

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kromeja 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Kromeja 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Kromeja 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Katrā 0,8 ml vienas devas pilnšļircē ir 40 mg adalimumaba (*Adalimumabum*).

Kromeja 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

Katrā 0,8 ml vienas devas pildspalvveida pilnšļircē ir 40 mg adalimumaba (*Adalimumabum*).

Adalimumabs ir cilvēka rekombinēta monoklonāla antivielas, kas iedarbojas uz cilvēka TNF- α olnīcu šūnām.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām. (injekcija).

Dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Reimatoīdais artrīts

Kromeja kombinācijā ar metotreksātu indicēta:

- vidēji smaga vai smaga aktīva reimatoīdā artrīta ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz vienu vai vairākiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem, tostarp metotreksātu;
- smaga aktīva progresējoša reimatoīdā artrīta ārstēšanai pieaugušajiem, kuri iepriekš nav ārstēti ar metotreksātu.

Kromeja var lietot monoterapijā gadījumā, ja ir metotreksāta nepanesamība vai ja ārstēšanas turpināšana ar metotreksātu nav piemērota.

Lietojot adalimumabu kombinācijā ar metotreksātu, rentgenoloģiski samazinājās locītavu bojājumu progresēšanas ātrums un uzlabojas fiziskās funkcijas.

Juvenils idiopātisks artrīts

Poliartikulārs juvenils idiopātisks artrīts

Kromeja kombinācijā ar metotreksātu ir indicēta aktīva poliartikulāra juvenila idiopātiska artrīta ārstēšanai pacientiem no 2 gadu vecuma, kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz vienu vai vairākiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (SMPRL). Kromeja var lietot monoterapijas veidā, ja ir metotreksāta nepanesamība vai ja ārstēšanas turpināšana ar metotreksātu nav piemērota (informāciju par monoterapijas efektivitāti skatīt 5.1. apakšpunktā). Nav veikti pētījumi par adalimumaba lietošanu pacientiem līdz 2 gadu vecumam.

Ar entezītu saistīts artrīts

Kromeja ir indicēta aktīva ar entezītu saistīta artrīta ārstēšanai pacientiem no 6 gadu vecuma, kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz standartterapiju vai kuriem ir šādas terapijas nepanesamība (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Aksiāls spondiloartrīts

Ankilozējošais spondilīts (AS)

Kromeja ir indicēta smaga aktīva ankilozējoša spondilīta ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz standartterapiju.

Aksiāls spondiloartrīts bez AS radiogrāfiska apstiprinājuma

Kromeja ir indicēta, lai ārstētu pieaugušos pacientus ar smagu aksiālu spondilartrītu bez AS radiogrāfiska apstiprinājuma, bet ar objektīvām iekaisuma pazīmēm: paaugstinātu CRO līmeni un/vai MRI atradi, kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem vai kuri tos nepanes.

Psoriātiskais artrīts

Kromeja ir indicēta aktīva un progresējoša psoriātiska artrīta ārstēšanai pieaugušajiem, kad atbildes reakcija uz iepriekšēju slimību modificējošu pretreimatisma medikamentozu terapiju bijusi nepietiekama.

Pierādīts, ka adalimumab palēnina perifēro locītavu bojājumu progresēšanu, kas pacientiem ar daudzu locītavu simetriskiem slimības apakštipiem noteikts rentgenoloģiski (skatīt 5.1. apakšpunktu), un uzlabo fiziskās funkcijas.

Psoriāze

Kromeja ir indicēta vidēji smaga vai smagas hroniskas perēkļainās psoriāzes ārstēšanai pieaugušajiem, kuri ir piemēroti kandidāti sistēmiskai terapijai.

Perēkļainā psoriāze bērniem

Kromeja ir indicēta smagas hroniskas perēkļainās psoriāzes ārstēšanai pusaudžiem un bērniem no 4 gadu vecuma, kuriem bijusi neadekvāta atbildes reakcija vai kuri nav piemēroti kandidāti sistēmiskai terapijai un fototerapijai.

Krona slimība

Kromeja ir indicēta vidēji smagas vai smagas aktīvas Krona slimības ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem nav bijusi atbildes reakcija, neskatoties uz pilnu un adekvātu ārstēšanas kursu ar kortikosteroīdiem un/vai imūnsupresantiem, vai kuriem ir šādas terapijas nepanesamība vai tā ir medicīniski kontrindicēta.

Krona slimība bērniem

Kromeya ir indicēta vidēji smagas vai smagas aktīvas Kroma slimības ārstēšanai pediatriem pacientiem (no 6 gadu vecuma), kuriem nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz konvencionālu terapiju, arī primāru uztura terapiju, un kortikosteroīdiem un/vai imūnmodulatoriem, vai kuriem ir šādas terapijas nepanesamība vai tā ir kontrindicēta.

Čūlainais kolīts

Kromeya ir indicēta mēreni līdz izteikti aktīva čūlaina kolīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz tradicionālo terapiju, ieskaitot kortikosteroīdus un 6-merkaptopurīnu (6-MP) vai azatioprīnu (AZA), vai kuriem ir šādas terapijas nepanesamība vai tā ir medicīniski kontrindicēta.

Uveīts

Kromeya ir indicēta neinfekcioza vidusslāņa, mugurēja uveīta un panuveīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem ir bijusi neatbilstoša reakcija uz kortikosteroīdiem, pacientiem, kuriem jāierobežo kortikosteroīdi vai pacientiem, kuriem kortikosteroīdu terapija nav piemērota.

Uveīts bērniem

Kromeya ir indicēta acs priekšējās kameras hroniska, neinfekcioza uveīta ārstēšanai pediatriem pacientiem no divu gadu vecuma, kuriem ir bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz konvencionālo terapiju vai kuri to nepanes, vai kuriem konvencionālā terapija nav piemērota.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Kromeya jāsāk un jāveic ārstiem-speciālistiem ar pieredzi to slimību diagnosticēšanā un ārstēšanā, kam Kromeya ir indicēta. Oftalmologiem tiek ieteikts pirms Kromeya nozīmēšanas konsultēties ar attiecīgās jomas speciālistiem (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ar Kromeya ārstētiem pacientiem jāizsniedz Pacienta atgādinājuma kartīte.

Ja ārsts uzskata par piemērotu, pacients pats sev var injicēt Kromeya pēc pareizas injekcijas tehnikas apguves un nepieciešamā medicīniskā uzraudzībā.

Kromeya lietošanas laikā jāoptimizē citu vienlaikus lietoto zāļu (piemēram, kortikosteroīdu un/vai imūnmodulējošo līdzekļu) devas.

Devas

Reimatoīdais artrīts

Ieteicamā Kromeya deva pieaugušiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu ir 40 mg adalimumaba, ko injicē katrā otrajā nedēļā vienas devas veidā subkutāni. Ārstēšanas laikā ar Kromeya jāturpina metotreksāta lietošana.

Ārstēšanas laikā ar Kromeya var turpināt glikokortikoīdu, salicilātu, nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu, kā arī pretsāpju līdzekļu lietošanu. Par lietošanu kombinācijā ar citām slimību modificējošām pretreimatisma zālēm, izņemot metotreksātu, skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktā.

Monoterapijas gadījumā daži pacientiem, kuriem pavājinās atbildes reakcija uz 40 mg adalimumaba katrās otrajā nedēļā lietošanu, lietderīga varētu būt devas palielināšana līdz 40 mg adalimumaba katru nedēļu vai līdz 80 mg adalimumaba katru otro nedēļu.

Pieejamie dati par adalimumabu liecina, ka klīniskā atbildes reakcija parasti tiek sasniegta 12 nedēļu ārstēšanas laikā. Jāpārskata terapijas turpināšana pacientam, kuram šajā periodā nenovēro atbildes reakciju.

Kromeja var būt pieejama citas koncentrācijas un/vai iepakojumos atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām.

Devas pārtraukšana

Var būt nepieciešama devas pārtraukšana, piemēram, pirms operācijas vai ja rodas nopietna infekcija.

Adalimumaba lietošanas atsākšanai pēc 70 dienu vai ilgāka pārtraukuma būtu jāpanāk tikpat nozīmīga klīniskā atbildes reakcija un līdzīgs drošuma profils kā pirms devas pārtraukšanas.

Ankilozējošais spondilīts, aksiāls spondiloartrīts bez AS radiogrāfiska apstiprinājuma un psoriātisks artrīts

Ieteicamā Kromeja deva pacientiem ar ankilozējošo spondilītu, aksiālu spondiloartrītu bez AS radiogrāfiska apstiprinājuma un psoriātisku artrītu ir 40 mg adalimumaba, ko ievada katru otro nedēļu vienas devas veidā subkutānā injekcijā.

Par visām augstāk minētajām indikācijām pieejamie dati liecina, ka klīniskā atbildes reakcija parasti tiek sasniegta 12 nedēļu ārstēšanas laikā. Rūpīgi jāpārskata terapijas turpināšana pacientam, kuram šajā periodā nenovēro atbildes reakciju.

Psoriāze

Ieteicamā Kromeja sākotnējā deva pieaugušiem pacientiem ir subkutāni ievadīti 80 mg, pēc tam vienu nedēļu pēc sākotnējās devas lieto 40 mg subkutāni katru otro nedēļu.

Pacientiem, kuriem 16 nedēļu laikā nav atbildes reakcijas, terapijas turpināšana ir rūpīgi jāpārskata.

Pacientiem, kuriem 16 nedēļu laikā nav atbilstošas atbildes reakcijas, var būt noderīga devas palielināšana līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu. Pacientiem, kuriem pēc dozēšanas palielināšanas ir neatbilstoša atbildes reakcija, rūpīgi jāpārskata turpmākas terapijas režīms - 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu, ieguvumi un riski (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ja atbilstoša atbildes reakcija ir sasniegta ar devu 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu, pēc tam devu var samazināt līdz 40 mg katru otro nedēļu.

Kromeja var būt pieejama citas koncentrācijas un/vai iepakojumos atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām.

Krona slimība

Ieteicamā Kromeja sākotnējās dozēšanas shēma pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu līdz smagu aktīvu Krona slimību ir 80 mg 0. nedēļā un pēc tam 40 mg 2. nedēļā. Ja ir nepieciešama ātrāka atbildes reakcija uz ārstēšanu, var izmantot šādu shēmu: 160 mg 0. nedēļā (devu var ievadīt četru injekciju veidā vienā dienā vai divu injekciju veidā dienā divas dienas pēc kārtas), 80 mg 2. nedēļā (ievadītas divu 40 mg injekciju veidā vienā dienā), apzinoties, ka sākuma periodā ir augstāks blakusparādību risks.

