexátot kaphatnak. Akkor kapnak a betegek a poliartikuláris juvenilis idiopátiás arthritisz vagy entezitisszel társult arthritisz kezelésére Kromeya-t, ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően.

Spondilitisz ankilopoetika és spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató axiális spondiloarthritisz

A spondilitisz ankilopoetika és a spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató axiális spondiloarthritisz a gerincoszlop gyulladással járó betegsége.

A Kromeya alkalmazható felnőtteknél ezen betegségek kezelésére. Ha Ön spondilitisz ankilopoetikában vagy spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató axiális spondiloarthritiszben szenved, először egyéb gyógyszereket kap. Ön abban az esetben fog Kromeya-t kapni a betegséggel kapcsolatos panaszok és tünetek csökkentése érdekében, ha nem reagál megfelelő módon ezekre a gyógyszerekre.

Arthritisz pszoriatika

Az arthritisz pszoriatika az ízületek olyan gyulladásos betegsége, amely pikkelysömörrel társul.

A Kromeya alkalmazható a felnőttkori arthritisz pszoriatika kezelésére. Kimutatták, hogy a Kromeya lassíthatja az ízületekben a betegség által okozott porc- és csontkárosodást, valamint javíthatja a fizikai funkciókat.

Plakkos pszoriázis felnőtteknél és gyermekeknél

A plakkos pszoriázis egy gyulladásos bőrbetegség, amely ezüstös pikkelyekkel borított piros, hámló, kerges foltokat okoz a bőrön. A plakkos pszoriázis a körmöket is érintheti, a köröm töredezését, megvastagodását, a körömágytól való elválását okozva, ami fájdalmas lehet. A pszoriázist vélhetően a szervezet immunrendszerének hibája okozza, amely a bőrsejtek fokozott termelődéséhez vezet.

A Kromeya alkalmazható a középsúlyos vagy súlyos felnőttkori pszoriázis kezelésére. A Kromeya alkalmazható súlyos plakkos pszoriázisban szenvedő, 4-17 év közötti gyermekeknél és serdülőknél is, akiknél a bőrön alkalmazott gyógyszerek és az UV fénykezelés nem használtak, vagy nem alkalmazhatóak.

Crohn-betegség felnőtteknél és gyermekeknél

A Crohn-betegség a vékonybél gyulladásos betegsége.

A Kromeya alkalmazható Crohn-betegségben szenvedő felnőttek és a 6 és 17 éves kor közötti gyermekek kezelésére. Ha Ön Crohn-betegségben szenved, akkor először Önt másfajta gyógyszerekkel kezdik el kezelni. Ha ezekre a gyógyszerekre nem reagál megfelelően, akkor Kromeya-t kap a Crohn-betegség okozta panaszok és tünetek enyhítése céljából.

Kolitisz ulceróza

A kolitisz ulceróza a vastagbél gyulladásos betegsége.

A Kromeya alkalmazható kolitisz ulceróza kezelésére felnőtteknél. Ha kolitisz ulcerózában szenved, akkor Önt először másfajta gyógyszerekkel kezdik el kezelni. Ha ezekre a gyógyszerekre nem reagál megfelelően, akkor Kromeya-t kap a betegség okozta panaszok és tünetek enyhítése céljából.

Nem fertőzőes eredetű uveitisz felnőtteknél és gyermekeknél

A nem fertőzőes eredetű szemgyulladás a szem bizonyos részeit érintő gyulladásos betegség. A gyulladás látásromláshoz és/vagy szemben úszkáló homályok (fekete pontok vagy vékony csíkok, melyek a látótérben mozognak) jelenlétéhez vezethet. A Kromeya a gyulladás csökkentésén keresztül hat.

A Kromeya alkalmazható

- felnőtteknél a szemfeneket érintő nem fertőzőes eredetű uveitis kezelésére
- 2 évesnél idősebb gyermekeknél a szem elülső részét érintő krónikus, nem fertőzőes eredetű uveitis kezelésére.

2. Tudnivalók a Kromeya alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Kromeya-t,

- ha allergiás az adalimumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha súlyos fertőzésben szenved, beleértve az aktív tuberkulózist, szepszist (vérmérgezés), vagy más opportunist fertőzést (a gyengült immunrendszeri működéssel kapcsolatos szokatlan fertőzések). Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha bármilyen fertőzésre utaló tünete van, mint pl. láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).
- ha középsúlyos vagy súlyos szívelégtelenségben szenved. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha súlyos szív problémája van vagy volt (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Kromeya alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Allergiás reakciók

- Ha allergiás reakciót észlel olyan tünetekkel, mint a mellkasi szorítás, ziháló légzés, szédülés, duzzanat vagy kiütés, ne alkalmazza a Kromeya-t és azonnal forduljon orvosához, mivel ritka esetekben ezek a reakciók életveszélyesek lehetnek.

Fertőzések

- Ha fertőzésben szenved, beleértve a hosszantartó vagy helyi fertőzést is (pl. lábszárfekély), a Kromeya alkalmazása előtt beszéljen orvosával. Ha kétségei vannak, forduljon orvosához.
- Kromeya-kezelés alatt könnyebben kaphat meg fertőzéseket. Ennek veszélye nagyobb lehet, ha a légzésfunkciója károsodott. Ezek a fertőzések súlyosak lehetnek és közéjük tartozik a tuberkulózis, a vírusok, gombák, élősködők vagy baktériumok, vagy már szokatlan fertőző ágensek okozta fertőzések és a szepszis (vérmérgezés). Ritka esetekben ezek a reakciók életveszélyesek lehetnek. Fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha olyan tünete van, mint a láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák. Orvosa a Kromeya-kezelés átmeneti felfüggesztését javasolhatja.

Tuberkulózis (TB)

- Mivel adalimumabbal kezelt betegeknél tuberkulózis kialakulását észlelték, így a Kromeya-kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa megvizsgálja Önnél a tuberkulózisra utaló jeleket és tüneteket. Ebbe beletartozik a részletes orvosi kórelőzményének elemzése és a megfelelő szűrővizsgálatok (mint pl. mellkasröntgen vizsgálatra és tuberkulin teszt) elvégzése. A Betegemlékeztető Kártyán a vizsgálatok elvégzésének tényét és eredményét vezetni kell. Nagyon fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha bármikor tuberkulózisban szenvedett vagy közeli kapcsolatban volt bárkivel, akinek tuberkulózisa volt. A tuberkulózis kialakulhat a kezelés során annak ellenére is, hogy tuberkulózis elleni megelőző terápiát alkalmaztak. Ha a tuberkulózis tünetei (mint például hosszan tartó köhögés, testsúlycsökkenés, erőtlenység, hőemelkedés), vagy más fertőzésre utaló tünetek jelentkeznek a kezelés alatt vagy a kezelést követően, azonnal közölje orvosával.

Utazás / visszatérő fertőzések

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan területen él vagy olyan területre utazik, ahol a gombák okozta fertőzések, (mint például a hisztoplazmózis, kokcidiodomikózis vagy a blasztomikózis) nagyon gyakoriak.
- Közölje orvosával, ha kórelőzményében visszatérő fertőzés szerepel, vagy egyéb olyan állapot áll fenn, ami a fertőzés lehetőségét fokozza.

Hepatitis B

- Figyelmeztesse orvosát, ha Ön hepatitisz B vírus (HBV) -hordozó, aktív HBV fertőzésben szenved, vagy feltételezi, hogy hepatitisz B fertőzés veszélye fenyegetheti. Orvosának HBV-vizsgálatot kell végeznie. Az adalimumab a vírushordozókban ismét aktiválhatja a HBV-t. Egyes ritka esetekben – különösen, ha más, az immunrendszer működését gátló szereket is kap – a HBV ismételt aktiválódása életveszélyes lehet.

65 év feletti életkor

- Ha Ön 65 évesnél idősebb, a Kromeya alkalmazása alatt fogékonyabb lehet a fertőzésekre. Önnel és orvosával is különös figyelmet kell fordítania a fertőzés jeleire a Kromeya kezelés során.

Fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha olyan tünete van, mint a láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák.

Sebészeti vagy fogászati beavatkozás:

- Ha sebészeti vagy fogászati beavatkozás előtt áll, tájékoztassa orvosát, hogy Kromeya-kezelésben részesül. Orvosa a kezelés átmeneti felfüggesztését javasolhatja.

Demielinizációval járó betegség

- Ha demielinizációval (az idegrostok velőshüvelyét érintő betegség, mint például szklerózis multiplex) járó betegségben szenved vagy ilyen típusú betegség alakul ki Önnél, kezelőorvosa dönti el, hogy a Kromeya-kezelés alkalmazható-e, vagy folytatható-e Önnél. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan tüneteket tapasztal, mint a megváltozott látás, kar- vagy lábgyengeség, illetve zsibbadás vagy bizsergés a test bármelyik részén.

Védőoltások

- Bizonyos védőoltások a betegséget okozó baktériumok vagy vírusok élő, de gyengített formáját tartalmazzák, és fertőzést okozhatnak, ezért nem adhatóak a Kromeya-kezelés alatt. Védőoltás beadását megelőzően beszéljen orvosával. Ajánlott, hogy a gyermekek – ha lehetséges – a Kromeya-kezelés megkezdése előtt minden, életkoruknak megfelelően ütemezett védőoltást megkapjanak. Ha a terhessége alatt Kromeya-t kapott, a kisbabája a terhesség alatt kapott utolsó adagot követően legfeljebb 5 hónapig nagyobb eséllyel kaphat el valamilyen fertőzést. Fontos, hogy elmondja kisbabája orvosának vagy az őt kezelő egészségügyi személyzetnek, hogy a terhessége alatt Kromeya-t kapott, így ők el tudják dönteni, hogy kisbabájának mikor kell valamilyen védőoltást kapnia.

Szívelégtelenség

- Fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha súlyos szívbetege volt, vagy jelenleg is van. Ha Önnek enyhe szívelégtelensége van és Kromeya-kezelést kap, a szívelégtelenség tüneteit orvosának szorosan kell ellenőriznie. Ha új tünetek kialakulását vagy a szívelégtelenség tüneteinek rosszabbodását észleli (pl. légszomj, vagy lábdagadás), azonnal forduljon orvoshoz.

Láz, véraláfutás, vérzés vagy sápadtság

- Egyes betegek esetében a szervezet nem termel elég olyan vérsejtet, melyek leküzdénék a fertőzést, vagy segítenének megállítani a vérzést. Ha csillapíthatatlan láz, véraláfutás jelentkezik, vagy könnyen vérzik és sápadtnak látszik, azonnal értesítse orvosát. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy abbahagyják a kezelést.

Daganatos betegség

- Nagyon ritkán előfordult, hogy az adalimumabbal vagy más TNF-antagonista gyógyszerrel kezelt betegeknél bizonyos daganatfajták jelentkeztek gyerekeknél és felnőtteknél. A hosszú ideje súlyos reumatoid arthritisben szenvedő betegeknél az átlagosnál nagyobb a kockázatuk, hogy limfóma (a nyirokrendszeret érintő daganat) vagy leukémia (a vért és a csontszövetet érintő daganat) alakul ki. Amennyiben Kromeya-t kap, a limfóma, leukémia vagy egyéb daganat kialakulásának kockázata fokozódhat. Ritka esetekben a nyirokdaganat (limfóma) egy ritka és súlyos típusát észlelték adalimumabbal kezelt betegeknél. E betegek közül egyeseket egyidejűleg azatioprinnel, illetve 6-merkaptopurinnal is kezeltek. Közölje orvosával, ha a Kromeya-val egyidejűleg azatioprint vagy 6-merkaptopurint is kap.
- Esetenként nem melanomás bőrrák kialakulását észlelték adalimumabbal kezelt betegeken. Ha új bőrelváltozások jelennek meg a kezelés alatt vagy a kezelést követően, vagy a meglévők külleme megváltozik, tájékoztassa kezelőorvosát.

- Voltak esetek, amikor adott tüdőbetegségben (idült obstruktív tüdőbetegség (COPD)) szenvedő, TNF-antagonistával kezelt betegeknél nem limfóma természetű rákos daganatok kialakulását észlelték. Ha Ön COPD-ben szenved vagy erős dohányos, kérje orvosa tanácsát, hogy vajon a TNF-antagonistával végzett kezelés megfelelő-e Önnek.
- Ritka esetekben a Kromea lupusz-szerű szindrómát okozhat. Keresse fel kezelőorvosát, ha olyan tüneteket észlel, mint a tartós, tisztázatlan eredetű bőrkiütés, láz, ízületi fájdalom vagy fáradtság.

Gyermekek és serdülők

- Védőoltások: ha lehetséges, a gyerekek a Kromea-kezelés megkezdése előtt minden, életkoruknak megfelelően ütemezett védőoltást kapjanak meg.
- Nem adható Kromea poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritiszben szenvedő gyerekeknek 2 éves kor alatt.
- Ne alkalmazza a 40 mg-os előretöltött fecskendőt vagy 40 mg-os előre töltött injekciós tollat, ha a javasolt dózis nem 40 mg.

Egyéb gyógyszerek és a Kromea

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A Kromea együtt adható metotrexáttal vagy egyéb betegségmódosító antireumatikus gyógyszerekkel (szulfaszalazin, hidroxiklorokin, leflunomid és injekciós arany készítmények), kortikoszteroidokkal vagy fájdalomcsillapítókkal, köztük a nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel is (NSAID).

Nem adhatók Kromea-val együtt anakinra vagy abatacept hatóanyagú gyógyszerek, mert fokozódik a súlyos fertőzések kockázata. Az adalimumab valamint más TNF-antagonisták és az anakinra vagy abatacept kombinálása nem javasolt, mivel fokozott lehet a fertőzések, köztük a súlyos fertőzések, valamint más káros farmakológiai kölcsönhatások kockázata. Kérdés esetén forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Terhesség és szoptatás

Amennyiben terhes, úgy gondolja, hogy terhes lehet, vagy gyermeket tervez, kérje kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tanácsát ennek a gyógyszernek az alkalmazásáról.

Lehetőleg ne essen teherbe, és ezért megfelelő fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia a Kromea alkalmazása alatt és azt követően még legalább 5 hónapig. Ha teherbe esik, forduljon kezelőorvosához.

A Kromea csak akkor alkalmazható terhesség alatt, ha egyértelműen szükséges.

Egy terhes nővel végzett klinikai vizsgálat alapján nem volt magasabb a szülési rendellenességek kockázata azoknál a nőknél, akik a terhességük alatt adalimumab-kezelésben részesültek, mint az azonos betegségben szenvedő, adalimumab-kezelésben nem részesült nőknél.

Szoptatás alatt a Kromea alkalmazható.

Ha Ön a terhessége alatt Kromea-t kapott, a kisbabája nagyobb eséllyel kaphat el valamilyen fertőzést. Fontos ezért, hogy elmondja kisbabája orvosának vagy az őt kezelő egészségügyi személyzetnek, hogy a terhessége alatt Kromea-t kapott, mielőtt a kisbaba bármilyen védőoltást kapna (további információt a védőoltásokról szóló pontban talál).

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Kromea csekély mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez, kerékpározáshoz vagy a gépek

kezeléséhez szükséges képességeket. Előfordulhat olyan érzés, mintha forogna a szoba vagy a tér, továbbá látászavar is előfordulhat.

A Kromeya nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz 0,8 ml-es dózisonként, így gyakorlatilag nátrium-mentesnek tekinthető.

3. Hogyan kell alkalmazni a Kromeya-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Kromeya-t bőr alá adott injekcióban kell adni (szubkután alkalmazása). 40 mg-nál kisebb szükséges dózis esetén a Kromeya 40 mg-os injekciós üveges kiszerelését kell használni.

A Kromeya ajánlott adagját az egyes engedélyezett javallatokban a következő táblázat tartalmazza.

Reumatoid arthritisz, arthritisz pszoriatica, spondilitisz ankilopoetika vagy axiális spondiloarthritisz a spondilitisz ankilopoetika röntgenjelei nélkül		
Életkor vagy testtömeg	Mennyit és milyen gyakran kell alkalmazni?	Megjegyzés
Felnőttek	40 mg minden második héten	Reumatoid arthritiszben a metotrexát adását folytatni kell a Kromeya alkalmazása alatt. Ha orvosa úgy ítéli meg, hogy a metotrexát nem megfelelő Önnek, a Kromeya adható önmagában is. Ha ön reumatoid arthritiszben szenved, és a Kromeya kezelés mellé nem kap metotrexátot, orvosa felemelheti a Kromeya adagját hetente egyszer 40 mg-ra, vagy minden második héten adott 80 mg-ra.

Poliartikuláris juvenilis idiopátiás arthritisz		
Életkor vagy testtömeg	Mennyit és milyen gyakran kell alkalmazni?	Megjegyzés
2 évesnél idősebb, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek, serdülők és felnőttek	40 mg minden második héten	Nincs
2 évesnél idősebb, 10 kg-nál nagyobb, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők	20 mg minden második héten	Nincs

Entezitisszel társult arthritisz		
Életkor vagy testtömeg	Mennyit és milyen gyakran kell alkalmazni?	Megjegyzés
6 évesnél idősebb, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű	40 mg minden második héten	Nincs

gyermekek, serdülők és felnőttek		
6 évesnél idősebb, 15 kg-nál nagyobb, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők	20 mg minden második héten	Nincs

Plakkos pszoriázis

Életkor vagy testtömeg	Mennyit és milyen gyakran kell alkalmazni?	Megjegyzés
Felnőttek	A kezdő dózis 80 mg (két 40 mg-os injekció ugyanazon a napon), majd a kezdő dózis után egy héttel kezdve 40 mg minden második héten. A Kromea-t addig kell alkalmazni, amíg a kezelőorvos mondja.	Ha ez a dózis nem elég hatásos, a kezelőorvos emelheti a dózist hetente egyszer 40 mg-ra vagy minden második héten adott 80 mg-ra.
4-17 éves kor közötti, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők	A kezdő dózis 40 mg, majd egy héttel később 40 mg. Ezt követően, a szokásos adag 40 mg minden második héten.	Nincs
4-17 éves kor közötti, 15 kg-nál nagyobb, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők	A kezdő dózis 20 mg, majd egy héttel később 20 mg. Ezt követően, a szokásos adag 20 mg minden második héten.	Nincs

Crohn-betegség

Életkor vagy testtömeg	Mennyit és milyen gyakran kell alkalmazni?	Megjegyzés
6 évesnél idősebb, 40 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők s felnőttek	Kezdő dózis 80 mg (két 40 mg-os injekció ugyanazon a napon), majd 2 héttel később 40 mg. Amennyiben gyorsabb terápiás válaszra van szükség, kezelőorvosa rendelhet 160 mg kezdő dózist (négy 40 mg-os injekció egy nap alatt, vagy két 40 mg-os injekció két egymást követő napon), melyet 80 mg követ két héttel később (két 40 mg-os injekció ugyanazon a napon). Ezt követően, a szokásos adag 40 mg minden második héten.	Ha ez az adag nem elég hatékony, a kezelőorvosa megemelheti az adagot hetenként egyszer 40 mg-ra vagy minden második héten 80 mg-ra.
6-17 éves kor közötti, 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők	Kezdő dózis 40 mg, majd 2 héttel később 20 mg. Amennyiben gyorsabb terápiás válaszra van szükség, kezelőorvosa rendelhet 80 mg-ot (két 40 mg-os injekció	Ha ez az adag nem elég hatékony, a kezelőorvos az adagolás gyakoriságát hetenként egyszer 20 mg-ra emelheti.

	ugyanazon a napon), majd két héttel később 40 mg-ot. Ezt követően, a szokásos adag 20 mg minden második héten.	
--	---	--

Kolitisz ulceróza		
Életkor vagy testtömeg	Mennyit és milyen gyakran kell alkalmazni?	Megjegyzés
Felnőttek	A kezdő dózis 160 mg (négy 40 mg-os injekció egy nap alatt, vagy két 40 mg-os injekció két egymást követő napon), melyet 80 mg követ két héttel később (két 40 mg-os injekció ugyanazon a napon). Ezt követően, a szokásos adag 40 mg minden második héten.	Ha ez adag nem elég hatékony, a kezelőorvosa megemletheti az adagot hetenként egyszer 40 mg-ra vagy minden második héten 80 mg-ra.

Nem fertőzőes eredetű uveitisz (szemgyulladás)		
Életkor vagy testtömeg	Mennyit és milyen gyakran kell alkalmazni?	Megjegyzés
Felnőttek	A kezdő dózis 80 mg (két 40 mg-os injekció ugyanazon a napon), majd a kezdő dózis után egy héttel kezdve 40 mg minden második héten. A Kromeya-t addig kell alkalmazni, amíg a kezelőorvos mondja.	A kortikoszteroidok vagy más, az immunrendszer működését befolyásoló gyógyszerek adása a Kromeya alkalmazása alatt folytatható. A Kromeya adható önmagában is.
2 éves kor feletti, 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők	20 mg minden második héten	Kezelőorvosa egy 40 mg-os kezdő dózist is felírhat, melyet egy héttel a szokásos, minden második héten 20 mg-os adagolás megkezdése előtt kell beadni. A Kromeya-t metotrexáttal kombinálva javasolt alkalmazni.
2 éves kor feletti, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők	40 mg minden második héten	Kezelőorvosa egy 80 mg-os kezdő dózist is felírhat, melyet egy héttel a szokásos, minden második héten 40 mg-os adagolás megkezdése előtt kell beadni. A Kromeya-t metotrexáttal kombinálva javasolt alkalmazni.

Az alkalmazással kapcsolatos tudnivalók és az alkalmazás módja

A Kromeya-t a bőr alá (szubkután injekció formájában) kell beadni.

A Kromeya injekció beadásával kapcsolatos részletes útmutatás a „7. Használati útmutató” pontban található.

Ha az előírtnál több Kromeya-t alkalmazott:

Ha véletlenül a szükségesnél gyakrabban alkalmazta a Kromeya-t, azonnal forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez, és mondja el, hogy a szükségesnél többet adott be. Mindig vigye magával a

gyógyszer külső csomagolását, abban az esetben is, ha üres.

Ha elfelejtette alkalmazni a Kromeya-t:

Ha elfelejtette beadni az injekciót, adja be a következő Kromeya adagot rögtön, amikor eszébe jutott. A következő adagot az eredeti kezelési terv alapján meghatározott napon adja be, úgy mintha az előző adagot az előírás szerinti időpontban adta volna be.

Ha idő előtt abbahagyja a Kromeya alkalmazását:

A döntést, hogy abbahagyja a Kromeya alkalmazását, meg kell beszélni kezelőorvosával. Tünetei visszatérhetnek, ha abbahagyja a kezelést.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A legtöbb mellékhatás enyhe vagy közepes fokú. Néhány esetben kezelést igénylő, súlyos mellékhatás is előfordulhat. A mellékhatások az utolsó Kromeya injekciót követően legalább 4 hónapig még bekövetkezhetnek.

Azonnal forduljon orvoshoz, ha az allergiás reakció vagy szívelégtelenség bármelyik alábbi tünetét észleli:

- súlyos kiütés, csalánkiütés;
- duzzanat az arcon, kezeken vagy lábakon;
- nehézlégzés vagy nehézség a nyelés során;
- megerőltetéskor vagy lefekvéskor jelentkező nehézlégzés, vagy lábdagadás.

Minél hamarabb forduljon kezelőorvosához, ha az alábbiak bármelyikét észleli:

- fertőzésre utaló panaszok és tünetek, mint láz, rossz közérzet, sebek, fogászati problémák, vizeléskor jelentkező égő érzés, gyengeség vagy fáradtságérzés, vagy köhögés;
- idegrendszeri problémák tünetei, mint bizsergés, zsibbadás, kettős látás, kar- vagy lábgyengeség;
- bőrdaganat jelei, mint duzzanat vagy nem gyógyuló nyílt fekély;
- vérképzőszervi betegségekre jellemző panaszok és tünetek, mint állandó láz, véraláfutás, vérzés, sápadtság.

Az adalimumab alkalmazása során a következő mellékhatások előfordulását észlelték:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-nél jelentkezhet)

- helyi reakció az injekció beadásának helyén (köztük fájdalom, duzzadás, vörösség vagy viszketés);
- légúti fertőzések (köztük megfázás, orrfolyás, melléküreg-gyulladás, tüdőgyulladás);
- fejfájás;
- hasi fájdalom;
- hányinger és hányás;
- bőrkiütés;
- izomfájdalom.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhet)

- súlyos fertőzések (köztük vérmérgezés és influenza);
- belfertőzések (köztük gyomor-bélgyulladás);
- bőrfertőzések (köztük kötőszövet-gyulladás és övsömör);
- fülfertőzések;
- szájüregi fertőzések (köztük fogfertőzések és ajakherpesz);
- a nemi szervek fertőzései;

- húgyúti fertőzések;
- gombás fertőzések;
- ízületi fertőzések;
- jóindulatú daganatok;
- bőrrák;
- allergiás reakciók (köztük szezonális allergia);
- kiszáradás;
- hangulatváltozások (köztük depresszió);
- szorongás;
- alvászavar;
- érzékszavarok, például bizsergés, szurkáló érzés vagy zsibbadás;
- migrén;
- ideggyök nyomási tünetek (köztük derékfájdalom és lábfájás);
- látászavar;
- szemgyulladás;
- a szemhéj gyulladása és a szem duzzanata;
- vertigo (forgó jellegű szédülés);
- gyors szívverés-érzés;
- magas vérnyomás;
- kipirulás;
- hematóma (vérömleny);
- köhögés;
- asztma;
- légszomj;
- emésztőrendszeri eredetű vérzés;
- diszpepszia (emésztési zavar, puffadás, gyomorégés);
- a gyomorsav visszafolyása a nyelőcsőbe;
- szikla-szindróma (köztük szemszárazság és szájszárazság);
- bőrviszketés;
- viszkető bőrkiütés;
- véraláfutás;
- bőrgyulladás (mint például az ekcéma);
- a kéz- és lábujjkörmök töredezése;
- fokozott verejtékezés;
- hajhullás;
- pikkelysömör megjelenése vagy rosszabbodása;
- izomgörcsök;
- véres vizelet;
- veseproblémák;
- mellkasi fájdalom;
- ödéma (szöveti duzzadás folyadék visszatartás miatt);
- láz;
- a vérlemezkek számának csökkenése, ami növeli a vérzés vagy a véraláfutás kialakulásának kockázatát;
- csökkent gyógyulási készség.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhet)

- szokatlan fertőzések (ezek közé tartozik a tuberkulózis és más fertőzések), amelyek akkor alakulnak ki, amikor a betegségekkel szembeni ellenálló képesség lecsökken;
- ideggyógyászati eredetű fertőzések (köztük vírusos agyhártyagyulladás);
- szemfertőzések;
- baktériumok okozta fertőzések;
- divertikulitisz (vastagbélgyulladás és -fertőzés);

- rák, köztük a nyirokrendszert támadó daganatfajta (limfóma) és melanóma (egy bizonyos fajta bőrdaganat);
- immunrendszeri zavarok, amelyek érinthetik a tüdőt, a bőrt és a nyirokcsomókat (leggyakoribb a szarkoidózis nevű betegség);
- vaszkulitisz (érgyulladás);
- remegés;
- neuropátia (idegkárosodás);
- szélütés (sztrók);
- kettős látás
- halláscsökkenés, fülzúgás;
- szabálytalan szívverés érzése, például kimaradó szívverés;
- szívproblémák, amelyek például nehézlégzést vagy bokadagadást okozhatnak;
- szívroham;
- kiöblösödés valamely nagy ütőérben, gyulladás és vérrögképződés valamelyik vénában, érelzáródás;
- nehézlégzést okozó tüdőbetegségek (köztük gyulladás);
- tüdőembólia (a tüdőt ellátó ér elzáródása);
- pleurális folyadékgyülem (a mellhártyák között kóros folyadékgyülem);
- hasnyálmirigy-gyulladás, ami erős hasi fájdalmat és hátfájást okoz;
- nyelészavar;
- az arc feldagadása;
- epehólyag-gyulladás, epekövesség;
- zsírmáj (zsír beépülése a májsejtekbe);
- éjszakai izzadás;
- hegeképződés;
- az izomszövet kóros szétesése;
- szisztémás lupusz eritematózus (a bőr, a szív, a tüdő, az ízületek és más szervrendszerek gyulladásával járó immunbetegség);
- az alvás megszakadása;
- merevedési zavar;
- gyulladások.