Pēc sākotnējās ārstēšanas ieteicamā deva ir 40 mg katru otro nedēļu subkutānas injekcijas veidā. Ja pacients ir pārtraucis Kromeja lietošanu un slimības pazīmes un simptomi atjaunojas, Kromeja var ievadīt atkārtoti. Atkārtotas lietošanas pieredze pēc vairāk nekā 8 nedēļu starplaika kopš iepriekšējās devas ievadīšanas ir maza.

Balstterapijas laikā kortikosteroīdu lietošanu var pakāpeniski samazināt atbilstoši klīniskās prakses vadlīnijām.

Dažiem pacientiem, kuriem vērojama atbildes reakcijas pavājināšanās uz 40 mg katru otro nedēļu, var būt noderīga devas palielināšana līdz 40 mg Kromeja katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Dažiem pacientiem, kuriem nav bijusi atbildes reakcija līdz 4. nedēļai, var būt noderīga balstterapija līdz 12. nedēļai. Terapijas turpināšana pacientam, kuram nav bijusi atbildes reakcija šajā periodā, ir rūpīgi jāpārskata.

Kromeja var būt pieejama citas koncentrācijas un/vai iepakojumos atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām.

Čūlainais kolīts

Ieteicamā Kromeja sākotnējās dozēšanas shēma mēreni līdz izteikta čūlainā kolīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ir 160 mg 0. nedēļā (ievadītas četru injekciju veidā vienā dienā vai divu injekciju veidā dienā divas dienas pēc kārtas) un 80 mg 2. nedēļā (ievadītas divu 40 mg injekciju veidā vienā dienā). Pēc sākotnējās ārstēšanas ieteicamā deva ir 40 mg katru otro nedēļu subkutānas injekcijas veidā.

Balstterapijas laikā kortikosteroīdu lietošanu var pakāpeniski samazināt atbilstoši klīniskās prakses vadlīnijām.

Dažiem pacientiem, kuriem vērojama atbildes reakcijas pavājināšanās uz 40 mg katru otro nedēļu, var būt noderīga devas palielināšana līdz 40 mg Kromeja katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Klīniskā atbildes reakcija parasti tiek panākta 2-8 ārstēšanas nedēļās. Terapiju ar Kromeja nevajadzētu turpināt pacientiem, kuriem šajā laika periodā nav novērojama atbildes reakcija.

Kromeja var būt pieejama citas koncentrācijas un/vai iepakojumos atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām.

Uveīts

Ieteicamā Kromeja sākotnējā deva pieaugušiem pacientiem ar uveītu ir 80 mg, kam seko 40 mg katru otro nedēļu, sākot ar vienu nedēļu pēc sākotnējās devas. Pieredze par ārstēšanas uzsākšanu ar adalimumabu vienu pašu ir ierobežota. Ārstēšanu ar Kromeja var sākt kombinācijā ar kortikosteroīdiem un/vai citiem nebioloģiskiem imūnmodulatoriem. Vienlaikus lietotu kortikosteroīdu devas var pakāpeniski samazināt atbilstoši klīniskās prakses vadlīnijām, sākot divas nedēļas pēc ārstēšanas ar Kromeja uzsākšanas.

Pastāvīgas ilgstošas terapijas ieguvumu un risku ieteicams izvērtēt vienreiz gadā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Kromeja var būt pieejama citas koncentrācijas un/vai iepakojumos atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām.

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki

Deva nav jāpielāgo.

Nieru un/vai aknu darbības traucējumi

Šajās pacientu populācijās adalimumabs nav pētīts. Ieteikumus par devām sniegt nevar.

Pediātriskā populācija

Juvenils idiopātisks artrīts

Poliartikulārs juvenils idiopātisks artrīts no 2 gadu vecuma.

Ieteicamā Kromeja deva pacientiem ar poliartikulāro juvenilo idiopātisko artrītu no 2 gadu vecuma ir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 1. tabulu). Kromeja katru otro nedēļu jāievada subkutānas injekcijas veidā.

1. tabula. Kromeja deva pacientiem ar poliartikulāro juvenilo idiopātisko artrītu

Pacienta ķermeņa masa	Dozēšanas shēma
10 kg līdz < 30 kg	20 mg katru otro nedēļu
≥ 30 kg	40 mg katru otro nedēļu

Pieejamie dati liecina, ka klīniskā atbildes reakcija parasti tiek sasniegta 12 ārstēšanas nedēļu laikā. Pacientam, kuram šajā laika periodā netiek konstatēta iedarbība, ārstēšanas turpināšana ir rūpīgi jāpārskata.

Adalimumabs nav piemērots lietošanai pacientiem līdz 2 gadu vecumam šīs indikācijas gadījumā.

Kromeja var būt pieejama citas koncentrācijas un/vai iepakojumos atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām.

Ar entezītu saistīts artrīts

Vismaz sešus gadus veciem pacientiem, kam ir ar entezītu saistīts artrīts, Kromeja ieteicamā deva ir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 2. tabulu). Kromeja katru otro nedēļu jāievada subkutānas injekcijas veidā.

2. tabula. Kromeja deva pacientiem, kam ir ar entezītu saistīts artrīts

Pacienta ķermeņa masa	Dozēšanas shēma
10 kg līdz < 30 kg	20 mg katru otro nedēļu
≥ 30 kg	40 mg katru otro nedēļu

Adalimumabs nav pētīts ar entezītu saistīta artrīta pacientiem, kas jaunāki par 6 gadiem.

Kromeja var būt pieejama citas koncentrācijas un/vai iepakojumos atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām.

Perēkļainā psoriāze bērniem

Kromeja ieteicamā deva pacientiem ar perēkļainu psoriāzi no 4 līdz 17 gadu vecumam ir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 3. tabulu). Kromeja jāievada subkutānas injekcijas veidā.

3. tabula. Kromeja deva pediatriem pacientiem ar perēkļainu psoriāzi

Pacienta ķermeņa masa	Dozēšanas shēma
15 kg līdz < 30 kg	sākotnējā deva ir 20 mg, kam seko 20 mg ievadītas katru otro nedēļu, sākot ar vienu nedēļu pēc sākotnējās devas
≥ 30 kg	sākotnējā deva ir 40 mg, kam seko 40 mg ievadītas katru otro nedēļu, sākot ar vienu nedēļu pēc sākotnējās devas

Pacientiem, kuriem 16 nedēļu laikā nav atbildes reakcijas, terapijas turpināšana ir rūpīgi jāizvērtē.

Ja tiek indicēta atkārtota ārstēšana ar Kromeja, jāievēro augstāk minētās devas un ārstēšanas ilgums.

Adalimumaba drošums pediatriiskajiem pacientiem ar perēkļaino psoriāzi tika vērtēts vidēji 13 mēnešus.

Adalimumab nav piemērots lietošanai pacientiem līdz 4 gadu vecumam šīs indikācijas gadījumā.

Kromeja var būt pieejama citas koncentrācijas un/vai iepakojumos atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām.

Krona slimība bērniem

Kromeja ieteicamā deva 6-17 gadus veciem pacientiem ar Krona slimību ir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 4. tabulu). Kromeja jāievada subkutānas injekcijas veidā.

4. tabula. Kromeja deva pediatriiskiem pacientiem ar Krona slimību

Pacienta ķermeņa masa	Indukcijas deva	Uzturošā deva, sākot ar 4. nedēļu
< 40 kg	• 40 mg 0. nedēļā un pēc tam 20 mg 2. nedēļā Ja ir nepieciešama ātrāka atbildes reakcija uz ārstēšanu, var izmantot šādu shēmu: • 80 mg 0. nedēļā un pēc tam 40 mg 2. nedēļā, apzinoties, ka lietojot augstāku indukcijas devu ir augstāks blakusparādību risks	20 mg katru otro nedēļu
≥ 40 kg	• 80 mg 0. nedēļā un 40 mg 2. nedēļā Ja ir nepieciešama ātrāka atbildes reakcija uz ārstēšanu, var izmantot šādu shēmu: • 160 mg 0. nedēļā un pēc tam 80 mg 2. nedēļā, apzinoties, ka lietojot augstāku indukcijas devu ir augstāks blakusparādību risks	40 mg katru otro nedēļu

Pacientiem, kam ir nepieciešama atbildes reakcija, var palīdzēt devas palielināšana:

- < 40 kg - pa 20 mg ik pēc nedēļas.
- ≥ 40 kg - pa 40 mg ik pēc nedēļas vai 80 mg katru otro nedēļu.

Ja pacientam nav atbildes reakcijas līdz 12. nedēļai, turpmāka ārstēšana rūpīgi jāapsver.

Adalimumabs nav piemērots lietošanai bērniem līdz 6 gadu vecumam šīs indikācijas gadījumā.

Kromeja var būt pieejama citas koncentrācijas un/vai iepakojumos atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām.

Uveīts bērniem

Kromeja ieteicamā deva vismaz divus gadus veciem bērniem, kam ir uveīts, ir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 5. tabulu). Kromeja jāievada subkutānas injekcijas veidā.

Ārstējot uveītu bērniem, nav pieredzes adalimumaba lietošanai monoterapijā bez metotreksāta.

5. tabula. Kromeja deva pediatriiskiem pacientiem ar uveītu

Pacienta ķermeņa masa	Dozēšanas shēma
< 30 kg	20 mg katru otro nedēļu kombinācijā ar metotreksatu
≥ 30 kg	40 mg katru otro nedēļu kombinācijā ar metotreksatu

Uzsākot ārstēšanu ar Kromeja, vienu nedēļu pirms balstterapijas uzsākšanas pacientiem, kam ķermeņa masa ir < 30 kg, var ievadīt vienu 40 mg lielu piesātinošu devu, bet pacientiem, kam ķermeņa masa ir ≥ 30 kg, var ievadīt vienu 80 mg lielu piesātinošu devu. Nav klīnisku datu par adalimumaba piesātinošās devas izmantošanu bērniem līdz sešu gadu vecumam (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Kromeja nav piemērots lietošanai bērniem līdz divu gadu vecumam šīs indikācijas gadījumā.

Ieteicams reizi gadā novērtēt turpmākās ilgtermiņa ārstēšanas radīto ieguvumu un risku (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Kromeja var būt pieejama citas koncentrācijas un/vai iepakojumos atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām.