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhet)

- leukémia (fehérvérűség, a vért és a csontvelőt érintő daganatos betegség);
- súlyos, sokkot okozó allergiás reakció;
- szklerózis multiplex;
- ideggyógyászati betegségek (pl. a látóideg gyulladása vagy Guillain-Barré-szindróma, ami izomgyengeséget, érzékszavart, a karok és a felsőtest zsibbadását okozhatja);
- szívleállás;
- tüdőfibrózis (tüdőhegesedés);
- bél átllyukadása;
- májgyulladás;
- B típusú fertőző májgyulladás kiújulása;
- autoimmun májgyulladás (a máj gyulladása, melyet a szervezet saját immunrendszere vált ki);
- kután vaszkulitisz (a bőrben található erek gyulladása);
- Stevens-Johnson-szindróma (influenza-szerű tünetekkel és hólyagképződéssel járó életveszélyes reakció);
- arcduzzanat, amit allergiás reakció kísér;
- eritéma multiforme (gyulladásos bőrküítés);
- lupusz-szerű szindróma;
- angioödéma (helyi bőrduzzanat);
- lichenoid bőrreakció (viszkető, vöröses-lilás bőrküítés).

Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- hepatoszplénikus T-sejtes limfóma (ritka vérrák, ami gyakran halálos kimenetelű);
- Merkel-sejtes karcinóma (bőrrák egyik típusa);
- májelégtelenség;
- dermatomiozitisz nevű betegség (izomgyengeséghez társult bőrkiütés formájában jelentkezik) súlyosbodása.

Az adalimumab alkalmazása során észlelt némelyik mellékhatás nem okoz tüneteket, és lehet, hogy csak vérvizsgálattal deríthető ki. Ezek közé tartozik:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-nél jelentkezhet)

- alacsony fehérvérsejtszám;
- alacsony vörösvértestszám;
- a vérsírszint emelkedése;
- emelkedett májenzimszint.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhet)

- magas fehérvérsejtszám;
- alacsony vérlemezkeszám;
- emelkedett húgysavszint a vérben;
- kóros nátriumszint a vérben;
- alacsony kalciumszint a vérben;
- alacsony foszfátszint a vérben;
- magas vércukorszint;
- emelkedett laktát-dehidrogenáz-szint a vérben;
- autoantitestek megjelenése a vérben;
- alacsony káliumszint a vérben.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhet)

- emelkedett bilirubin-szint (májfunkciós-vizsgálati eredmény)

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1-nél alakul ki)

- alacsony fehérvérsejtszám, vörösvértestszám és vérlemezkeszám.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Kromeya-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

A címkén/buboréksomagoláson/kartondobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollat az eredeti dobozban kell tárolni.

További tárolási lehetőség:

Amennyiben szükséges (pl. utazás alatt), úgy a Kromeya előretöltött injekciós toll legfeljebb 25°C-on,

maximum 14 napig tárolható. A fénytől való védelmet biztosítani kell.

Ha a hűtőgépből kivette, hogy szobahőmérsékleten tartsa, úgy a tollat **14 napon belül fel kell használni, vagy meg kell semmisíteni**, még akkor is, ha visszatette a hűtőszekrénybe.

Jegyezze fel, hogy mikor vette ki először a tollat a hűtőszekrényből, és azt a dátumot is, ami után azt meg kell semmisíteni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Kromeya?

- A készítmény hatóanyaga: adalimumab. Egy előretöltött injekciós toll 40 mg adalimumabot tartalmaz 0,8 ml oldatban.
- Egyéb összetevők: nátrium-hidrogén-foszfát-dihidrát, dinátrium-foszfát-dihidrát, mannit, nátrium-klorid, citromsav-monohidrát, nátrium-citrát, poliszorbát 80, nátrium-hidroxid és injekcióhoz való víz.

Milyen a Kromeya előretöltött injekciós toll külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Kromeya 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban 40 mg adalimumabot tartalmazó 0,8 ml steril, átlátszó, színtelen oldat formájában kerül forgalomba.

A Kromeya előretöltött injekciós toll egy Kromeya-t tartalmazó előre töltött injekciós tollat tartalmaz. Egy csomag 2 db előretöltött injekciós tollat és 2 db alkoholos törülközőt tartalmaz.

A Kromeya injekciós üvegben, előretöltött fecskendőben és előretöltött injekciós tollban is kapható.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz
Ausztria

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Olaszország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

7. Használati útmutató

A Kromeya injekció alkalmazása előtt feltétlenül olvassa el, értse meg a Használati útmutatót, és ezeket az utasításokat tartsa be. Az Önt ellátó egészségügyi szakembereknek meg kell mutatniuk Önnek, hogyan kell a Kromeya injekciót előkészíteni és megfelelően beadni az előretöltött fecskendővel, mielőtt azt Ön az első alkalommal használja. Bármilyen kérdés esetén forduljon az egészségügyi szakemberekhez.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

7. Használati útmutató

Kromeya[®]

Egyszer használatos előretöltött
injekciós toll (adalimumab)
szubkután (bőr alá adott)
injekcióhoz
40mg



Figyelem: A kép csak illusztráció

A Kromeya előretöltött injekciós toll használata előtt gondosan olvassa el az egész használati útmutatót.

Fontos információk

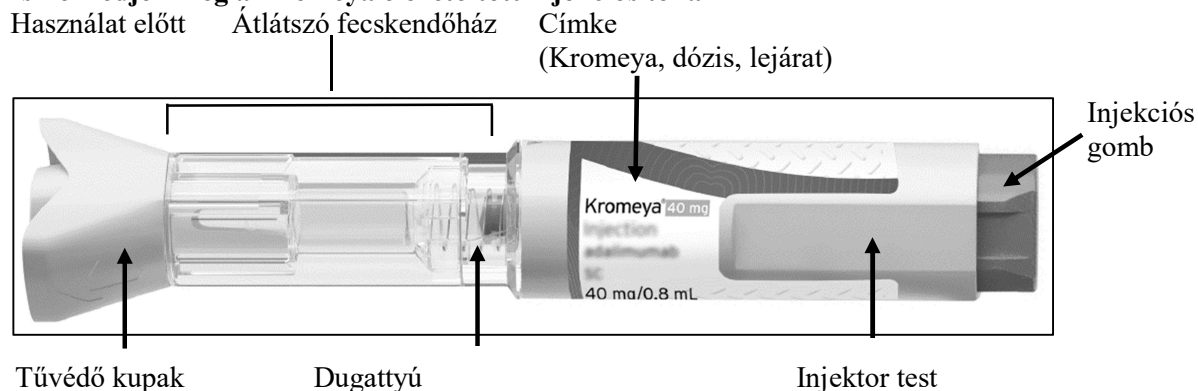
- Csak akkor használja a Kromeya előretöltött injekciós tollat, ha egészségügyi szakember megtanította Önnek az előretöltött injekciós toll helyes használatát.
- A Kromeya előretöltött injekciós toll használatra kész, egyszer használatos, előretöltött injekciós toll, egy dózis adalimumab beadására.
- Mindig az egészségügyi szakember által megtanított technikával adja be az injekciót.
- 12 évesnél fiatalabb gyerekek nem adhatják be maguknak az injekciót, azt egy képzett felnőttnek kell beadnia.
- A Kromeya előretöltött injekciós tollat gyermekek elől elzárva kell tartani.
- Ne tegye az ujját a tűvédő nyílásába.
- Ne használjon fel olyan Kromeya előretöltött injekciós tollat, amit lefagyasztottak, vagy közvetlen napfénynek volt kitéve.
- Beszéljen egészségügyi szakemberrel, ha bármilyen kérdése van, vagy nem biztos valamiben.

Tárolási információk

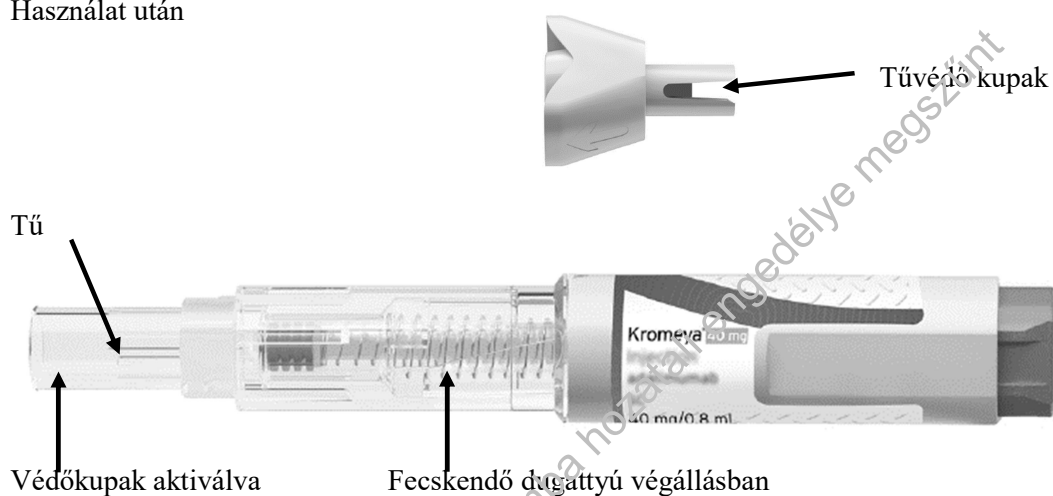
- Az előretöltött injekciós tollat az eredeti csomagolásban, fénytől védve kell tárolni.
- Az előretöltött injekciós tollat hűtőszekrényben 2°C és 8°C között kell tárolni.
- Szükség esetén, például utazás alatt az előretöltött injekciós toll legfeljebb 14 napig szobahőmérsékleten is tárolható.

Ismerkedjen meg a Kromea előretöltött injekciós tollal

Használat előtt



Használat után



1.lépés Készüljön elő az injekcióhoz

Minden doboz Kromea előretöltött injekciós toll kettő vagy hat injekciós tollat tartalmaz.

1.1 Készítsen elő egy sima felületet, például egy asztalon vagy konyhapulton, egy jól megvilágított területen.

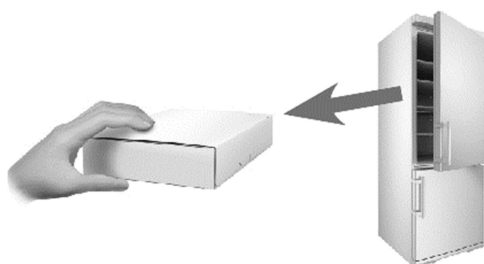
1.2 Szüksége lesz még a következőkre (A. ábra):

- alkoholos törlő (a doboz tartalmazza)



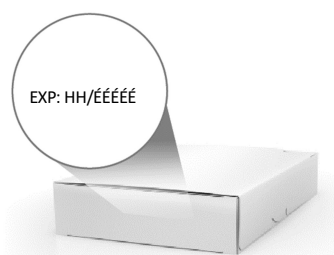
A. ábra

1.3 Vegye ki a dobozt a hűtőből (B. ábra).



B. ábra

1.4 Ellenőrizze a doboz oldalán a lejárat dátumot (C. ábra).

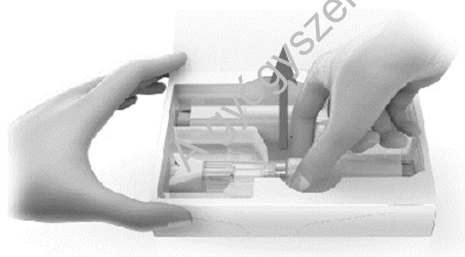


C. ábra

Figyelem: Ne használja a lejárat dátum után.

1.5 Vegyen ki egy előretöltött injekciós tollat az eredeti dobozból:

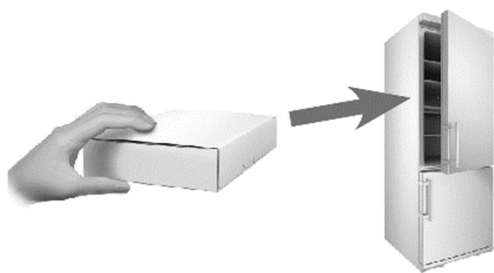
- Két ujjával fogja meg a címke területét
- húzza ki a fecskendőt egyenesen a csomagolásból (D. ábra).



D. ábra

Tegye egy sima, tiszta felületre.

1.6 A többi tollat hagyja az eredeti dobozban és tegye vissza a hűtőszekrénybe (E. ábra).



E. ábra

A fel nem használt injekciós toll tárolására vonatkozóan lásd a Tárolási információk pontot.

1.7 Hagyja az injekciós tollat szobahőmérsékleten 30 percet, hogy felmelegedjen (F. ábra).



F. ábra

Fájdalmas lehet, ha hideg gyógyszert ad be magának.

Figyelem: Ne melegítse az injekciós tollat más módon, például mikrohullámú sütőben, meleg vízben vagy közvetlen napfénnel.

Figyelem: Ne távolítsa el a tűvédő kupakot, amíg nem készült fel az injekció beadására.

2. lépés

Mossa kezét

2.1 Alaposan mossa meg a kezét szappannal és vízzel (G. ábra) és szárítsa meg azokat.

Figyelem: A kesztyű nem teszi szükségtelenné a kézmosást.



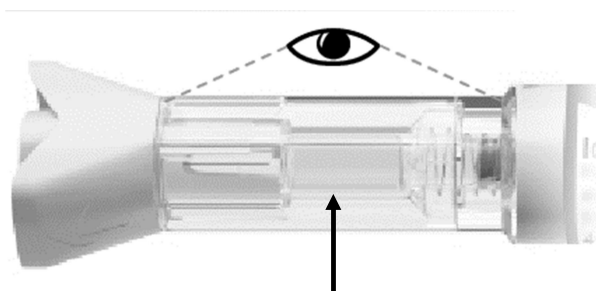
G. ábra

3. lépés

Ellenőrizze az előretöltött injekciós tollat

3.1 Ellenőrizze az átlátszó fecskendőházon a következőket:

- A folyadék átlátszó, színtelen és részecskéktől mentes (H. ábra).
- Az üvegfecskendő nem repedt vagy törött (H. ábra).



Átlátszó fecskendőház

H. ábra

Figyelem: Ne használja az előretöltött injekciós tollat, ha a folyadék részecskéket tartalmaz, felhős, elszíneződött vagy pelyhes, vagy bármilyen károsodásra utaló jel látható.

Ilyen esetben dobja el a tollat egy tűtartályba, és forduljon egészségügyi szakemberhez vagy gyógyszerészhez.

3.2 Ellenőrizze a címkén:

- Hogy az előretöltött injekciós tollon a felirat: Kromeya (I. ábra).
- Az előretöltött injekciós tollon lévő lejárat dátum nem múlt el (I. ábra).



I. ábra

Figyelem: Ne használja az előretöltött injekciós tollat, ha az előretöltött injekciós tollon lévő név nem Kromeya, vagy a lejárat dátum már elmúlt.

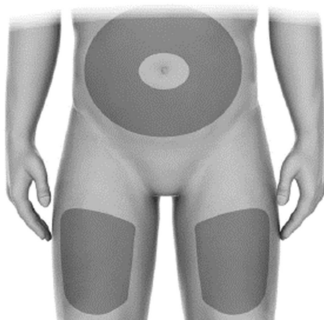
Ilyen esetben dobja el az előretöltött injekciós tollat egy tűtartályba, és forduljon egészségügyi dolgozóhoz vagy gyógyszerészhez.

4. lépés

Válassza ki az injekció beadásának helyét

4.1 Válassza ki az injekció helyét (J. ábra):

- A combok felső részén.
- A hasfalon (az injekciót a köldöktől legalább 5 cm-re adja be).



J. ábra

4.2 Minden alkalommal más helyet válasszon (legalább 2,5 cm-re az előző injekció helyétől), hogy csökkentse a bőrpírt, irritációt vagy egyéb bőrproblémákat.

Figyelem: Ne adja az injekciót olyan helyre, ami fájdalmas, véraláfutásos, piros, kemény, heges, vagy ahol striái vannak.

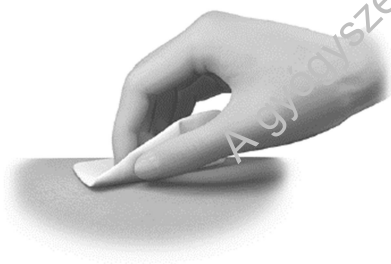
Figyelem: Ha Önnek pszoriázisa van, **ne** adja az injekciót pszoriázisos bőrelváltozásba, piros, vaskos, kiemelkedő vagy pikkelyes területre.

5. lépés

Tisztítsa meg az injekció helyét

5.1 Törölje le a bőrt az injekció helyén egy alkoholos törlővel (K. ábra).

Figyelem: Ne fújjon rá a már megtisztított injekciós helyre, vagy ne érintse meg azt.



K. ábra

6. lépés

Adja be az injekciót

6.1 Vegye le a tűvédő kupakot

- Tartsa az előretöltött injekciós tollat felfelé, és egyenesen húzza le a tűkupakot (L. ábra).



L. ábra

Lehetséges, hogy a tű végén folyadékcsepp látszik.

- Dobja el a tűvédő kupakot.

Figyelem: Ne csavarja a kupakot.

Figyelem: Ne tegye vissza a kupakot az előretöltött injekciós tollra.

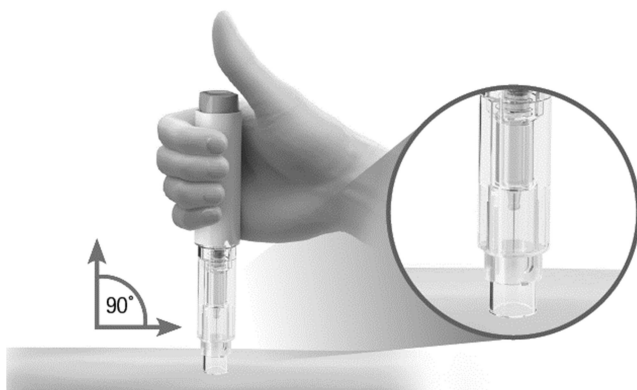
6.2 Az előretöltött injekciós toll helyzete

- Úgy tartsa az előretöltött injekciós tollat, hogy lássa az átlátszó fecskendőházat.
- Tegye hüvelykujját a sárga injekciós gomb fölé (de még nem érjen hozzá) (M. ábra).



M. ábra

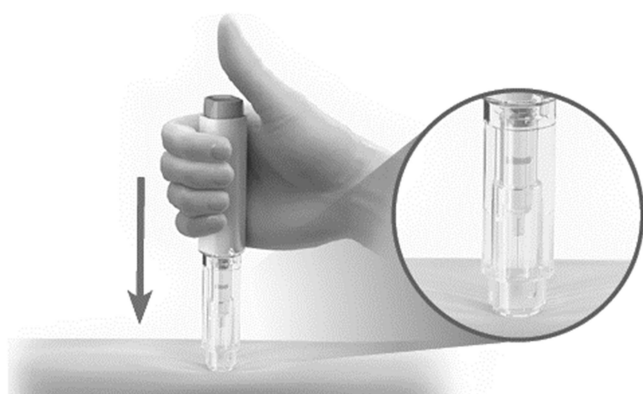
- Tegye az előretöltött injekciós tollat merőlegesen a bőrre (N. ábra).



N. ábra

Injekció előtt

- Az előretöltött injekciós tollat határozottan nyomja a bőrére és tartsa is ott, amíg a biztonsági kupak teljesen összenyomódik. Ez fogja kioldani az injekciós gombot (O. ábra).

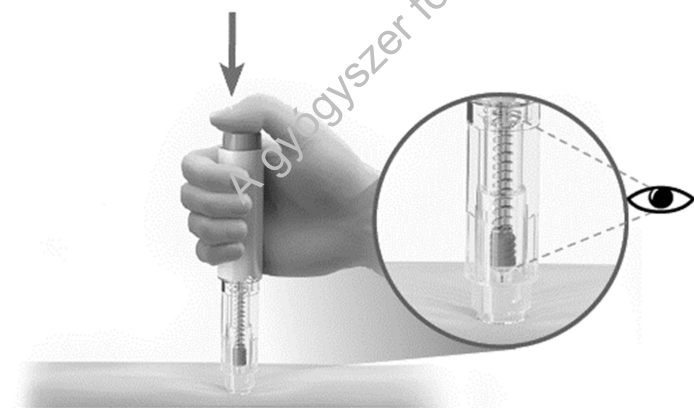


O. ábra

Injekció előtt

6.3 Adja be az injekciót

- Nyomja le az injekciós gombot (P. ábra). Hangos kattánást fog hallani, ami azt jelenti, hogy az injekció beadása megkezdődött.
- **TARTSA** tovább az előretöltött injekciós tollat.
- **FIGYELJE** a fecskendő dugattyúját, hogy megbizonyosodjon róla, hogy a dugattyú lement teljesen a fecskendő aljáig (P. ábra).



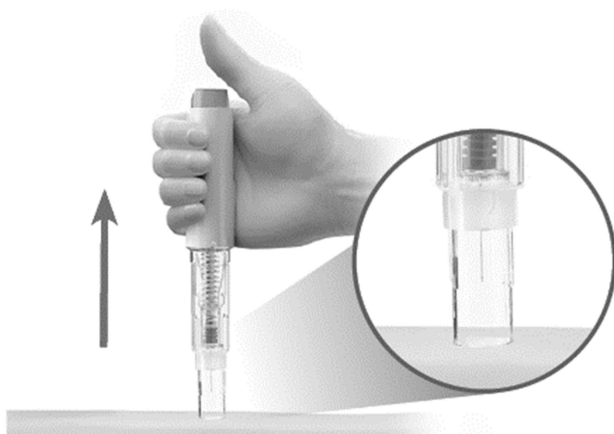
P. ábra

Injekció után

Figyelem: Ne emelje fel a bőrről az előretöltött injekciós tollat, amíg a dugattyú le nem ment teljesen, és az összes folyadék beadásra került.

- Amikor a fecskendő dugattyúja lement az aljáig és már nem mozog, várjon további 5 másodpercet.
- Vegye le az előretöltött injekciós tollat a bőrről (Q. ábra).

- A védőkupak lecsúszik és lezáródik, hogy megvédje Önt a tűtől (Q. ábra).



Q. ábra

Figyelem: Bármilyen problémája van, forduljon egészségügyi szakemberhez vagy gyógyszerészhez.

6.4 Ha a bőrén vér vagy folyadék van, az injekció helyére nyomjon egy vattacsomót vagy gézdarabot (R. ábra).



R. ábra

7. lépés

Dobja el az előretöltött injekciós tollat

7.1 Közvetlenül a használat után dobja el a használt előretöltött injekciós tollat a tűtartályba (S. ábra).



S. ábra

Figyelem: A tűtartályt tartsa gyerekek elől elzárt helyen.

Figyelem: Ne dobja az előretöltött injekciós tollat a háztartási szemétkébe.

Ha nincs tűtartálya, használhat olyan háztartási szemetest, ami:

- Strapabíró műanyagból készült;
- Szorosan lezárható, szűrőszálaló tetővel, ami megakadályozza, hogy a hegyes dolgok kikerüljenek belőle,
- Függőlegesen áll és stabil a használat során,
- Szivárgás biztos és
- Megfelelően fel van címkézve, ami a tartályban lévő veszélyes anyagra figyelmeztet.

7.2 Ha a tűtartály tele van, a tűtartály eldobására vonatkozó helyi irányelveknek megfelelően kell eljárnia.

Ne használja fel újra a használt tűtartályt.

8. lépés Jegyezze fel az injekció idejét

8.1 Hogy ne felejtse el, mikor és hova kell adnia a következő injekciót, írja fel az injekció beadásának dátumát és helyét (T. ábra).



T. ábra

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegtájékoztató: Információ a beteg számára

Kromeya 40 mg/0,8 ml oldatos injekció gyermekgyógyászati alkalmazásra adalimumab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.

A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi alkalmazni gyermekénél ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Orvosától egy Betegemlékeztető Kártyát is fog kapni fontos biztonsági információkkal, amit a Kromeya alkalmazása előtt és a Kromeya-val történő kezelés során is figyelembe kell venni. Tartsa magánál vagy gyermekénél ezt a Betegemlékeztető Kártyát, a kezelés alatt és az utoljára beadott Kromeya injekciót követő 4 hónapban is.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag gyermekének írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Ön gyermekének tüneteivel hasonlóak.
- Ha bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik (lásd 4. pont).

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Kromeya és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Kromeya alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Kromeya-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Kromeya-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk
7. Használati útmutató

1. Milyen típusú gyógyszer a Kromeya és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Kromeya hatóanyaga az adalimumab, egy, a szervezet immun (védekező) rendszerére ható gyógyszer.

A Kromeya az alábbi gyulladásos betegségek kezelésére alkalmazható:

- poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz (gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás)
- entezitisszel társult artritisz (az inak tapadási helyének gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladás)
- plakkos pszoriázis (pikkelysömör) gyerekeknél
- Crohn-betegség (nem fertőzőes eredetű bélgyulladás) gyermekeknél
- nem fertőzőes eredetű uveitisz (szemgyulladás) gyermekeknél

A Kromeya hatóanyaga, az adalimumab egy emberi monoklonális antitest (ellenanyag). A monoklonális antitestek fehérjék, amelyek speciális célponthoz kötődnek a szervezetben.

Az adalimumab célpontja egy másik, tumor nekrozis faktor (TNF α) nevű fehérje, mely a fent felsorolt gyulladásos betegségekben megnövekedett mennyiségben van jelen. A TNF α -hoz való kötődéssel a

Kromeya gátolja annak hatását és csökkenti a gyulladást ezen betegségeken.

Poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz és entezitisszel társult artritisz

A gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás és az entezitisszel társult artritisz az ízületek gyulladással járó betegsége, mely rendszerint először gyerekkorban jelentkezik.