Čūlainais kolīts bērniem

Adalimumaba drošums un efektivitāte bērniem vecumā no 4 līdz 17 gadiem līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami. Adalimumabs nav piemērots lietošanai bērniem līdz 4 gadu vecumam šīs indikācijas gadījumā.

Psoriātisks artrīts un aksiāls spondilartrīts, tai skaitā ankilozējošs spondilīts

Adalimumabs nav piemērots lietošanai pediatriiskā populācijā šīs indikācijas gadījumā - ankilozējošs spondilīts un psoriātisks artrīts.

Lietošanas veids

Kromeja lieto subkutānas injekcijas veidā. Pilns lietošanas apraksts sniegts lietošanas instrukcijā.

Kromeja var būt pieejama citas koncentrācijas un/vai iepakojumos.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Aktīva tuberkuloze vai citas smagas infekcijas, piemēram, sepse, un oportūnistiskas infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja (III/IV pakāpe pēc NYHA klasifikācijas) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, jābūt skaidri norādītam lietoto zāļu tirdzniecības nosaukumam un sērijas numuram.

Infekcijas

Pacienti, kuri lieto TNF-antagonistus, ir vairāk pakļauti riskam saslimt ar smagām infekcijām. Traucētas plaušu funkcijas dēļ var palielināties infekciju attīstības risks. Tāpēc pirms ārstēšanas ar Kromeja, tās laikā, kā arī pēc tam pacienti rūpīgi jānovēro, vai neatīstās infekcijas, tostarp tuberkuloze. Adalimumaba izvadīšana var ilgt pat četrus mēnešus, tāpēc novērošana jāveic visu šo periodu.

Ārstēšanu ar Kromeja nedrīkst uzsākt pacientiem ar aktīvu infekciju, tostarp hronisku vai lokalizētu infekciju, līdz tā netiek kontrolēta. Pacientiem, kuriem bijusi saskare ar tuberkulozi, un pacientiem, kuri apceļojuši apvidus ar paaugstinātu tuberkulozes vai endēmiskās mikoze, piemēram, histoplazmozes, kokcidioidomikoze vai blastomikoze, risku, pirms ārstēšanas uzsākšanas jāapsver Kromeja terapijas risks un ieguvumi (skatīt *Citas oportūnistiskas infekcijas*).

Pacienti, kam ārstēšanas laikā ar Kromeja attīstās jauna infekcija, rūpīgi jānovēro un viņiem jāveic pilnīga diagnostiska izmeklēšana. Kromeja lietošana jāpārtrauc, ja pacientam attīstās jauna smaga infekcija vai sepse, un jāuzsāk atbilstoša antibakteriāla vai pretsēnīšu terapija līdz brīdim, kad infekcija tiek kontrolēta. Ārstam jābūt piesardzīgam apsverot Kromeja lietošanu pacientiem ar recidivējošu infekciju anamnēzē vai pastāvot citiem apstākļiem, kas var radīt noslieci uz infekciju attīstību, tostarp vienlaicīga imūnsupresīvu līdzekļu lietošana.

Nopietnas infekcijas

Pacientiem, kuri saņēmuši adalimumabu, ziņots par nopietnām infekcijām, to vidū par sepsi bakteriālas, mikobakteriālas, invazīvas sēnīšu, parazītu, vīrusu vai citas oportūnistiskas infekcijas, piemēram, listeriozes, legioneloze un pneimocistoze, dēļ.

Citas klīniskajos pētījumos novērotās nopietnās infekcijas ir pneimonija, pielonefrīts, septisks artrīts un septicēmija. Ziņots par hospitalizāciju vai letālu iznākumu saistībā ar infekcijām.

Tuberkuloze

Ir bijuši ziņojumi par tuberkulozi, arī tās reaktivēšanos un jaunas slimības rašanos pacientiem, kuri saņēma adalimumabu. Ziņojumu vidū ir pulmonālas un ekstrapulmonālas (t.i., diseminētas) tuberkulozes gadījumi.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Kromeja, visi pacienti jāpārbauda, vai viņiem nav aktīva vai neaktīva ("latenta") tuberkulozes infekcija. Šai pārbaudei jāietver detalizēta pacienta tuberkulozes anamnēzes vai iespējamās iepriekšējās saskares ar cilvēkiem ar aktīvu tuberkulozi un iepriekš un/vai pašlaik veiktas imūnsupresīvas terapijas medicīniska izvērtēšana. Visiem pacientiem jāveic atbilstoši skrīninga testi (t.i., tuberkulīna ādas tests un krūškurvja rentgenogramma) (jāievēro vietējie ieteikumi). Šo testu veikšanu un rezultātus jāatzīmē Pacienta atgādinājuma kartītē. Atgādinām ārstiem par pseidonegatīva tuberkulīna ādas testa rezultāta iespējamību, īpaši smagi slimiem pacientiem vai pacientiem ar pavājinātu imunitāti.

Ja diagnosticēta aktīva tuberkuloze, Kromeja terapiju nedrīkst uzsākt (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Visos iepriekš minētos gadījumos ļoti rūpīgi jāvērtē terapijas ieguvuma un riska attiecība.

Ja ir aizdomas par latentu tuberkulozi, ir jākonsultējas ar ārstu, kuram ir pieredze tuberkulozes ārstēšanā.

Ja diagnosticēta latentā tuberkuloze, pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Kromeja jāsāk profilaktiska ārstēšana ar prettuberkulozes līdzekļiem saskaņā ar vietējiem ieteikumiem.

Prettuberkulozes profilaktiskas ārstēšanas nepieciešamība pirms Kromeja lietošanas sākšanas jāizvērtē arī pacientiem ar vairākiem vai nozīmīgiem tuberkulozes riska faktoriem, arī ja tuberkulozes pārbaudes tests ir negatīvs, un pacientiem ar latentu vai aktīvu tuberkulozi anamnēzē, kuriem nevar apstiprināt adekvātu ārstēšanas kursu.

Lai arī veikta tuberkulozes profilaktiska ārstēšana, pacientiem, kas ārstēti ar adalimumabu, ir bijuši tuberkulozes reaktivācijas gadījumi. Dažiem pacientiem, kuriem iepriekš bija sekmīgi ārstēta aktīva tuberkuloze, ārstēšanas laikā ar adalimumabu tuberkuloze atkārtojās.

Pacientam jābūt informētam, ka jāmeklē medicīniskā palīdzība, ja ārstēšanas laikā ar Kromeja vai pēc tās rodas pazīmes/simptomi, kas liecina par tuberkulozes infekciju (piemēram, nepārejošs klepus, novājēšana/ķermeņa masas samazināšanās, nedaudz paaugstināta ķermeņa temperatūra, gurdums).

Citas oportūnistiskas infekcijas

Pacientiem, kuri saņem adalimumabu, ziņots par oportūnistiskām infekcijām, piemēram, invazīvām sēnīšu infekcijām. Ne vienmēr pacientiem, kuri lietoja TNF-antagonistus, šīs infekcijas atklāja, tāpēc bija novēlota nepieciešamā ārstēšana, kas reizēm izraisīja nāvi.

Pacientiem, kuri parādās tādi simptomi kā drudzis, savārgums, ķermeņa masas samazināšanās, svīšana, klepus, aizdusa un/vai plaušu infiltrāti, vai cita smaga sistēmiska slimība ar šoku vai bez tā, jāpārbauda invazīvas sēnīšu infekcijas diagnoze un Kromeja lietošana nekavējoties jāpārtrauc. Šiem pacientiem empīrisku pret-sēnīšu diagnozi un terapijas nozīmēšanu jāuzsāk konsultējoties ar ārstu, kuram ir pieredze pacientu aprūpē ar invazīvām sēnīšu infekcijām.

B hepatīta reaktivācija

B hepatīta reaktivācija radās ar TNF-antagonistu, tostarp adalimumabu, ārstētiem pacientiem, kuri bija hroniski šī vīrusa (piem., pozitīvu vīrusmas antigēnu) nēsātāji. Dažos gadījumos bija letāls iznākums. Pacientiem pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Kromeja jāpārbauda, vai nav HBV infekcijas pazīmju. Pacientiem, kam bijuši pozitīvi B hepatīta infekcijas testa rezultāti, ieteicams konsultēties ar B hepatīta ārstēšanā pieredzējušu ārstu.

HBV nēsātāji, kuriem ir nepieciešama ārstēšana ar Kromeja, rūpīgi jānovēro visu ārstēšanas laiku un vairākus mēnešus pēc terapijas pabeigšanas, vai neparādās aktīvas HBV infekcijas pazīmes un simptomi. Nav pieejami adekvāti dati par tūlītēju pacientu ārstēšanu, kuri ir HBV nēsātāji, ar pretvīrusu terapiju apvienojumā ar TNF-antagonista terapiju, lai aizkavētu HBV infekcijas reaktivāciju. Pacientiem, kuriem rodas HBV reaktivācija, Kromeja lietošana ir jāpārtrauc un jāsāk efektīva pretvīrusu terapija ar atbilstošu uzskurošu ārstēšanu.

Neiroloģiski traucējumi

TNF-antagonistu, tostarp adalimumaba, lietošana retos gadījumos bijusi saistīta ar centrālās nervu sistēmas demielinizējošas slimības, tai skaitā multiplās sklerozes un redzes nerva iekaisuma, un perifērās demielinizējošas slimības, tai skaitā Guillain-Barre sindroma, klīnisko simptomu un/vai radiogrāfisko pierādījumu pirmreizēju rašanos vai pastiprināšanos. Ārstam jāievēro piesardzība, apsverot Kromeja lietošanu pacientiem ar iepriekš pastāvošiem vai nesen atklātiem demielinizējošiem centrālās vai perifērās nervu sistēmas traucējumiem; ja attīstās kāds no šiem traucējumiem, jāapsver Kromeja lietošanas pārtraukšana. Ir zināma acs vidusslāņa uveīta saistība ar demielinizējošiem centrālās nervu sistēmas traucējumiem. Pacientiem ar neinfekciozu vidusslāņa uveītu pirms Kromeja lietošanas uzsākšanas un regulāri terapijas laikā jāizvērtē nervu sistēmas stāvoklis, lai novērtētu jau esošus demielinizējošus centrālās nervu sistēmas traucējumus vai to attīstību.