A Kromeya apoliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz valamint entezitisszel társult artritisz kezelésére alkalmazható. Gyermek először egyéb betegségmódosító reumaellenes szert, például metotrexátot kaphat. Akkor kap gyermek a poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz vagy entezitisszel társult artritisz kezelésére Kromeya-t, ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően.

Plakkos pszoriázis gyermekeknél

A plakkos pszoriázis egy gyulladással járó bőrbetegség, amely ezüstös pikkelyekkel borított piros, hámló, káros foltokat okoz a bőrön. A plakkos pszoriázis a körmeket is érintheti, a köröm töredezését, megvastagodását, a körömágytól való elválását okozva, ami fájdalmas lehet. A pszoriázist vélhetően a szervezet immunrendszerének hibája okozza, amely a bőrsejtek fokozott termeléséhez vezet.

A Kromeya alkalmazható súlyos plakkos pszoriázisban szenvedő, 4-17 év közötti gyermekeknél és serdülőknél, akiknél a bőrön alkalmazott gyógyszerek és az UV fénykezelés nem használtak, vagy nem alkalmazhatóak.

Crohn-betegség gyermekeknél

A Crohn-betegség a vékonybél gyulladással járó betegsége.

A Kromeya alkalmazható Crohn-betegségben szenvedő 6 és 17 éves kor közötti gyermekek kezelésére. Gyermekét másfajta gyógyszerekkel kezdik el kezelni. Ha ezekre a gyógyszerekre nem reagál megfelelően, akkor Kromeya-t kap a Crohn-betegség okozta panaszok és tünetek enyhítése céljából.

Nem fertőzőes eredetű uveitisz gyermekeknél

A nem fertőzőes eredetű uveitisz a szem bizonyos részeit érintő gyulladással járó betegség. A gyulladás látásromláshoz és/vagy szemben uszkáló homályok (fekete pontok vagy vékony csíkok, melyek a látótérben mozognak) megjelenéséhez vezethet. A Kromeya a gyulladást csökkentésére használható.

A Kromeya alkalmazható 2 évesnél idősebb gyermekeknél a szem elülső részét érintő krónikus, nem fertőzőes eredetű uveitisz kezelésére.

2. Tudnivalók a Kromeya alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Kromeya-t,

- ha gyermek allergiás az adalékanyagokra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha gyermek súlyos fertőzésben szenved, beleértve az aktív tuberkulózist, szepszist (vérmérgezés), vagy más opportunist fertőzést (a gyengült immunrendszerrel kapcsolatos szokatlan fertőzések). Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha gyermekének bármilyen fertőzésre utaló tünete van, mint pl. láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).
- ha gyermek közepesúlyos vagy súlyos szívelégtelenségben szenved. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha gyermekének súlyos szív problémája van vagy volt (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Kromeya alkalmazása előtt beszéljen gyermeke kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Allergiás reakciók

- Ha gyermekénél allergiás reakciót észlel olyan tünetekkel, mint a mellkasi szorítás, ziháló légzés, szédülés, duzzanat vagy kiütés, ne alkalmazza a Kromeya-t és azonnal forduljon kezelőorvosához, mivel ritka esetekben ezek a reakciók életveszélyesek lehetnek.

Fertőzések

- Ha gyermeke fertőzésben szenved, beleértve a hosszantartó vagy helyi fertőzést is (pl. lábszárfekély), a Kromeya alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Ha kétségei vannak, forduljon kezelőorvosához.
- Kromeya-kezelés alatt gyermeke könnyebben kaphat meg fertőzéseket. Ennek veszélye nagyobb lehet, ha a légzésfunkciója károsodott. Ezek a fertőzések súlyosak lehetnek és közéjük tartozik a tuberkulózis, a vírusok, gombák, élősködők vagy baktériumok, vagy már szokatlan fertőző ágensek okozta fertőzések és a sepszis (súlyos vérmérgezés). Ritka esetekben ezek a reakciók életveszélyesek lehetnek. Fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha gyermekének olyan tünete van, mint a láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák. Kezelőorvosa a Kromeya-kezelés átmeneti felfüggesztését javasolhatja.

Tuberkulózis (TB)

- Mivel adalimumabbal kezelt betegeknél tuberkulózis kialakulását észlelték, így a Kromeya-kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa megvizsgálja gyermekénél a tuberkulózisra utaló panaszokat és tüneteket. Ebbe beletartozik a gyermek részletes orvosi kórelőzményének elemzése és a megfelelő szűrővizsgálatok (mint pl. mellkasröntgen vizsgálatra és tuberkulin teszt) elvégzése. A gyermek Betegemlékzettő Kártyáján a vizsgálatok elvégzésének tényét és eredményét vezetni kell. Nagyon fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha gyermeke bármikor tuberkulózisban szenvedett vagy közeli kapcsolatban volt bárkivel, akinek tuberkulózisa volt. A tuberkulózis kialakulhat a kezelés során annak ellenére is, hogy gyermekénél tuberkulózis elleni megelőző terápiát alkalmaztak. Ha a tuberkulózis tünetei (mint például hosszan tartó köhögés, testsúlycsökkenés, erőtlenység, hőemelkedés), vagy más fertőzésre utaló tünetek jelentkeznek a kezelés alatt vagy a kezelést követően, azonnal közölje kezelőorvosával.

Utazás / visszatérő fertőzések

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha gyermeke olyan területen él vagy olyan területre utazik, ahol a gombák okozta fertőzések, (mint például a hisztoplazmózis, kokcidiodomikózis vagy a blasztomikózis) nagyon gyakoriak.
- Közölje kezelőorvosával, ha gyermeke kórelőzményében visszatérő fertőzés szerepel, vagy egyéb olyan állapot áll fenn, ami a fertőzés lehetőségét fokozza.

Hepatitis B

- Figyelmeztesse kezelőorvosát, ha gyermeke hepatitisz B vírus (HBV) -hordozó, aktív HBV fertőzésben szenved, vagy feltételezi, hogy hepatitisz B fertőzés veszélye fenyegetheti. Gyermeke kezelőorvosának HBV-vizsgálatot kell végeznie. Az adalimumab a vírushordozókban ismét aktiválhatja a HBV-t. Egyes ritka esetekben – különösen, ha gyermeke más, az immunrendszer működését gátló szert is kap – a HBV ismételt aktiválódása életveszélyes lehet.

Fertőzés tünetei

- Fontos, hogy szóljon a kezelőorvosnak, ha gyermekénél fertőzésre utaló tünetek, például láz, sebek, fáradtságérzés vagy fogászati problémák jelentkeznek.

Sebészeti vagy fogászati beavatkozás:

- Ha gyermeke sebészeti vagy fogászati beavatkozás előtt áll, tájékoztassa kezelőorvosát, hogy a gyermek Kromeya-kezelésben részesül. A kezelőorvos a kezelés átmeneti felfüggesztését javasolhatja.

Demielinizációval járó betegség

- Ha gyermeke demielinizációval (az idegrostok velőshüvelyét érintő betegség, mint például szklerózis multiplex) járó betegségben szenved vagy ilyen típusú betegség alakul ki nála, kezelőorvosa dönti el, hogy a Kromeya-kezelés alkalmazható-e, vagy folytatható-e. Azonnal tájékoztassa a kezelőorvost, ha olyan tüneteket tapasztal gyermekénél, mint a megváltozott látás, kar- vagy lábgyengeség, illetve zsibbadás vagy bizsergés a test bármelyik részén.

Védőoltások

- Bizonyos védőoltások a betegséget okozó baktériumok vagy vírusok élő, de gyengített formáját tartalmazzák, és fertőzést okozhatnak, ezért nem adhatóak a Kromeya-kezelés során. Gyermekeének történő védőoltás beadását megelőzően beszéljen kezelőorvosával. Ajánlott, hogy a gyermekek – ha lehetséges – a Kromeya-kezelés megkezdése előtt minden, életkoruknak megfelelően ütemezett védőoltást megkapjanak. Ha a terhessége alatt Kromeya-t kapott, a kisbabája a terhesség alatt kapott utolsó adagot követően legfeljebb 5 hónapig nagyobb eséllyel kaphat el valamilyen fertőzést. Fontos, hogy elmondja kisbabája kezelőorvosának vagy az őt kezelő egészségügyi személyzetnek, hogy a terhessége alatt Kromeya-t kapott, így ők el tudják dönteni, hogy kisbabájának mikor kell valamilyen védőoltást kapnia.

Szívelégtelenség

- Fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha gyermekének súlyos szívbetegsége volt, vagy jelenleg is van. Ha gyermekének enyhe szívelégtelensége van és Kromeya-kezelést kap, a szívelégtelenség tüneteit kezelőorvosának szorosan kell ellenőriznie. Ha gyermekénél új tünetek kialakulását vagy a szívelégtelenség tüneteinek rosszabbodását észleli (pl. légszomj, vagy lábdagadás), azonnal forduljon orvoshoz. A kezelőorvos fogja eldönteni, hogy a gyermek kaphat-e Kromeya-t.

Láz, véraláfutás, vérzés vagy sápadtság

- Egyes betegek esetében a szervezet nem termel elég olyan vérsejtet, melyek leküzdénék a fertőzést, vagy segítenének megállítani a vérzést. Ha gyermekénél csillapíthatatlan láz, véraláfutás jelentkezik, vagy könnyen vérzik és sápadtnak látszik, azonnal értesítse kezelőorvosát. A kezelőorvos dönthet úgy, hogy abbahagyják a kezelést.

Daganatos betegség

- Nagyon ritkán előfordult, hogy az adalimumabbal vagy más TNF-antagonista gyógyszerrel kezelt gyerekeknél és felnőtteknél bizonyos daganatfajták jelentkeztek. A hosszú ideje súlyos reumatoid arthritisben szenvedő betegeknek az átlagnál nagyobb a kockázatuk, hogy limfóma (a nyirokrendszeret érintő daganat) vagy leukémia (a vért és a csontszövetet érintő daganat) alakul ki. Amennyiben gyermeke Kromeya-t kap, a limfóma, leukémia vagy egyéb daganat kialakulásának kockázata fokozódhat. Ritka esetekben a nyirokdaganat (limfóma) egy ritka és súlyos típusát észlelték adalimumabbal kezelt betegeknél. E betegek közül egyeseket egyidejűleg azatioprinnel, illetve 6-merkaptopurinnal is kezeltek. Közölje kezelőorvosával, ha gyermeke a Kromeya-val egyidejűleg azatioprinnel vagy 6-merkaptopurinnal is kap.

- Esetenként nem melanomás bőrrák kialakulását észlelték adalimumabbal kezelt betegeken. Ha gyermekénél új bőrelváltozások jelennek meg a kezelés alatt vagy a kezelést követően, vagy a meglévők külleme megváltozik, tájékoztassa kezelőorvosát.
- Voltak esetek, amikor adott tüdőbetegségben (idült obstruktív tüdőbetegség (COPD)) szenvedő, TNF-antagonistával kezelt betegeknél nem limfóma természetű rákos daganatok kialakulását észlelték. Ha gyermeke COPD-ben szenved vagy erős dohányos, kérje kezelőorvosa tanácsát, hogy vajon a TNF-antagonistával végzett kezelés megfelelő-e gyermekének.
- Ritka esetekben a Kromea lupusz-szerű szindrómát okozhat. Keresse fel kezelőorvosát, ha olyan tüneteket észlel, mint a tartós, tisztázatlan eredetű bőrkiütés, láz, ízületi fájdalom vagy fáradtság.

Egyéb gyógyszerek és a Kromea

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a gyermeke által jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A Kromea együtt adható metotrexáttal vagy egyéb betegségmódosító antireumatikus gyógyszerekkel (szulfaszalazin, hidroxiklorokin, leflunomid és injekciós arany készítmények), kortikoszteroidokkal vagy fájdalomcsillapítókkal, köztük a nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel is (NSAID).

Nem adhatók Kromea-val együtt anakinra vagy abatacept hatóanyagú gyógyszerek, mert fokozódik a súlyos fertőzések kockázata. Az adalimumab valamint más TNF-antagonisták és az anakinra vagy abatacept kombinálása nem javasolt, mivel fokozott lehet a fertőzések, köztük a súlyos fertőzések, valamint más káros farmakológiai kölcsönhatások kockázata. További kérdés esetén kérjük, forduljon a kezelőorvoshoz vagy gyógyszerészéhez.

Terhesség és szoptatás

Amennyiben úgy gondolja, hogy gyermeke terhes lehet, vagy gyermeket tervez, kérje kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tanácsát ennek a gyógyszernek az alkalmazásáról.

Lehetőleg gyermeke ne essen teherbe, és ezért megfelelő fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia a Kromea alkalmazása alatt és azt követően még legalább 5 hónapig. Ha gyermeke teherbe esik, forduljon gyermeke kezelőorvosához.

A Kromea csak akkor alkalmazható terhesség alatt, ha egyértelműen szükséges.

Egy terhes nővel végzett klinikai vizsgálat alapján nem volt magasabb a születési rendellenességek kockázata azoknál a nőknél, akik a terhességük alatt adalimumab-kezelésben részesültek, mint az azonos betegségben szenvedő, adalimumab-kezelésben nem részesült nőknél.

Szoptatás alatt a Kromea alkalmazható.

Ha gyermeke a terhessége alatt Kromea-t kapott, a kisbabája nagyobb eséllyel kaphat el valamilyen fertőzést. Fontos ezért, hogy elmondja gyermeke kisbabája kezelőorvosának vagy az őt kezelő egészségügyi személyzetnek, hogy gyermeke a terhessége alatt Kromea-t kapott, mielőtt a kisbaba bármilyen védőoltást kapna (további információt a védőoltásokról szóló pontban talál).

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Kromea csekély mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez, kerékpározáshoz vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Előfordulhat olyan érzés, mintha forogna a szoba vagy a tér, továbbá látászavar is előfordulhat.