Alerģiskas reakcijas

Smagas alerģiskas reakcijas, kas saistītas ar adalimumaba lietošanu, klīniskajos pētījumos novēroja reti. Ar adalimumaba lietošanu saistītas alerģiskas reakcijas, kas nebija smagas pakāpes, klīniskos pētījumos novēroja retāk. Ir saņemti ziņojumi par smagām alerģiskām reakcijām, tostarp anafilaksi, pēc adalimumaba lietošanas. Ja rodas anafilaktiska reakcija vai cita smaga alerģiska reakcija, Kromeja lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

Imūnsupresija

Pētījumā ar 64 reimatoīdā artrīta pacientiem, kas tika ārstēti ar adalimumabu, nekonstatēja vēlīnā tipa palielinātas jutības reakciju pavājināšanos, imūnglobulīnu līmeņa pazemināšanos vai efektoro T, B un NK šūnu, monocītu/makrofāgu un neitrofilu skaitliskas izmaiņas.

Ļaundabīgi jaunveidojumi un limfoproliferatīvi traucējumi

Klīnisko pētījumu par TNF-antagonistiem kontrolētajā daļā pacientiem, kuri saņēma TNF-antagonistus novēroja vairāk ļaundabīgu jaunveidojumu, tostarp limfomas gadījumu, nekā kontrolgrupas pacientiem. Taču sastopamība bija neliela. Pēcreģistrācijas laikā par leikozes gadījumiem tika ziņots pacientiem, kurus ārstēja ar TNF-antagonistu. Reimatoīdā artrīta pacientiem ar ilgstošu, ļoti aktīvu iekaisīgu slimību ir palielināts limfomas un leikozes rašanās sākotnējais risks, kas apgrūtināta riska novērtēšanu. Ņemot vērā pašreizējās zināšanas, iespējamo limfomas, leikozes un citu ļaundabīgu jaunveidojumu risku ar TNF-antagonistiem ārstētiem pacientiem nevar izslēgt.

Pēcreģistrācijas laikā bērniem, pusaudžiem un jauniem cilvēkiem (līdz 22 gadu vecumam), kurus ārstēja ar TNF-antagonistiem (terapijas uzsākšana < 18 gadu vecuma), ieskaitot adalimumabu, ir ziņots par ļaundabīgiem jaunveidojumiem, dažiem letāliem. Apmēram puse no šiem gadījumiem bija limfomas. Citi gadījumi parādīja dažādu ļaundabīgu jaunveidojumu daudzveidību, ieskaitot retus ļaundabīgus jaunveidojumus, parasti saistītus ar imūnsupresiju. Ļaundabīgu jaunveidojumu attīstības risku bērniem un pusaudžiem, kurus ārstē ar TNF-antagonistiem, izslēgt nevar.

Pēcreģistrācijas laikā saņemti ziņojumi par reti hepatolienālas T-šūnu limfomas gadījumiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu. Šim reti sastopamajam T-šūnu limfomas veidam ir ļoti agresīva slimības gaita un tā parasti beidzas letāli. Daži no šiem hepatolienālas T-šūnu limfomas gadījumiem atklāti jauniem pieaugušiem cilvēkiem, kuri vienlaicīgi ar adalimumabu saņēma azatiopriņu vai 6-merkaptopurīnu zarnu iekaisuma slimību ārstēšanai. Azatiopriņa vai 6-merkaptopurīna un adalimumaba kombinācijas potenciālais risks ir rūpīgi jāapsver. Pacientiem, kas ārstēti ar Kromeja, nevar izslēgt hepatolienālas T-šūnu limfomas risku (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Nav veikti pētījumi, kuros būtu piedalījušies pacienti ar ļaundabīgiem jaunveidojumiem anamnēzē vai tādi, kuros pacienti, kam radušies ļaundabīgi jaunveidojumi adalimumabaterapijas laikā, turpinātu ārstēšanu. Tāpēc, apsverot Kromeja terapiju šādiem pacientiem, jāievēro papildu piesardzība (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Visiem pacientiem, un īpaši tiem, kuriem medicīniskajā anamnēzē ir ekstensīva imūnsupresīva terapija, vai psoriāzes pacientiem ar PUVA terapiju anamnēzē pirms ārstēšanas ar Kromeja un tās lietošanas laikā ir jāpārbauda, vai nav nemelanomas ādas vēža. Ar TNF-antagonistiem, arī adalimumabu, ārstētiem pacientiem ziņots arī par melanomu un Merkela (Merkel) šūnu karcinomu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Izpētes klīniskā pētījumā, kurā tika novērtēta cita TNF-antagonista, infliksimaba, lietošana pacientiem ar vidēji smagu vai smagu hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), ar infliksimabu ārstētajiem pacientiem, salīdzinot ar kontrolgrupas pacientiem, tika novērots vairāk ļaundabīgu jaunveidojumu gadījumu, pārsvarā plaušās vai galvā un kaklā. Visiem pacientiem anamnēzē bija izteikta smēķēšana. Tāpēc, lietojot jebkuru TNF-antagonistu HOPS pacientiem, kā arī pacientiem ar palielinātu ļaundabīgu jaunveidojumu risku izteiktas smēķēšanas dēļ, ir jāievēro piesardzība.

Saskaņā ar pašreiz pieejamiem datiem nav zināms, vai ārstēšana ar adalimumabu ietekmē displāzijas vai resnās zarnas vēža rašanās risku. Visiem pacientiem ar čūlaino kolītu, kam ir palielināts displāzijas vai resnās zarnas vēža risks (piemēram, pacientiem ar ilgstošu čūlaino kolītu vai primāru sklerozējošu holangītu) vai kam anamnēzē ir displāzija vai resnās zarnas vēzis, pirms ārstēšanas un visā slimības laikā regulāri jāveic skrīnings uz displāziju. Izmeklēšanai jāietver kolonoskopija un biopsijas saskaņā ar vietējiem ieteikumiem.

Hematoloģiskas reakcijas

TNF-antagonistu lietošanas gadījumā reti ziņots par pancitopēniju, tostarp par aplastisko anēmiju. Adalimumaba lietošanas gadījumā ziņots par blakusparādībām asinsrades sistēmā, tostarp par medicīniski nozīmīgu citopēniju (piemēram, trombocitopēniju, leikopēniju). Visiem pacientiem, Kromeja lietošanas laikā parādoties par asins diskurāzijām liecinošām pazīmēm un simptomiem (piemēram, nepārejošam drudzim, zemādas asinsizplūdumiem, asiņošanai, bālūmam), jāiesaka nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību. Pacientiem, kuriem tiek apstiprinātas nozīmīgas hematoloģiskas novirzes, jāapsver Kromeja terapijas pārtraukšanas nepieciešamība.

Vakcinācija

Pētījumā 226 pieaugušiem subjektiem ar reimatoīdo artrītu, kas tika ārstēti ar adalimumabu vai placebo, tika novērota līdzīga atbildes reakcija uz standarta 23-valento pneimokoku vakcīnu un gripas trivalento vīrusu vakcīnu. Nav pieejami dati par infekcijas sekundāru pārvešanu ar dzīvām vakcīnām pacientiem, kuri saņem adalimumabu.

Pediatriskiem pacientiem pirms adalimumaba terapijas uzsākšanas, ja tas ir iespējams, ieteicams veikt visu nepieciešamo imunizāciju saskaņā ar imunizācijas vadlīnijām.

Pacientus, kuri saņem adalimumabu, drīkst vienlaikus vakcinēt, izņemot dzīvās vakcīnas. Dzīvu vakcīnu (piemēram, BCG vakcīnas) ievadīšana zīdaiņiem, kas in utero bijusi pakļauti adalimumaba ietekmei, nav ieteicama 5 mēnešus pēc pēdējās adalimumaba injekcijas mātei grūtniecības laikā.

Sastrēguma sirds mazspēja

Klīniskā pētījumā ar citu TNF-antagonistu novēroja sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanos un palielinātu mirstību no sastrēguma sirds mazspējas. Pacientiem, kas saņem adalimumabu, novēroti arī sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanās gadījumi. Pacientiem ar vieglu sirds mazspēju (I/II pakāpe pēc NYHA klasifikācijas) Kromeja jālieto uzmanīgi. Kromeja ir kontrindicēta vidēji smagas vai smagas sirds mazspējas gadījumā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem, kam rodas jauni sastrēguma sirds mazspējas simptomi vai tie pastiprinās, ārstēšana ar Kromeja jāpārtrauc.

Autoimūni procesi

Ārstēšana ar Kromeja var izraisīt autoimūnu antivielu veidošanos. Nav zināma ilgstošas adalimumaba terapijas ietekme uz autoimūnu slimību attīstību. Ja pacientam pēc ārstēšanas ar Kromeja rodas par vilkēdei līdzīgu sindromu liecinoši simptomi un ir pozitīvas anti-dubultspirāles DNS antivielas, turpmāku ārstēšanu ar Kromeja nedrīkst veikt (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Vienlaicīga bioloģisku SMPRL vai TNF-antagonistu lietošana

Klīniskos pētījumos ar vienlaicīgu anakinras un cita TNF-antagonista, etanercepta, lietošanu novērota nopietnu infekciju attīstība, un, salīdzinot ar etanercepta monoterapiju, papildu klīniskā ieguvuma nebija. Kombinētas etanercepta un anakinras terapijas laikā novēroto blakusparādību veida dēļ līdzīga toksiska iedarbība iespējama arī kombinētas anakinras un citu TNF-antagonistu lietošanas gadījumā. Tāpēc adalimumaba un anakinras kombinācija nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīga adalimumaba lietošana ar citām bioloģiskām SMPRL (piemēram, anakinru un abataceptu) vai citiem TNF-antagonistiem nav ieteicama, jo iespējams paaugstināts infekciju risks, tai skaitā nopietnu infekciju attīstības un citas iespējamās farmakoloģiskas mijiedarbības risks (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ķirurģiskas operācijas

Pieredze par ķirurģisko operāciju drošumu pacientiem, kuri tiek ārstēti ar adalimumabu, ir neliela. Plānojot ķirurģiskas operācijas, jāņem vērā adalimumaba garais pusizvades periods. Operētie pacienti,

kuri saņem Kromeja, ir rūpīgi jānovēro, vai neattīstās infekcijas, un jāveic atbilstoši pasākumi. Pieredze par artroplastijas drošumu pacientiem, kuri saņem adalimumabu, ir neliela.

Tievo zarnu aizsprostojums

Neveiksmīga Krona slimības ārstēšana var liecināt par fiksētu fibrotisku striktūru, kas, iespējams, jāārstē ķirurģiski. Pieejamie dati liecina, ka adalimumabs nepastiprina un neizraisa striktūras.