A Kromea nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz 0,8 ml-es dózisonként, így

gyakorlatilag nátrium-mentesnek tekinthető.

3. Hogyan kell alkalmazni a Kromeya-t?

A gyógyszert mindig a gyermek kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, vagy bármilyen kérdése van, kérdezze meg gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. A kezelőorvos más hatáserősségű Kromeya-t írhat fel, ha gyermekének más adagolásra van szüksége.

A Kromeya-t bőr alá adott injekcióban kell adni (szubkután alkalmazása). 40 mg-os előretöltött fecskendő és 40 mg-os előretöltött injekciós toll is forgalomban van.

A Kromeya ajánlott adagját az egyes engedélyezett javallatokban a következő táblázat tartalmazza.

Poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz		
Életkor vagy testtömeg	Mennyit és milyen gyakran kell alkalmazni?	Megjegyzés
2 évesnél idősebb, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek, serdülők és felnőttek	40 mg minden második héten	Nincs
2 évesnél idősebb, 10 kg-nál nagyobb, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők	20 mg minden második héten	Nincs

Entezitisszel társult artritisz		
Életkor vagy testtömeg	Mennyit és milyen gyakran kell alkalmazni?	Megjegyzés
6 évesnél idősebb, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek, serdülők és felnőttek	40 mg minden második héten	Nincs
6 évesnél idősebb, 15 kg-nál nagyobb, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők	20 mg minden második héten	Nincs

Plakkos pszoriázis gyermekeknél		
Életkor vagy testtömeg	Mennyit és milyen gyakran kell alkalmazni?	Megjegyzés
4-17 éves kor közötti, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők	A kezdő dózis 40 mg, majd egy héttel később 40 mg. Ezt követően, a szokásos adag 40 mg minden második héten.	Nincs
4-17 éves kor közötti, 15 kg-nál nagyobb, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők	A kezdő dózis 20 mg, majd egy héttel később 20 mg. Ezt követően, a szokásos adag 20 mg minden második héten.	Nincs

Crohn-betegség gyerekeknél		
Életkor vagy testtömeg	Mennyit és milyen gyakran kell alkalmazni?	Megjegyzés
6 évesnél idősebb, 40 kg-os	Kezdő dózis 80 mg (két	Ha ez adag nem elég hatékony,

vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők s felnőttek	40 mg-os injekció ugyanazon a napon), majd 2 héttel később 40 mg. Amennyiben gyorsabb terápiás válaszra van szükség, kezelőorvosa rendelhet 160 mg kezdő dózist (négy 40 mg-os injekció egy nap alatt, vagy két 40 mg-os injekció két egymást követő napon), melyet 80 mg követ két héttel később (két 40 mg-os injekció ugyanazon a napon). Ezt követően, a szokásos adag 40 mg minden második héten.	a kezelőorvosa megemelheti az adagot hetenként egyszer 40 mg-ra vagy minden második héten 80 mg-ra.
6-17 éves kor közötti, 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők	Kezdő dózis 40 mg, majd 2 héttel később 20 mg. Amennyiben gyorsabb terápiás válaszra van szükség, kezelőorvosa rendelhet 80 mg-ot (két 40 mg-os injekció ugyanazon a napon), majd két héttel később 40 mg-ot. Ezt követően, a szokásos adag 20 mg minden második héten.	Ha ez az adag nem elég hatékony, a kezelőorvos az adagolás gyakoriságát hetenként egyszer 20 mg-ra emelheti.

Uveitisz (szemgyulladás) gyerekeknél		
Életkor vagy testtömeg	Mennyit és milyen gyakran kell alkalmazni?	Megjegyzés
2 éves kor feletti, 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők	20 mg minden második héten	Kezelőorvosa egy 40 mg-os kezdő dózist is felírhat, melyet egy héttel a szokásos, minden második héten 20 mg-os adagolás megkezdése előtt kell beadni. A Kromeya-t metotrexáttal kombinálva javasolt alkalmazni.
2 éves kor feletti, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők	40 mg minden második héten	Kezelőorvosa egy 80 mg-os kezdő dózist is felírhat, melyet egy héttel a szokásos, minden második héten 40 mg-os adagolás megkezdése előtt kell beadni. A Kromeya-t metotrexáttal kombinálva javasolt alkalmazni.

Az alkalmazással kapcsolatos tudnivalók és az alkalmazás módja

A Kromeya-t a bőr alá (szubkután injekció formájában) kell beadni.

A Kromeya injekció beadásával kapcsolatos részletes útmutatás a „7. Használati útmutató” című pontban található.

Ha az előírtnál több Kromeya-t alkalmazott:

Ha véletlenül a kezelőorvosa által előírtnál nagyobb mennyiségű Kromeya-t adott be gyermekének, vagy gyakrabban alkalmazta a Kromeya-t, azonnal forduljon kezelőorvosához, és mondja el, hogy gyermeke a szükségesnél több gyógyszert kapott. Mindig vigye magával a gyógyszer külső csomagolását, abban az esetben is, ha üres.

Ha az előírtnál kevesebb Kromeya-t alkalmazott:

Ha véletlenül a szükségesnél kevesebb Kromeya oldatot adott be, vagy a szükségesnél ritkábban adta be a Kromeya injekciót, mint ahogy azt kezelőorvosa vagy gyógyszerésze előírta, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez, és mondja el, hogy gyermeke a szükségesnél kevesebb gyógyszert kapott. Mindig vigye magával a gyógyszer külső csomagolását, abban az esetben is, ha üres.

Ha elfelejtette alkalmazni a Kromeya-t:

Ha elfelejtette gyermekének beadni a Kromeya injekciót, adja be a következő Kromeya adagot rögtön, amikor eszébe jutott. A következő adagot az eredeti kezelési terv alapján meghatározott napon adja be gyermekének, úgy mintha az előző adagot az előírás szerinti időpontban adta volna be.

Ha gyermeke idő előtt abbahagyja a Kromeya alkalmazását:

A döntést, hogy gyermeke abbahagyja a Kromeya alkalmazását, meg kell beszélni a gyermek kezelőorvosával. Gyermekei tünetei visszatérhetnek, ha abbahagyja a kezelést.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A legtöbb mellékhatás enyhe vagy közepes fokú. Néhány esetben kezelést igénylő, súlyos mellékhatás is előfordulhat. A mellékhatások az utolsó Kromeya injekciót követően legalább 4 hónapig még bekövetkezhetnek.

Azonnal forduljon orvoshoz, ha az allergiás reakció vagy szívelégtelenség bármelyik alábbi tünetét észleli:

- súlyos kiütés, csalánkiütés;
- duzzanat az arcon, kezeken vagy lábakon;
- nehézlégzés vagy nehézség a nyelés során;
- megerőltetéskor vagy lefekvéskor jelentkező nehézlégzés, vagy lábdagadás.

Minél hamarabb forduljon kezelőorvosához, ha az alábbiak bármelyikét észleli:

- fertőzésre utaló panaszok és tünetek, mint láz, rossz közérzet, sebek, fogászati problémák, vizeléskor jelentkező égő érzés, gyengeség vagy fáradtságérzés, vagy köhögés;
- idegrendszeri problémák tünetei, mint bizsergés, zsibbadás, kettős látás, kar- vagy lábgyengeség;
- bőrdaganat jelei, mint duzzanat vagy nem gyógyuló nyílt fekély;
- vérképzőszervi betegségekre jellemző panaszok és tünetek, mint állandó láz, véraláfutás, vérzés, sápadtság.

Az adalimumab alkalmazása során a következő mellékhatások előfordulását észlelték:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-nél jelentkezhet)

- helyi reakció az injekció beadásának helyén (köztük fájdalom, duzzadás, vörösség vagy viszketés);
- légúti fertőzések (köztük megfázás, orrfolyás, melléküreg-gyulladás, tüdőgyulladás);
- fejfájás;
- hasi fájdalom;
- hányinger és hányás;
- bőrkiütés;
- izomfájdalom.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhet)

- súlyos fertőzések (köztük vérmérgezés és influenza);
- belfertőzések (köztük gyomor-bélgyulladás);
- bőrfertőzések (köztük kötőszövet-gyulladás és övsömör);
- fülfertőzések;
- szájüregi fertőzések (köztük fogfertőzések és ajakherpesz);
- a nemi szervek fertőzései;
- húgyúti fertőzések;
- gombás fertőzések;
- ízületi fertőzések;
- jóindulatú daganatok;
- bőrrák;
- allergiás reakciók (köztük szezonális allergia);
- kiszáradás;
- hangulatváltozások (köztük depresszió);
- szorongás;
- alvászavar;
- érzékszavarok, például bizsergés, szurkáló érzés vagy zsibbadás;
- migrén;
- ideggyök nyomási tünetek (köztük derékfájdalom és lábfájás);
- látászavar;
- szemgyulladás;
- a szemhéj gyulladása és a szem duzzanata;
- vertigo (forgó jellegű szédülés);
- gyors szívverés-érzés;
- magas vérnyomás;
- kipirulás;
- hematóma (vérömleny);
- köhögés;
- asztma;
- légszomj;
- emésztőrendszeri eredetű vérzés;
- diszpepszia (emésztési zavar, puffadás, gyomorégés);
- a gyomorsav visszafolyása a nyelőcsőbe;
- szikla-szindróma (köztük szemszárazság és szájszárazság);
- bőrviszketés;
- viszkető bőrkiütés;
- véraláfutás;
- bőrgyulladás (mint például az ekcéma);
- a kéz- és lábujjkörmök töredezése;
- fokozott verejtékezés;
- hajhullás;
- pikkelysömör megjelenése vagy rosszabbodása;
- izomgörcsök;
- véres vizelet;

- veseproblémák;
- mellkasi fájdalom;
- ödéma (szöveti duzzadás folyadék visszatartás miatt);
- láz;
- a vérlemezkék számának csökkenése, ami növeli a vérzés vagy a véraláfutás kialakulásának kockázatát;
- csökkent gyógyulási készség.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhet)

- szokatlan fertőzések (ezek közé tartozik a tuberkulózis és más fertőzések), amelyek akkor alakulnak ki, amikor a betegségekkel szembeni ellenálló képesség lecsökken;
- ideggyógyászati eredetű fertőzések (köztük vírusos agyhártyagyulladás);
- szemfertőzések;
- baktériumok okozta fertőzések;
- divertikulitisz (vastagbélgyulladás és -fertőzés);
- rák, köztük a nyirokrendszer támadó daganatfajta (limfóma) és melanóma (egy bizonyos fajta bőrdaganat);
- immunrendszeri zavarok, amelyek érinthetik a tüdőt, a bőrt és a nyirokcsomókat (leggyakoribb a szarkoidózis nevű betegség);
- vaszkulitisz (érgyulladás);
- remegés;
- neuropátia (idegkárosodás);
- szélütés (sztrók);
- kettős látás
- halláscsökkenés, fülzúgás;
- szabálytalan szívverés érzése, például kimaradó szívverés;
- szívproblémák, amelyek például nehézlégzést vagy bokadagadást okozhatnak;
- szívroham;
- kiöblösödés valamely nagy ütőérben, gyulladás és vérrögképződés valamelyik vénában, érelzáródás;
- nehézlégzést okozó tüdőbetegségek (köztük gyulladás);
- tüdőembólia (a tüdőt ellátó ér elzáródása);
- pleurális folyadékgyülem (a mellhártyák között kóros folyadékgyülem);
- hasnyálmirigy-gyulladás, ami erős hasi fájdalmat és hátfájást okoz;
- nyelészavar;
- az arc feldagadása;
- epehólyag-gyulladás, epekövesség;
- zsírmáj (zsír beépülése a májsejtekbe);
- éjszakai izzadás;
- hegeképződés;
- az izomszövet kóros szétesése;
- szisztémás lupusz eritematózus (a bőr, a szív, a tüdő, az ízületek és más szervrendszerek gyulladásával járó immunbetegség);
- az alvás megszakadása;
- merevedési zavar;
- gyulladások.

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhet)

- leukémia (fehérvérűség, a vért és a csontvelőt érintő daganatos betegség);
- súlyos, sokkot okozó allergiás reakció;
- szklerózis multiplex;
- ideggyógyászati betegségek (pl. a látóideg gyulladása vagy Guillain-Barré-szindróma, ami izomgyengeséget, érzészavart, a karok és a felsőtest zsibbadását okozhatja);
- szívleállás;

- tüdőfibrózis (tüdőhegesedés);
- bél átllyukadása;
- májgyulladás;
- B típusú fertőző májgyulladás kiújulása;
- autoimmun májgyulladás (a máj gyulladása, melyet a szervezet saját immunrendszere vált ki);
- kután vaszkulitisz (a bőrben található erek gyulladása);
- Stevens-Johnson-szindróma (influenza-szerű tünetekkel és hólyagképződéssel járó életveszélyes reakció);
- arduzzanat, amit allergiás reakció kísér;
- eritéma multiforme (gyulladásos bőrküítés);
- lupusz-szerű szindróma;
- angioödéma (helyi bőrduzzanat);
- lichenoid bőrreakció (viszkető, vöröses-lilas bőrküítés).

Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- hepatoszplénikus T-sejtes limfóma (ritka vérrák, ami gyakran halálos kimenetelű);
- Merkel-sejtes karcinóma (bőrrák egyik típusa);
- májelégtelenség;
- dermatomiozitisz nevű betegség (izomgyengeséghez társult bőrküítés formájában jelentkezik) súlyosbodása.

Az adalimumab alkalmazása során észlelt némelyik mellékhatás nem okoz tüneteket, és lehet, hogy csak vérvizsgálattal deríthető ki. Ezek közé tartozik:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-nél jelentkezhet)

- alacsony fehérvérsejtszám;
- alacsony vörösvértestszám;
- a vérsírszint emelkedése;
- emelkedett májenzimszint.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhet)

- magas fehérvérsejtszám;
- alacsony vérlemezkesszám;
- emelkedett húgysavszint a vérben;
- kóros nátriumszint a vérben;
- alacsony kalciumszint a vérben;
- alacsony foszfátszint a vérben;
- magas vércukorszint;
- emelkedett laktát-dehidrogenáz-szint a vérben;
- autoantitestek megjelenése a vérben;
- alacsony káliumszint a vérben.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhet)

- emelkedett bilirubin-szint (májfunkciós-vizsgálati eredmény)

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1-nél alakul ki)

- alacsony fehérvérsejtszám, vörösvértestszám és vérlemezkesszám.

Mellékhatások bejelentése

Ha az Ön gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy

minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Kromeya-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

A címkén/buborékcsoomagoláson/kartondobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget az eredeti dobozban kell tárolni.

További tárolási lehetőség:

Amennyiben szükséges (pl. utazás alatt), úgy a Kromeya legfeljebb 25°C-on, maximum 14 napig tárolható. A fénytől való védelmet biztosítani kell.

Ha a hűtőgépből kivette, hogy szobahőmérsékleten tartsa, úgy az injekciós üveget **14 napon belül fel kell használni, vagy meg kell semmisíteni**, még akkor is, ha visszatette a hűtőszekrénybe.

Jegyezze fel, hogy mikor vette ki először az injekciós üveget a hűtőszekrényből, és azt a dátumot is, ami után azt meg kell semmisíteni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Kromeya?

- A készítmény hatóanyaga: adalimumab. Egy injekciós üveg 40 mg adalimumabot tartalmaz 0,8 ml oldatban.
- Egyéb összetevők: nátrium-hidrogén-foszfát-dihidrát, dinátrium-foszfát-dihidrát, mannit, nátrium-klorid, citromsav-monohidrát, nátrium-citrát, poliszorbát 80, nátrium-hidroxid és injekcióhoz való víz.

Milyen a Kromeya külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Kromeya 40 mg/0,8 ml oldatos injekció gyermekgyógyászati alkalmazásra 40 mg adalimumabot tartalmaz 0,8 ml steril, átlátszó, színtelen oldatban.

A Kromeya 40 mg/0,8 ml oldatos injekció gyermekgyógyászati alkalmazásra injekciós üvegben kerül forgalomba. Egy csomag 1 db injekciós üveget (0,8 ml steril oldat), 1 steril injekciós fecskendőt, 1 steril tűt, egy adaptert és 2 db alkoholos törlőkendőt tartalmaz.

A Kromeya injekciós üvegben, előretöltött fecskendőben és előretöltött injekciós tollban is kapható.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz
Ausztria

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Olaszország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

7. Használati útmutató

A Kromea injekció alkalmazása előtt feltétlenül olvassa el, értse meg a Használati útmutatót, és ezeket az utasításokat tartsa be. Az Önt ellátó egészségügyi szakembereknek meg kell mutatniuk Önnek, hogyan kell a Kromea injekciót előkészíteni és megfelelően beadni az előretöltött fecskendővel, mielőtt azt Ön az első alkalommal használja. Bármilyen kérdés esetén forduljon az egészségügyi szakemberekhez.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedély megszűnt

7. Használati útmutató

Kromeya[®] Vial Kit

Egyszer használatos eszközök és gyógyszeres injekciós üveg (adalimumab) szubkután (bőr alá adandó) injekcióhoz
40 mg/0,8 ml



Figyelem: a kép csak illusztráció

Gondosan olvassa el az egész használati útmutatót, mielőtt a Kromeya Vial kit-et alkalmazni kezdi.

Fontos információk

- Csak akkor használja a Kromeya Vial Kit-et, ha egészségügyi szakember megtanította Önnek a kit helyes használatát.
- A Kromeya Vial Kit egyszeri használatra való.
- Gyerekek nem adhatják be maguknak az injekciót, azt egy képzett felnőttnek kell beadnia.
- A Kromeya Vial Kit minden részét és a tű eldobására szolgáló tartályt gyermekek elől elzárva kell tartani
- Ne rázza fel a fecskendő vagy az injekciós üveget! A rázás károsodást okozhat.
- Ha kérdése van, vagy segítségre van szüksége, forduljon egészségügyi szakemberhez vagy gyógyszerészhez.

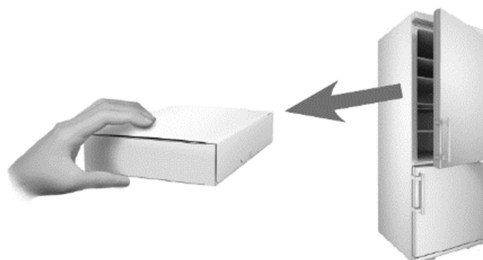
Tárolási információk

- A Kromeya Vial Kit-et az eredeti csomagolásban, fénytől védve kell tárolni.
- A Kromeya Vial Kit-et hűtőszekrényben 2°C és 8°C között kell tárolni.
- Szükség esetén, például utazás alatt a Kromeya Vial Kit legfeljebb 14 napig szobahőmérsékleten is tárolható.

1. lépés

Gyűjtse össze a szükséges kelléket és ellenőrizze az esetleges sérüléseket

1.1 Vegye ki a Kromea Vial Kit-et a hűtőszekrényből.



1.2 Hagyja a fecskendőt szobahőmérsékleten 30 percet, hogy a gyógyszer felmelegedjen. Fájdalmas lehet, ha hideg gyógyszert ad be magának.



Figyelem: Ne melegítse a Kit-et más módon, például mikrohullámú sütőben, meleg vízben vagy közvetlen napfénnel.

1.3 Nyissa ki a kit-et, vegye ki az összes tartozékot és tegye őket egy tiszta, száraz, sima felületre. Ellenőrizze az alkatrészeket, hogy a csomagolás és a tartalom nem sérült-t.



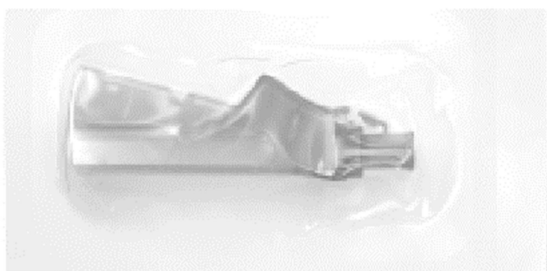
Injekciós
üveg



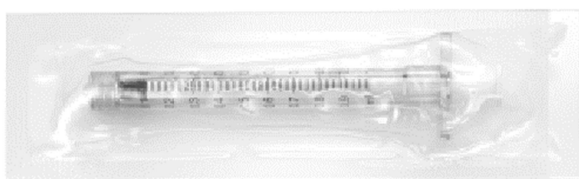
Adapter



Alkoholos törő



Tű



Fecskendő

Figyelem: Ne használja, ha sérült.

1.4 Szüksége lesz még a következőkre is, amelyek nem találhatók meg a kit-ben:

- Tiszta vattacsomó vagy géz, és
- Egy tűtartály (lásd 7.2).

Nyissa fel a tűtartályt, így használatra készen van.



1.5 Ellenőrizze az injekció beadásának dátumára és helyére vonatkozó feljegyzését, hogy meghatározza a jelenlegi injekció helyét.



2. lépés

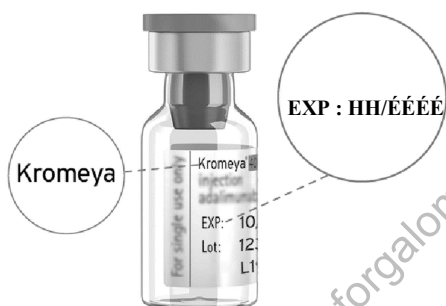
Készítse elő az injekciós üveget

2.1 Mossa meg a kezét szappannal, vízzel és jól szárítsa meg.



Figyelem: A kesztyű nem teszi szükségtelessé a kézmosást.

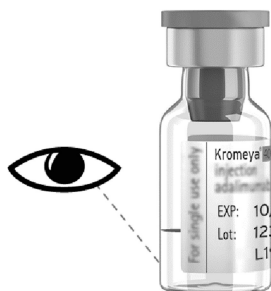
2.2 Ellenőrizze a címkén a lejárati dátumot, és hogy az injekciós üveg címkéjén Kromeya szerepel-e.



Figyelem: Ne használja az injekciós üveget, ha:

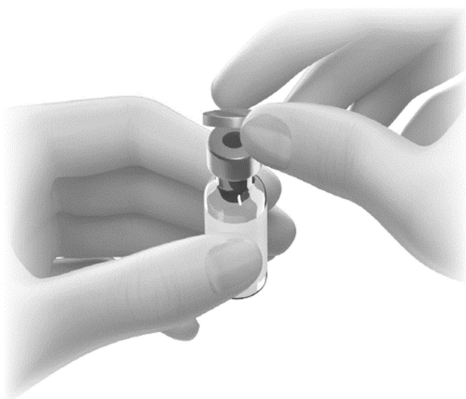
- Az injekciós üvegen látható név nem Kromeya.
- Az injekciós üvegen lévő lejárati dátum elmúlt.

2.3 Ellenőrizze, hogy az injekciós üvegben lévő folyadék:
tiszta, színtelen és részecskéktől mentes.

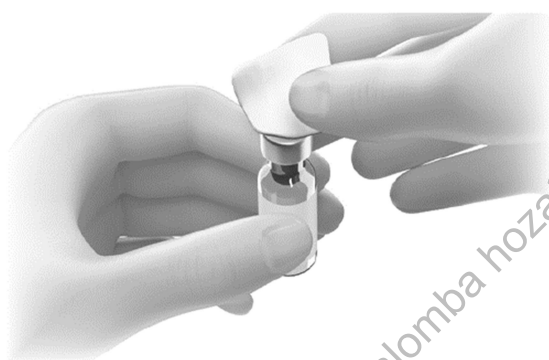


Figyelem: Ne használja az injekciós üveget, ha a folyadék zavaros, színes, vagy részecskék vagy pelyhek vannak benne.

2.4 Óvatosan távolítsa el a sárga kupakot az injekciós üvegről.

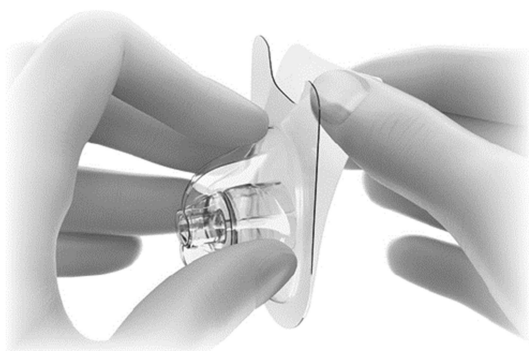


2.5 Törölje le az egész injekciós üveget egy alkoholos törlővel és dobja el a törlőt.



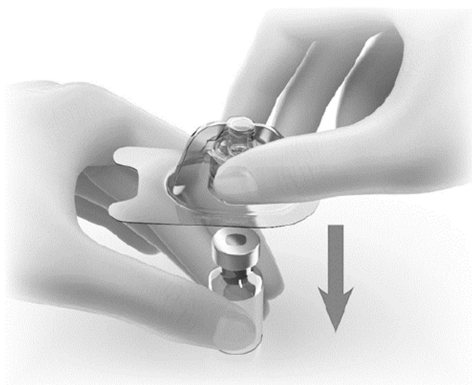
Figyelem: Ne érjen hozzá az injekciós üveg tetejéhez a tisztítás után.

2.6 Tépje le a papírt az injekciós üveg adapter csomagolásáról, de az adaptert ne vegye ki a csomagolásából.



Figyelem: Ne érjen hozzá az injekciós üveg adapterhez.

2.7 A csomagolásában lévő injekciós üveg adaptert nyomja az injekciós üvegbe, amíg a helyére kattan.

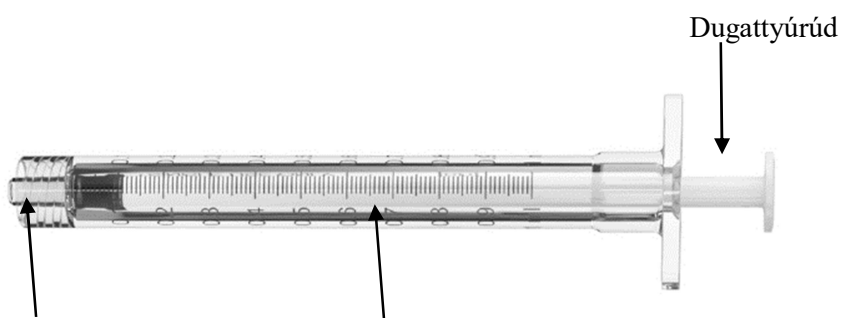


2.8 Az üveget fogva vegye le a csomagolást. Hogy az adapter biztosan az injekciós üveg tetején maradjon, a csomagolást a külső peremnél fogja meg.



3. lépés

Készítse elő a fecskendőt



3.1 Tépje fel a fecskendő csomagolását és a hengernél fogja meg a fecskendőt.



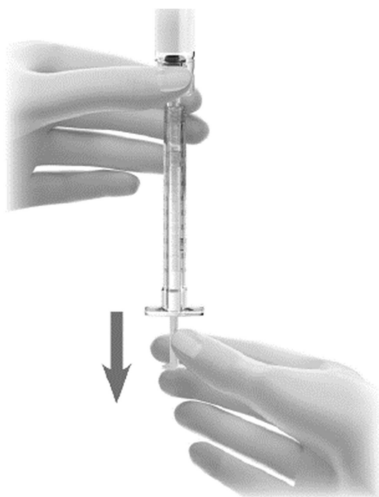
Figyelem: Ne érjen hozzá a fecskendő hegyéhez.