Gados vecāki cilvēki

Smagas infekcijas bija biežāk sastopamas pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu un bija vecāki par 65 gadiem (3,7%), nekā tiem, kuri jaunāki par 65 gadiem (1,5%). Daži no tiem bija ar letālu iznākumu. Ārstējot gados vecākus pacientus, īpaša uzmanība jāpievērš infekcijas riskam.

Pediātriskā populācija

Skatīt "Vakcinācija" iepriekš.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

0,8 ml liela šo zāļu deva satur mazāk kā 1 mmol (23 mg) nātrija, t.i., tās praktiski "nesatur nātriju".

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Adalimumabs pētīts pacientiem ar reimatoīdo artrītu, poliartikulu juvenilo idiopātisko artrītu un psoriātisko artrītu, kas lietojuši adalimumabu monoterapijā, gan tiem, kas vienlaikus lietojuši metotreksātu. Adalimumabu lietojot kopā ar metotreksātu, anti-veidas veidojās mazāk salīdzinājumā ar monoterapiju. Adalimumaba lietošana bez metotreksāta izraisīja pastiprinātu antivielu veidošanos, palielinātu adalimumaba klirensu un samazinātu efektivitāti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Kromeja un anakinras kombinācija nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu "Vienlaicīga bioloģisku SMPRL vai TNF-antagonistu lietošana").

Kromeja un abatacepta kombinācija nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu "Vienlaicīga bioloģisku SMPRL vai TNF-antagonistu lietošana").

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā ieteicams lietot atbilstošu kontracepcijas metodi, lai nepieļautu grūtniecības iestāšanos, un kontracepcijas metode jāturpina lietot vēl vismaz piecus mēnešus pēc pēdējās Kromeja devas lietošanas.

Grūtniecība

Prospektīvi apkopoti dati par lielu skaitu (apmēram 2100) grūtniecību, kurās auglis tika pakļauts adalimumaba iedarbībai un kuru rezultāts bija dzīvi dzimušie ar zināmiem iznākumiem, ieskaitot datus par vairāk nekā 1500 grūtniecībām, kurās adalimumabs tika lietots pirmā trimestra laikā, neliecina par malformāciju biežuma palielināšanos jaundzimušajiem.

Prospektīvā kohortu reģistrā tika iekļautas 257 sievietes ar reimatoīdo artrītu (RA) vai Krona slimību (KS), kuras lietoja adalimumabu vismaz pirmā trimestra laikā, un 120 sievietes ar RA vai KS, kuras adalimumabu nelietoja. Primārais mērķa kritērijs bija nopietnu iedzimtu defektu sastopamība dzimšanas brīdī. Tādu grūtniecību īpatsvars, kuru rezultātā piedzima vismaz viens dzīvs bērns ar nopietnu iedzimtu defektu, bija 6/69 (8,7%) ar adalimumabu ārstētām RA slimniececēm un 5/74 (6,8%) neārstētām sievietēm ar RA (nekorrigēta izredžu attiecība: 1,31; 95% TI 0,38-4,52), kā arī 16/152 (10,5%) ar adalimumabu ārstētām sievietēm ar KS un 3/32 (9,4%) neārstētām sievietēm ar KS

(nekoriģēta izredžu attiecība: 1,14; 95% TI 0,31-4,16). Koriģēta izredžu attiecība (ņemot vērā atšķirības novērošanas sākumā) bija 1,10 (95% TI 0,45-2,73) sievietēm ar RA un KS kopā. Sekundāro mērķa kritēriju - spontāna aborta, nelielu iedzimtu defektu, priekšlaicīgu dzemdību, izmēra piedzimšanas brīdī un nopietnu vai oportūnistisku infekciju - sastopamība ar adalimumabu ārstētajām sievietēm un neārstētajām sievietēm būtiski neatšķīrās, un netika ziņots par nedzīvi dzimušiem bērniem vai ļaundabīgiem audzējiem. Datu interpretāciju var ietekmēt pētījuma metodoloģiskie ierobežojumi, tostarp mazais paraugkopas lielums un plānojums bez randomizēšanas.

Ar pērtiķiem veiktā pētījumā par toksisku ietekmi uz attīstību netika atklāti nekādi norādījumi par toksisku ietekmi uz mātīti, embriotoksicitāti vai teratogenitāti. Preklīniskie dati par toksisku adalimumaba ietekmi postnatālā periodā, nav pieejami (skatīt 5.3. apakšpunktu).

TNF α inhibīcijas dēļ adalimumabs, lietots grūtniecības laikā, var ietekmēt jaundzimušā normālās imūnās atbildes reakcijas. Adalimumabs grūtniecības laikā jālieto tikai tad, ja tas ir nepārprotami nepieciešams.

Ja grūtniecības laikā lietots adalimumabs, tas var šķērsot placentas barjeru un nonākt jaundzimušā serumā. Tā rezultātā šiem jaundzimušajiem var būt palielināts infekcijas risks. Dzīvo vakcīnu (piemēram, BCG vakcīna) lietošana zīdaiņiem, kas ir saņēmuši adalimumabu *in utero*, nav ieteicama piecus mēnešus pēc pēdējās adalimumaba injekcijas mātei grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Ierobežota publicētajā literatūrā pieejamā informācija liecina, ka adalimumabs izdalās mātes pienā ļoti mazā koncentrācijā, un tā koncentrācija pienā ir 0,1% līdz 1% no līmeņa mātes serumā. Lietojot perorāli, G imūnglobulīna proteīni tiek pakļauti proteolītiem zarnās, un to biopieejamība ir zema. Ietekme uz ar krūti barotiem jaundzimušajiem/zīdaiņiem nav paredzama. Tādēļ Kromeja var lietot barošanas ar krūti periodā.

Fertilitāte

Nav pieejami preklīniskie dati par adalimumaba ietekmi uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Kromeja var būt neliela ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus. Pēc Kromeja lietošanas iespējams vertigo un redzes traucējumi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma pamatdatu kopsavilkums

Adalimumabs tika pētīts 9506 pacientiem pivotālos kontrolētos un atklātos pētījumos līdz 60 mēnešu garumā vai ilgāk. Šajos pētījumos piedalījās reimatoīdā artrīta pacienti gan ar īslaicīgu, gan ilgstošu slimību, juvenilo idiopātisko artrītu (poliartikulāro juvenilo idiopātisko artrītu un ar entezītu saistīto artrītu), kā arī pacienti ar aksiālu spondiloartrītu (ankilozējošo spondilītu un aksiālu spondiloartrītu bez AS radiogrāfiska apstiprinājuma), psoriātisku artrītu, Krona slimību, čūlaino kolītu, psoriāzi, *hidradenitis suppurativa* un uveītu. Pivotālos kontrolētos pētījumos piedalījās 6089 pacienti, kas kontrolētajā periodā saņēma adalimumabu, un 3801 pacients, kas saņēma placebo vai aktīvo salīdzinājuma preparātu.

Pacientu procentuālais īpatsvars, kas pārtrauca ārstēšanu blakusparādību dēļ pivotālo pētījumu dubultklās, placebo kontrolētās daļās, bija 5,9% pacientu, kas lietoja adalimumabu, un 5,4% ar kontrolpreparātu ārstēto pacientu.

Biežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības ir infekcijas (piemēram, nazofaringīts, augšējo elpceļu infekcija un sinusīts), reakcijas injekcijas vietā (eritēma, nieze, asiņošana, sāpes vai pietūkums), galvassāpes un muskuļu-kaulu sāpes.

Adalimumaba lietošanas gadījumā ziņots par būtiskām blakusparādībām. TNF-antagonisti, tādi kā adalimumabs, ietekmē imūno sistēmu, un to lietošana var pavājināt organisma aizsargspējas pret infekcijām un vēzi.

Adalimumaba lietošanas gadījumā ziņots arī par letālām un dzīvību apdraudošām infekcijām (to vidū par sepsi, oportūnistiskām infekcijām un TB), HBV reaktivāciju un dažādām ļaundabīgām slimībām (to vidū par leikozi, limfomu un HSTCL).

Ziņots arī par būtiskām hematoloģiskām, neiroloģiskām un autoimūnām reakcijām. Reti saņemti ziņojumi par pancitopēniju, aplastisko anēmiju, centrāliem un perifēriem demielinizējošiem traucējumiem un ziņojumi par vilkēdi, ar vilkēdi saistītiem traucējumiem un Stīvensa-Džonsona sindromu.

Pediatriskā populācija

Parasti bērniem blakusparādību biežums un veids bija līdzīgs tam, kāds novērots pieaugušiem.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Tālāk sniegtais blakusparādību saraksts pamatojas uz klīnisko notikumu un pēcreģistrācijas perioda novērojumiem. 6. tabulā blakusparādības sakārtotas pa orgānu sistēmām un pēc sastopamības biežuma: ļoti bieži ($> 1/10$); bieži ($\text{no } > 1/100 \text{ līdz } < 1/10$); retāk ($\text{no } > 1/1000 \text{ līdz } < 1/100$), reti ($\text{no } > 1/10\,000 \text{ līdz } < 1/1000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazināšanās secībā. Norādīta biežākā sastopamība, kāda bijusi dažādu indikāciju gadījumā. OSG ailē pievienota zvaigznīte (*), ja sīkāka informācija atrodama citviet 4.3., 4.4. un 4.8. apakšpunktā.

6. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klase	Biežums	Blakusparādība
Infekcijas un infestācijas*	Ļoti bieži	Elpceļu infekcijas (tai skaitā dziļo un augšējo elpceļu infekcija, pneimonija, sinusīts, faringīts, nazofaringīts un herpes vīrusa izraisīta pneimonija)
	Bieži	Sistēmiskas infekcijas (tai skaitā sepse, kandidoze un gripa), zarnu infekcijas (tai skaitā vīrusu izraisīts gastroenterīts), ādas un mīksto audu infekcijas (tai skaitā paronihija, celulīts, impetigo, nekrotizējošs fasciīts un <i>herpes zoster</i>), auss infekcijas, mutes dobuma infekcijas (tai skaitā <i>herpes simplex</i> , mutes dobuma <i>herpes</i> un zobu infekcijas), reproduktīvās sistēmas infekcijas (tai skaitā vulvovagināla sēnīšu infekcija), urīnceļu infekcijas (tai skaitā pielonefrīts), sēnīšu infekcijas, locītavu infekcijas
	Retāk	Neiroloģiskas infekcijas (tai skaitā vīrusu meningīts), oportūnistiskās infekcijas un tuberkuloze (tai skaitā kokcidiomikoze, histoplazmoze un <i>Mycobacterium avium complex</i> infekcija), bakteriālās infekcijas, acu infekcijas, divertikulīts ¹⁾

Orgānu sistēmu klase	Biežums	Blakusparādība
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)*	Bieži	Ādas vēzis, izņemot melanomu (tai skaitā bazālo šūnu karcinoma un plakano šūnu karcinoma), labdabīgs audzējs
	Retāk	Līmfoma**, parenhimatoza orgāna audzējs (tai skaitā krūts vēzis, plaušu audzējs un vairogdziedzera audzējs), melanoma**
	Reti	Leikoze ¹⁾
	Nav zināmi	Hepatolienāla T šūnu līmfoma ¹⁾ Merkela šūnu karcinoma (neiroendokrīna ādas karcinoma) ¹⁾
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi*	Ļoti bieži	Leikopēnija (tai skaitā neitropēnija un agranulocitoze), anēmija
	Bieži	Leikocitoze, trombocitopēnija
	Retāk	idiopātiska trombocitopēniskā purpura
	Reti	pancitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi*	Bieži	Hipersensitivitāte, alerģijas (tai skaitā sezonāla alerģija)
	Retāk	Sarkoidoze ¹⁾ , vaskulīts
	Reti	Anafilakse ¹⁾
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Paaugstināts lipīdu līmenis
	Bieži	Hipokalcēmija, paaugstināts urīnskābes līmenis, patoloģisks nātrijs līmenis asinīs, hipokalcēmija, hiperglikēmija, hipofosfatēmija, dehidratācija
Psihiskie traucējumi	Bieži	Garastāvokļa pārmaiņas (tai skaitā depresija), trauksme, bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi*	Ļoti bieži	Galvassāpes
	Bieži	Parestēzijas (tai skaitā hipoestēzija), migrēna, nervu saknīšu nospiedums
	Retāk	Akūti cerebrovaskulāri traucējumi ¹⁾ , trīce, neiropātija
	Reti	Multiplā skleroze, demielinizējoši traucējumi (piemēram, redzes nerva neirīts, <i>Guillain-Barré</i> sindroms) ¹⁾
Acu bojājumi	Bieži	Redzes traucējumi, konjunktivīts, blefarīts, acu pietūkums
	Retāk	Diplopija
Ausu un labirinta bojājumi	Bieži	Reibonis
	Retāk	Kurlums, dzīkstēšana ausīs
Sirds funkcijas traucējumi*	Bieži	Tahikardija
	Retāk	miokarda infarkts ¹⁾ , aritmija,

Orgānu sistēmu klase	Biežums	Blakusparādība
Asinsvadu sistēmas traucējumi*		sastrēguma sirds mazspēja
	Reti	Sirds apstāšanās
	Bieži	Hipertensija, pietvīkums, hematoma
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības *	Retāk	Aortas aneirisma, vaskulāra artēriju oklūzija, tromboflebīts
	Bieži	Astma, elpas trūkums, klepus
	Retāk	Plaušu embolija ¹⁾ , intersticiāla plaušu slimība, hroniska obstruktīva plaušu slimība, pneimonīts, izsvīdums pleiras telpā ¹⁾
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Reti	Plaušu fibroze ¹⁾
	Ļoti bieži	Vēdera sāpes, slikta dūša un vemšana
	Bieži	Kuņģa un zarnu trakta asiņošana, dispepsija, gastroezofageālā atvēršanas slimība, sausais (Šēgrēna) sindroms
	Retāk	Pankreatīts, disfāģija, sejas tūska
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi *	Reti	Zarnu perforācija ¹⁾
	Ļoti bieži	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis
	Retāk	Holecistīts un holecistiāze, aknu steatoze, paaugstināts bilirubīna līmenis,
	Reti	Hepatīts, B hepatīta reaktivācija ¹⁾ autoimūnais hepatīts ¹⁾
	Nav zināmi	Aknu mazspēja ¹⁾
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Izsitumi (tai skaitā eksfoliatīvi izsitumi)
	Bieži	Psoriāzes pastiprināšanās vai pirmreizēja parādīšanās (arī palmoplantāra pustuloza psoriāze) ¹⁾ , nātrene, asinsizplūdumi (tai skaitā purpura), dermatīts (tai skaitā ekzēma), onihoklāzija, hiperhidroze, alopēcija ¹⁾ , nieze
	Retāk	Svīšana naktīs, rēta
	Reti	<i>Erythema multiforme</i> ¹⁾ , Stīvensa-Džonsona sindroms ¹⁾ , angioedēma ¹⁾ , ādas vaskulīts ¹⁾ , lihenoida ādas reakcija ¹⁾
	Nav zināmi	Dermatomiozīta simptomu pasliktināšanās ¹⁾
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Skeleta un muskuļu sāpes
	Bieži	Muskuļa spazmas (tai skaitā paaugstināts

Orgānu sistēmu klase	Biežums	Blakusparādība
		kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs)
	Retāk	Rabdomiolīze, sistēmiska sarkanā vilkēde
	Reti	Sarkanai vilkēdei līdzīgs sindroms ¹⁾
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži	Nieru darbības traucējumi, hematūrija
	Retāk	Niktūrija
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Retāk	Erektīlā disfunkcija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā*	Ļoti bieži	Reakcija injekcijas vietā (tai skaitā eritēma injekcijas vietā)
	Bieži	Sāpes krūtīs, tūska, pireksija ¹⁾
	Retāk	Iekaisums
Izmeklējumi	Bieži	Asinsreces un asiņošanas traucējumi (tai skaitā pagarināts aktivizētā parciālā tromboplastīna laiks), pozitīvs autoantivielu tests (tai skaitā divpavediena DNS anti-veikla), paaugstināts laktātdēļhidrogenāzes līmenis asinīs
Traumas un saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas*	Bieži	Dzīšanas traucējumi

* sīkāka informācija atrodama citviet 4.3., 4.4. un 4.8. apakšpunktā.

** tai skaitā atklātie pētījumu turpinājumi.

¹⁾ ietverot datus no spontānajiem ziņojumiem.

Hidradenitis suppurativa

Ar adalimumabu (ik nedēļu) ārstētiem HS pacientiem drošuma pamatdati bija atbilstoši jau zināmiem adalimumaba drošuma pamatdatiem.

Uveīts

Adalimumaba drošuma pamatdati pacientiem ar uveītu, kuri ārstēti ar adalimumabu katru otro nedēļu, bija atbilstoši jau zināmiem adalimumaba drošuma pamatdatiem.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Reakcijas injekcijas vietā

Pivotālos kontrolētos pētījumos pieaugušajiem un bērniem 12,9% ar adalimumabu ārstēto pacientu radās reakcijas injekcijas vietā (apsārtums un/vai nieze, asiņošana, sāpes vai pietūkums) salīdzinājumā ar 7,2% pacientu, kas saņēma placebo vai aktīvo kontrolpreparātu. Reakciju dēļ injekcijas vietā zāļu lietošana parasti nebija jāpārtrauc.

Infekcijas

Pivotālos kontrolētos pētījumos pieaugušajiem un bērniem infekciju sastopamība bija 1,51 gadījums uz pacientgadu ar adalimumabu ārstētiem pacientiem un 1,46 gadījumi uz pacientgadu ar placebo un aktīvo kontrolpreparātu ārstētiem pacientiem. Infekcijas pārsvarā bija nazofaringīts, augšējo elpceļu infekcijas, un sinusīts. Vairums pacientu pēc infekcijas likvidēšanas turpināja adalimumaba lietošanu.

Smagu infekciju sastopamība bija 0,04 gadījumi uz pacientgadu ar adalimumabu ārstētiem pacientiem un 0,03 gadījumi uz pacientgadu ar placebo un aktīvo kontrolpreparātu ārstētiem pacientiem.

Kontrolētos un atklātos pētījumos pieaugušajiem un bērniem ar adalimumabu ziņots par smagām infekcijām (tostarp par letālām infekcijām, kas radās reti), piemēram, bija ziņojumi par tuberkulozi (tostarp miliāru un ārpus plaušu lokalizācijas) un invazīvām oportūnistiskām infekcijām (piemēram, diseminēta un ārpus plaušu histoplazmoze, blastomikoze, kokcidiodomikoze, pneimocista, kandidoze, aspergiloze un listerioze). Vairums tuberkulozes gadījumu radās pirmajos astoņos mēnešos pēc ārstēšanas uzsākšanas un varētu liecināt par latentas slimības izpausmi.

Ļaundabīgi jaunveidojumi un limfoproliferatīvi traucējumi

249 pediatriem pacientiem ar kopējo 655,6 pacientgadu lietošanas pieredzi adalimumaba pētījumos pacientiem ar juvenilo idiopātisko artrītu (poliartikulāro juvenilo idiopātisko artrītu un ar entezītu saistīto artrītu) netika novēroti nekādi ļaundabīgi jaunveidojumi. Turklāt, 192 pediatriem pacientiem ar kopējo 498,1 pacientgada lietošanas pieredzi, adalimumaba pētījumos pediatriem pacientiem ar Krona slimību netika novēroti ļaundabīgi jaunveidojumi. 77 pediatriem pacientiem ar kopējo 80,0 pacientgadu lietošanas pieredzi, adalimumaba pētījumā pediatriem pacientiem ar hronisku perēkļaino psoriāzi, netika novēroti ļaundabīgi jaunveidojumi. 60 pediatriem pacientiem ar uveītu, kuriem adalimumaba pētījuma laikā šo zāļu iedarbības ilgums bija 58,4 pacientgadi, ļaundabīgi jaunveidojumi netika novēroti.

Pivotālo adalimumaba pētījumu pieaugušajiem vismaz 12 nedēļas ilgās kontrolētajās daļās pacientiem ar vidēji smagu vai smagu, aktīvu reimatoīdo artrītu, ankilozējošo spondilītu, aksiālu spondiloartrītu bez AS radiogrāfiska apstiprinājuma, psoriāzi ar artrītu, psoriāzi, hidradenitis suppurativa, Krona slimību un čūlaino kolītu un uveītu novērotais ļaundabīgo jaunveidojumu, izņemot limfomas un nemelanomas ādas vēzi, rādītājs (95% ticamības intervāls) bija 6,8 (4,4; 10,5) uz 1000 pacientgadiem 5291 ar adalimumabu ārstētajam pacientam salīdzinājumā ar 6,3 (3,4; 11,8) uz 1000 pacientgadiem 3444 kontrolgrupas pacientiem (ārstēšanas ilguma mediāna bija 4,0 mēneši adalimumaba lietotājiem un 3,8 mēneši kontrolgrupas pacientiem). Nemelanomas ādas vēža gadījumu sastopamības rādītājs (95% ticamības intervāls) bija 8,8 (6,0; 13,0) uz 1000 pacientgadiem ar adalimumabu ārstētajiem pacientiem un 5,2 (1,3; 7,6) uz 1000 pacientgadiem kontrolgrupas pacientiem. No šiem ādas vēža gadījumiem plakanšūnu karcinomu rādītājs (95% ticamības intervāls) bija 2,7 (1,4; 5,4) uz 1000 pacientgadiem ar adalimumabu ārstētajiem pacientiem un 0,6 (0,1; 4,5) uz 1000 pacientgadiem kontrolgrupas pacientiem. Limfomas rādītājs (95% ticamības intervāls) bija 0,7 (0,2; 2,7) uz 1000 pacientgadiem ar adalimumabu ārstētajiem pacientiem un 0,6 (0,1; 4,5) uz 1000 pacientgadiem kontrolgrupas pacientiem.

Apvienojot šo klīnisko pētījumu kontrolētās daļas un notiekošos un pabeigtos atklātos pētījumu pagarinājumus, kurā ilguma mediāna ir aptuveni 3,3 gadi, piedaloties 6427 pacientiem un aptverot vairāk nekā 26 439 terapijas pacientgadu, novērotais ļaundabīgo jaunveidojumu, izņemot limfomas un nemelanomas ādas vēža gadījumus, rādītājs ir aptuveni 8,5 uz 1000 pacientgadiem. Novērotais nemelanomas ādas vēža rādītājs ir aptuveni 9,6 uz 1000 pacientgadiem un novērotais limfomu rādītājs ir aptuveni 1,3 uz 1000 pacientgadiem.

Pēcreģistrācijas lietošanas pieredzē no 2003. gada janvāra līdz 2010. gada decembrim, galvenokārt pacientiem ar reimatoīdo artrītu, ziņotais ļaundabīgo jaunveidojumu rādītājs ir aptuveni 2,7 uz 1000 terapijas pacientgadiem. Ziņotie nemelanomas ādas vēža un limfomas rādītāji ir attiecīgi aptuveni 0,2 un 0,3 uz 1000 terapijas pacientgadiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pēcreģistrācijas laikā saņemti ziņojumi par retiem hepatolienālas T-šūnu limfomas gadījumiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Autoantivielas

Pacientiem I - V reimatoīdā artrīta pētījumos vairākas reizes dažādos laikos seruma paraugos pārbaudīja autoantivielas. Šajos pētījumos 11,9% ar adalimumabu ārstēto pacientu un 8,1% ar placebo un aktīvo kontrolpreparātu ārstēto pacientu, kam sākotnēji bija negatīvi antinukleāro antivielu titri,

24. nedēļā bija pozitīvi titri. Diviem no 3441 ar adalimumabu ārstētiem pacientiem visos reimatoīdā artrīta un psoriātiskā artrīta pētījumos attīstījās klīniskas pazīmes, kas liecināja par tikko radušos vilkēdei līdzīgu sindromu. Pēc terapijas pārtraukšanas pacientu stāvoklis uzlabojās. Nevienam pacientam neradās vilkēdes nefrīts vai centrālās nervu sistēmas simptomi.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Kontrolētos III fāzes pētījumos ar adalimumabu ārstētiem reimatoīdā un psoriātiskā artrīta pacientiem ar novērošanas periodu 4 līdz 104 nedēļas, ALAT paaugstināšanās $> 3 \times \text{NAR}$ (normas augšējā robeža) bija 3,7% ar adalimumabu ārstēto pacientu un 1,6% ar kontrolpreparātu ārstēto pacientu.

Kontrolētos III fāzes pētījumos ar adalimumabu pacientiem ar poliartikulāro juvenilo idiopātisko artrītu, kas bija 4 - 17 gadus veci, un ar entezītu saistītu artrītu, kas bija 6 - 17 gadus veci, ALAT paaugstinājās $> 3 \times \text{NAR}$ 6,1% ar adalimumabu ārstēto pacientu un 1,3% ar kontrolpreparātu ārstēto pacientu. Vairums ALAT paaugstināšanās gadījumu radās, vienlaikus lietojot metotreksātu. Nevienam ALAT paaugstināšanās gadījumu $> 3 \times \text{NAR}$ neradās III fāzes pētījumā ar adalimumabu pacientiem ar poliartikulāro juvenilo idiopātisko artrītu vecumā no 2 līdz < 4 gadiem.

Kontrolētos III fāzes pētījumos ar adalimumabu ārstētiem Krona slimības un perēkļainā kolīta pacientiem ar novērošanas periodu 4 līdz 52 nedēļas, ALAT paaugstināšanās $> 3 \times \text{NAR}$ radās 0,9% ar adalimumabu ārstēto pacientu un 0,9% ar kontrolpreparātu ārstēto pacientu.

III fāzes pētījumos ar adalimumabu pediatriem pacientiem ar Krona slimību, kas izvērtēja divu no ķermeņa masas atkarīgu devu balstītas terapijas shēmu pēc indukcijas terapijas, kas bija atkarīga no ķermeņa masas, līdz pat 52 terapijas nedēļām, efektivitāti un drošumu, ALAT paaugstināšanās $> 3 \times \text{NAR}$ bija 2,6% (5/192) pacientu, no kuriem 4 vienlaicīgi saņēma imūnsupresantus.

Kontrolētos III fāzes pētījumos ar adalimumabu ārstētiem perēkļainās psoriāzes pacientiem ar novērošanas periodu 12 līdz 24 nedēļas, ALAT paaugstināšanās $> 3 \times \text{NAR}$ bija 1,8% ar adalimumabu ārstēto pacientu un 1,8% ar kontrolpreparātu ārstēto pacientu.

Neviens ALAT paaugstināšanās gadījums $> 3 \times \text{NAR}$ neradās III fāzes pētījumā ar adalimumabu pacientiem ar perēkļaino psoriāzi.

Kontrolētos pētījumos ar adalimumabu ārstētiem (sākotnējā deva 160 mg 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā, un pēc tam sākot no 4. nedēļas 40 mg katru nedēļu), hidradenitis suppurativa pacientiem ar novērošanas periodu 12 līdz 16 nedēļas, ALAT paaugstināšanās $> 3 \times \text{NAR}$ bija 0,3% ar adalimumabu ārstēto pacientu un 0,5% ar kontrolpreparātu ārstēto pacientu.

Kontrolētos pētījumos ar adalimumabu ārstētiem (sākotnējā deva 80 mg 0. nedēļā ar sekojošu 40 mg devu katru otro nedēļu, sākot ar 1. nedēļu) pieaugušiem uveīta pacientiem ar novērošanas periodu līdz pat 80 nedēļām ar vidējo lietošanas laiku 166,5 dienas un 105,0 dienas, attiecīgi adalimumaba un kontroles grupā, ALAT paaugstināšanās $> 3 \times \text{NAR}$ bija 2,4% ar adalimumabu ārstēto pacientu un 2,4% ar kontrolpreparātu ārstēto pacientu.

Klīniskajos pētījumos visu indikāciju pacientiem ALAT paaugstināšanās bija asimptomātiska, vairumā gadījumu īslaicīga un turpinot ārstēšanu izzuda. Tomēr pēcreģistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi par aknu mazspēju, kā arī par mazāk smagiem aknu darbības traucējumiem, kas var izraisīt aknu mazspēju, tādu kā hepatītu, tajā skaitā autoimūno hepatītu, pacientiem, kuri saņēma adalimumabu.

Vienlaicīga ārstēšana ar azatioprinu/6-merkaptopurīnu

Krona slimības pētījumos pieaugušiem pacientiem, augstāka incidence ar ļaundabīgām un ar nopietnām infekcijām saistītām blakusparādībām tika konstatēta ārstējot ar adalimumabu un azatioprinu/6-merkaptopurīnu kombināciju, salīdzinot tikai ar adalimumaba terapiju.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskos pētījumos nenovēroja devu ierobežojošu toksisku ietekmi. Augstākais pārbaudītais devu līmenis bija daudzkārtējas, intravenozas 10 mg/kg devas, kas ir aptuveni 15 reižu vairāk nekā ieteiktā deva.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti tumora nekrozes faktora alfa (TNF-α) inhibitori. ATĶ kods: L04AB04

Kromeya ir biolīdzīgas zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

Darbības mehānisms

Adalimumabs specifiski saistās pie TNF un neitralizē TNF bioloģisko darbību, bloķējot tā mijiedarbību ar p55 un p75 šūnu virsmas TNF receptoriem.

Adalimumabs arī modulē bioloģisko atbildes reakciju, ko inducē vai regulē TNF, tostarp adhēzijas molekulu, kas nosaka leukocītu migrāciju (ELAM-1, VCAM-1 un ICAM-1 ar IC_{50} 0,1 - 0,2 nM), daudzuma pārmaiņas.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pēc ārstēšanas ar adalimumabu pacientiem ar reimatoīdo artrītu novēroja strauju akūtās fāzes iekaisuma mediatoru (C-reaktīvā olbaltuma (CRO) un eritrocītu grimšanas ātruma (EGĀ)) un seruma citokīnu (IL-6) līmeņa pazemināšanos salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni. Matrices metālproteināžu (MMP-1 un MMP-3), kas rada audu remodelāciju, izraisot skrimšļu sabrukšanu, līmenis pēc adalimumaba ieviešanas arī pazeminājās. Ar adalimumabu ārstētiem pacientiem parasti uzlabojās hroniska iekaisuma hematoloģiskie raksturlielumi.

Pēc ārstēšanās ar adalimumabu pacientiem ar poliartrikulāru juvenilu idiopātisko artrītu, Krona slimību, čūlaino kolītu un hidradenitis suppurativa tika novērota arī strauja C-reaktīvā olbaltuma līmeņa samazināšanās. Pacientiem ar Krona slimību tika novērota šūnu, kuras izdala iekaisuma marķierus, skaita samazināšanās zarnās, tai skaitā ievērojama TNFα ekspresijas samazināšanās. Endoskopiskos pētījumos par zarnu gļotādu pierādīta gļotādas atveseļošanās ar adalimumabu ārstētiem pacientiem.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Reimatoīdais artrīts

Adalimumabs tika pētīts vairāk nekā 3000 pacientiem visos reimatoīdā artrīta klīniskajos pētījumos. Adalimumaba efektivitāte un drošums tika vērtēti piecos randomizētos, dubultaklos un labi kontrolētos pētījumos. Daži pacienti tika ārstēti līdz pat 120 mēnešiem.

RA pētījumā I pārbaudīja 271 pacientu ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kuri bija > 18 gadus veci un kam iepriekš bija bijusi neefektīva terapija ar vismaz vienu slimību modificējošu pretreimatisma līdzekli un metotreksāts 12,5 – 25 mg devā (10 mg, ja bija metotreksāta nepanesamība) katru nedēļu nebija pietiekami efektīvs, un kam metotreksāta deva bija nemainīgi 10 – 25 mg katru nedēļu. 20, 40 vai 80 mg adalimumaba devas vai placebo ievadīja katru otro nedēļu 24 nedēļas.

RA pētījumā II pārbaudīja 544 pacientus ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kuri bija > 18 gadus veci un kam iepriekš bija bijusi neefektīva terapija ar vismaz vienu slimību modificējošu pretreimatisma līdzekli. 20 vai 40 mg adalimumaba devas ievadīja subkutānas injekcijas veidā katru otro nedēļu un placebo alternatīvajās nedēļās vai katru nedēļu 26 nedēļas; placebo ievadīja katru nedēļu tikpat ilgi. Citu slimību modificējošu pretreimatisma līdzekļu lietošana nebija atļauta.

RA pētījumā III pārbaudīja 619 pacientus ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kuri bija > 18 gadus veci un kuriem bija neefektīva atbildes reakcija uz metotreksāta 12,5 – 25 mg devām vai bija 10 mg metotreksāta (reizi nedēļā) nepanesamība. Šajā pētījumā bija trīs grupas. Pirmā saņēma placebo injekcijas katru nedēļu 52 nedēļas. Otrā saņēma 20 mg adalimumaba katru nedēļu 52 nedēļas. Trešā grupa saņēma 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu ar placebo injekcijām alternatīvajās nedēļās. Pēc pirmo 52 pētījuma nedēļu pabeigšanas, 457 pacienti pētījuma atklātajā pagarinājuma fāzē saņēma 40 mg adalimumaba/MTX katru otro nedēļu līdz 10 gadiem.

RA pētījumā IV primāri vērtēja drošumu 636 pacientiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kuri bija > 18 gadus veci. Pacienti drīkstēja būt gan tādi, kas iepriekš nav saņēmuši slimību modificējošu pretreimatisma līdzekli, gan tādi, kas turpināja lietot reumatoloģisku terapiju, ja vien terapija bija stabila vismaz 28 dienas. Šī terapija bija metotreksāts, leflunomīds, hidroksihlorohīns, sulfasalazīns un/vai zelta sāļi. Pacienti tika nejaušināti iedalīti grupās, kas saņēma vai nu 40 mg adalimumaba, vai placebo katru otro nedēļu 24 nedēļas.

RA pētījumā V tika vērtēti 799 iepriekš ar metotreksātu neārstēti pieauguši pacienti ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu agrīnā stadijā (vidējais slimības ilgums nepārsniedza 9 mēnešus). Šajā pētījumā tika vērtēta reimatoīdā artrīta locītavu bojājuma pazīmju un simptomu un progresēšanas ātruma samazināšanas efektivitāte pēc 104 nedēļām, lietojot katru otro nedēļu 40 mg adalimumaba/metotreksāta kombinācijas terapiju, 40 mg adalimumaba monoterapiju, lietojot to katru otro nedēļu, un metotreksāta monoterapiju. Pēc pirmo 104 pētījuma nedēļu pabeigšanas, 497 pacienti pētījuma atvērtajā pagarinātajā fāzē saņēma 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu līdz 10 gadiem.

Primārais mērķa kritērijs RA pētījumā I, II un III un sekundārais mērķa kritērijs RA pētījumā IV bija procentuālais pacientu īpatsvars, kas sasniedza ACR 20 atbildes reakciju 24. vai 26. nedēļā. RA pētījumā V primārais mērķa kritērijs bija procentuālais pacientu īpatsvars, kas sasniedza ACR 50 atbildes reakciju 52. nedēļā. III un IV pētījumā bija papildu primārie mērķa kritēriji pēc 52 nedēļām - slimības progresēšanas aizkavēšanās (noteikta pēc rentgenogrammas rezultātiem). RA pētījumā III primārais mērķa kritērijs bija arī dzīves kvalitātes izmaiņas.

ACR atbildes reakcija

Procentuālais ar adalimumabu ārstēto pacientu skaits, kas sasniedza ACR 20, 50 un 70 atbildes reakciju, RA pētījumā I, II un III bija vienāds. Rezultāti, lietojot 40 mg devu katru otro nedēļu, apkopoti 7. tabulā.

7. tabula. ACR atbildes reakcijas ar placebo kontrolētos pētījumos (procentuālais pacientu īpatsvars)

Atbildes	RA pētījums I ^{a**}		RA pētījums II ^{a**}		RA pētījums III ^{a**}	
	Placebo/ n=60	Adalimumabs ^b / MTX ^c n=63	Placebo n=110	Adalimumabs ^b n=113	Placebo/ MTX ^c n=200	Adalimumabs ^b / MTX ^c n=207
ACR 20						

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

^a AR pētījumā I pēc 24 nedēļām, AR pētījumā II pēc 26 nedēļām un AR pētījumā III pēc 24 un 52 nedēļām.

^b 40 mg adalimumaba, ievadīti katru otro nedēļu.

^c MTA - metotreksāts.

^{**}p < 0,01, adalimumaba, salīdzinot ar placebo.

RA pētījumos I - IV visas individuālās ACR atbildes reakcijas kritēriju sastāvdaļas (jutīgo un pietūkušo locītavu skaits, ārstu un pacienta vērtējums par slimības aktivitāti un sāpēm, darba spēju zuduma indeksa (HAQ) punkti un CRO (mg/dl) raksturlielumi) pēc 24 vai 26 nedēļām salīdzinājumā ar placebo uzlabojās. RA pētījumā III šī uzlabošanās saglabājās 52 nedēļas.

Atklātā RA III pētījuma pagarinājumā vairumam pacientu, kuriem bija ACR atbildes reakcija, tā saglabājās, novērojot tos līdz 10 gadiem. No 207 pacientiem, kas tika randomizēti adalimumaba 40 mg saņemšanai katru otro nedēļu, 114 turpināja lietot adalimumabu pa 40 mg katru otro nedēļu 5 gadus. No šiem pacientiem 86 (75,4%) bija ACR 20 atbildes reakcijas; 72 pacientiem (63,2%) bija ACR 50 atbildes reakcija un 41 pacientam (36%) bija ACR 70 atbildes reakcija. No 207 pacientiem 81 turpināja lietot adalimumabu pa 40 mg katru otro nedēļu 10 gadus. No šiem pacientiem 64 (79,0%) bija ACR 20 atbildes reakcija, 56 pacientiem (69,1%) bija ACR 50 atbildes reakcija un 43 pacientiem (53,1%) bija ACR 70 atbildes reakcija.

RA pētījumā IV ACR 20 atbildes reakcija adalimumaba plus standarta aprūpi saņemušajiem pacientiem bija statistiski labāka nekā pacientiem, kas saņēma placebo plus standarta aprūpi (p < 0,001).

RA pētījumos I - IV ar adalimumabu ārstētie pacienti sasniedza statistiski ticamu ACR 20 un 50 atbildes reakciju salīdzinājumā ar placebo jau 1 - 2 nedēļas pēc ārstēšanas uzsākšanas.

RA pētījumā V ar agrīnas stadijas reimatoīdā artrīta pacientiem, kuri iepriekš nebija ārstēti ar metotreksātu, kombinēta terapija ar adalimumabu un metotreksātu pēc 52 nedēļām izraisīja ātrāku un nozīmīgi labāku ACR atbildes reakciju nekā metotreksāta monoterapija un adalimumaba monoterapija, un pēc 104 nedēļām atbildes reakcija bija saglabājusies (skatīt 8. tabulu).

8. tabula. ACR atbildes reakcijas RA pētījumā V (procentuālais pacientu īpatsvars)

Atbildes reakcija	MTX n=257	Adalimumabs n=274	Adalimumabs/MTX n=268	p-vērtība ^a	p-vērtība ^b	p-vērtība ^c
ACR20						
52. nedēļā	62.6%	54.4%	72.8%	0.013	<0.001	0.043
104. nedēļā	56.0%	49.3%	69.4%	0.002	<0.001	0.140
ACR50						

Atbildes reakcija	MTX n=257	Adalimumabs n=274	Adalimumabs/MTX n=268	p-vērtība ^a	p-vērtība ^b	p-vērtība ^c
52. nedēļa	45.9%	41.2%	61.6%	<0.001	<0.001	0.317
104. nedēļa	42.8%	36.9%	59.0%	<0.001	<0.001	0.162
ACR70						
52. nedēļa	27.2%	25.9%	45.5%	<0.001	<0.001	0.656
104. nedēļa	28.4%	28.1%	46.6%	<0.001	<0.001	0.864

- a. p vērtība iegūta no metotreksāta monoterapijas un adalimumaba/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot Mann-Whitney U-testu.
- b. p vērtība iegūta no adalimumaba monoterapijas un adalimumaba/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot Mann-Whitney U-testu.
- c. p vērtība iegūta no adalimumaba monoterapijas un metotreksāta monoterapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot Mann-Whitney U-testu

Atklātā RA V pētījuma pagarinājumā ACR atbildes reakcijas rādītāji saglabājās, novērojot pacientus līdz 10 gadiem. No 542 pacientiem, kuri tika nejaušināti iedalīti, lai saņemtu adalimumabu pa 40 mg katru otro nedēļu, 170 turpināja lietot adalimumabu pa 40 mg katru otro nedēļu 10 gadus. No šiem pacientiem 154 (90,6%) bija ACR 20 atbildes reakcijas, 127 pacientiem (74,7%) bija ACR 50 atbildes reakcijas un 102 pacientam (60%) bija ACR 70 atbildes reakcijas.

52. nedēļā 42,9% pacientu, kuri saņēma kombinēto adalimumaba/metotreksāta terapiju, sasniedza klīnisku remisiju (DAS28 (CRO) < 2,6) salīdzinājumā ar 20,6% pacientu