3.2 Fogja az injekciós üveg adaptert, tegye rá a fecskendő hegyét és csavarja őket össze.



3.3 Fordítsa fel az injekciós üveget, így az függőleges lesz a hozzá csatlakoztatott fecskendővel.

3.4 Az injekciós üveget és a fecskendőt függőlegesen tartva lassan szívja ki az előírt adagot.



Figyelem: Ha a dugattyúrúdát véletlenül teljesen kihúzta, dobja el a fecskendőt. Ne próbálja visszailleszteni, használjon egy új kit-et.

3.5 Lassan tolja vissza a dugattyúrúdát, hogy a gyógyszert visszanyomja az injekciós üvegbe. Erre azért van szükség, hogy eltávolítson minden levegőbuborékot.



Ezután lassan ismét húzza ki a dugattyút az előírt dózisig és álljon meg.

Ha még mindig lát levegőt vagy buborékot a fecskendő hegyében ismételje ez a lépést, amíg a levegő vagy buborék eltűnik. **Ne** rázza össze a fecskendőt.

Figyelem: Ne használja a fecskendőt, ha nagymennyiségű levegő van benne.

3.6 Fordítsa vissza az injekciós üveget és a fecskendőt, tartsa határozottan az injekciós üveg adaptert és csavarja le róla a fecskendőt.



3.7 Tegye a fecskendőt egy tiszta, sima felületre.

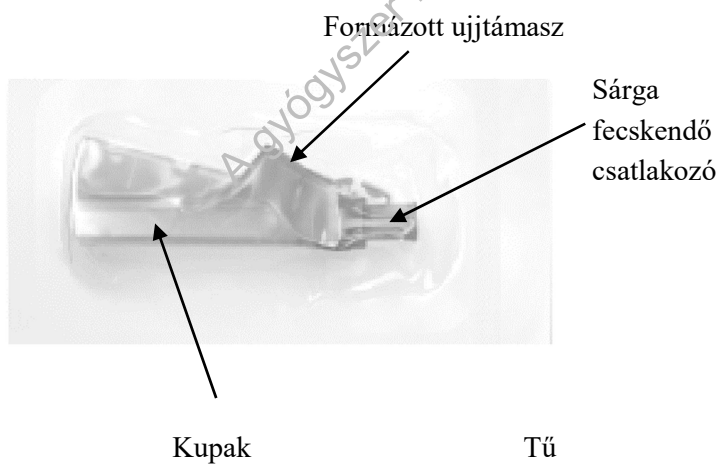
Figyelem: Ne érjen hozzá a fecskendő hegyéhez.

Figyelem: Ne dobja el az injekciós üveget.

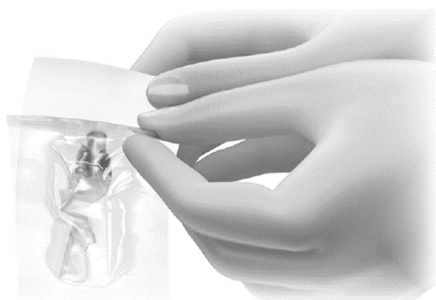
4. lépés

Készítse elő a tűt

Biztonsági tűvédő



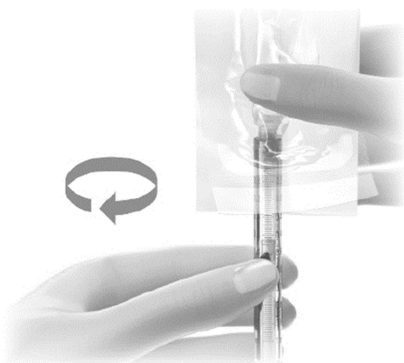
4.1 Tépje fel a tű csomagolását a sárga fecskendő csatlakozóért.



Figyelem: Ne vegye ki a tűt a csomagolásból.

Figyelem: Ne érintse meg a sárga csatlakozót.

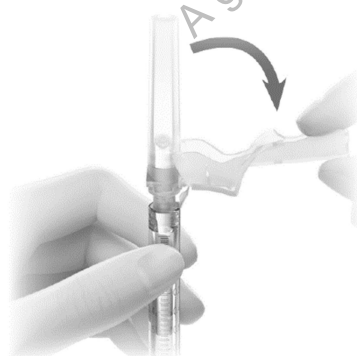
4.2 Illessze a fecskendő hegyét a sárga csatlakozóhoz és csavarja rá.



4.3 Húzza le a tű csomagolását.

Figyelem: Ne távolítsa el az átlátszó tűvédő kupakot.

4.4 Hajtsa vissza a rózsaszínű biztonsági tűvédőt a fecskendő irányába.



Figyelem: Ne vágja le a rózsaszínű biztonsági tűvédőt a sárga csatlakozóról.

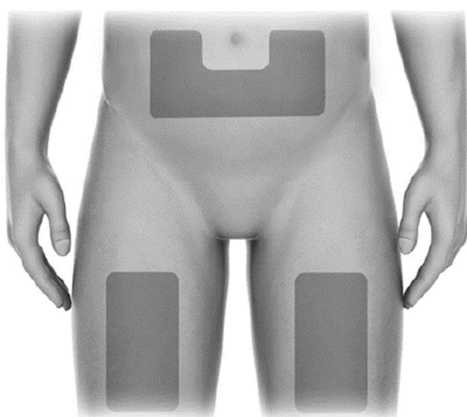
4.5 Tegye a fecskendőt a tiszta, sima felületre.

5. lépés

Készüljön elő az injekcióhoz

5.1 Válassza ki az injekció helyét:

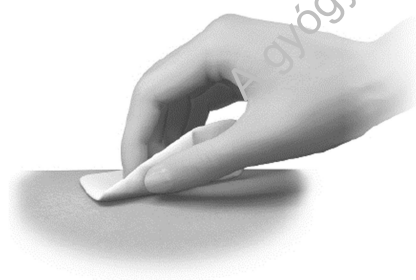
- A combok felső részén
vagy
- A hasfal alsó részén (az injekciót a köldöktől legalább 5 cm-re adja be).



Mindig más injekciós helyet válasszon (az előző injekciótól legalább 2,5 centiméterre), hogy csökkentse a bőrpírt, irritációt vagy egyéb bőrproblémákat.

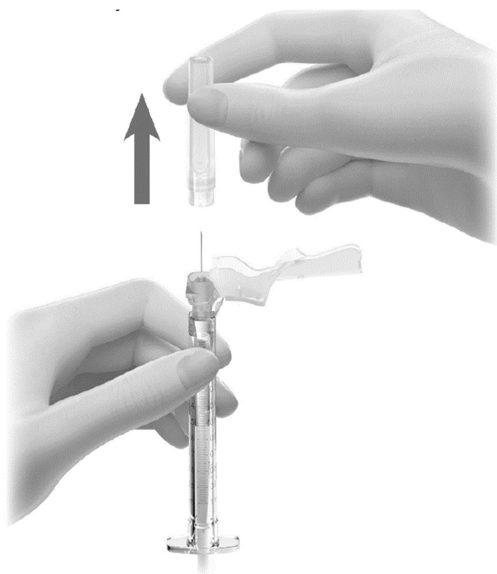
Figyelem: Ne adja az injekciót olyan helyre, ami fájdalmas, véraláfutásos, piros, kemény, heges, vagy ahol striái vannak.

5.2 Tisztítsa meg az injekció helyét egy alkoholos törlővel és dobja el a törlőt.



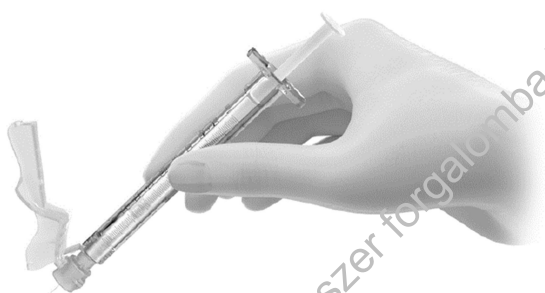
Figyelem: Ne fújjon rá a már megtisztított injekciós helyre, vagy ne érintse meg azt.

5.3 Távolítsa el egyenesen lehúzáva az átlátszó tűvédő kupakot és dobja el.



Figyelem: Ne próbálja visszatenni a tűvédő kupakot a tűre.

5.4 Úgy fogja a fecskendőt, mint egy tollat, a rózsaszínű biztonsági tűvédő felfelé mutasson



6. lépés

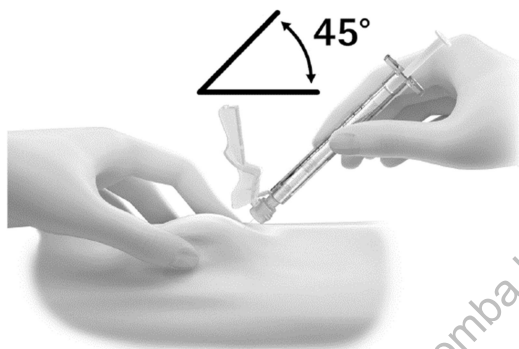
Adja be az injekciót

6.1 A másik kezével finoman csípje össze a megtisztított bőrt és tartsa meg.



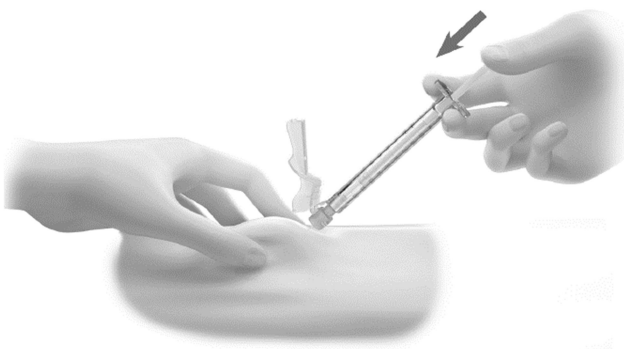
Figyelem: Ne érjen az injekció tervezett beadásának helyéhez.

6.2 Gyors, rövid mozdulattal szúrja a tűt a bőrbe 45°-os szögben.



Megjegyzés: A gyakorlattal meg fogja találni azt a szöget (45° és 90° között), ami Önnek és gyermekének a legkényelmesebb.

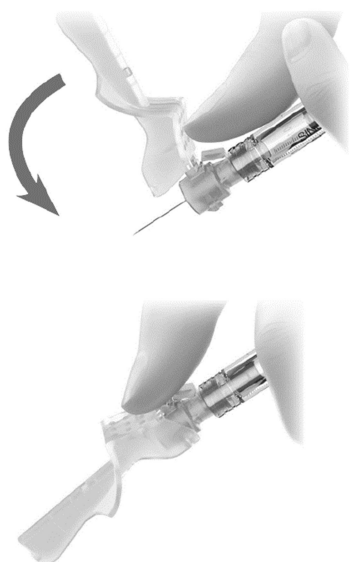
6.3 Óvatosan tolja a fehér dugattyúrudat lefelé, amíg a fecskendő kiürül.



6.4 Távolítsa el a tűt a bőrből, vigyázzon rá, hogy a kihúzás a beszúrással megegyező szögben történjen.

Ezt követően engedje el az összecsípett bőrt.

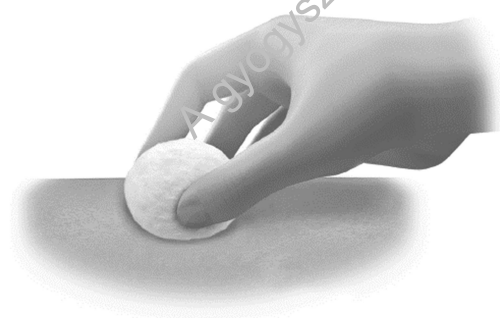
6.5 Tegye a hüvelyk- vagy mutatóujját a formázott ujjtámaszra és záródásig hajtsa a biztonsági tűvédőt a tűre.



6.6 A tű most már befedett és biztonságos. Most már eldobható a tűtartályba.

Figyelem: Forduljon szakemberhez, ha nem adta be az egész adagot.

6.7 Ha vér vagy folyadék látszik az injekció helyén, finoman nyomja a bőrt 10 másodpercig egy vattapamaccsal vagy gézzel.



Figyelem: Ne dörzsölje az injekció helyét.

7. lépés

Jegyezze fel az injekciót és dobja el a hozzávalókat

7.1 Az injekció beadása után frissítse a feljegyzéseit:

- az injekció helyével
- az injekció dátumával
- bármilyen megjegyzéssel
- a gyártási számmal (az injekciós üveg címkéjén található).



7.2 Dobja el a használt fecskendőt a biztonsági tűvel, valamint az injekciós üveget a csatlakoztatott adapterrel a tűtartályba.



Figyelem: A tűtartályt tartsa gyerekek elől elzárt helyen.

Figyelem: Ne tartsa meg a fel nem használt gyógyszert.

Figyelem: Ne dobja a fecskendőt vagy injekciós üveget a háztartási szemétbe.

Ha nincs tűtartálya, használhat olyan háztartási szemetest, ami:

- Strapabíró műanyagból készült;
- Szorosan lezárható, szűrásálló tetővel, ami megakadályozza, hogy a hegyes dolgok kikerüljenek belőle,
- Fügőlegesen áll és stabil a használat során,
- Szivárgásbiztos és
- Megfelelően fel van címkézve, ami a tartályban lévő veszélyes anyagra figyelmeztet.

7.3 Ha a tűtartály tele van, a tűtartály eldobására vonatkozó helyi irányelveknek megfelelően kell eljárnia.

Figyelem: Ne használja fel újra a használt tűtartályt.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt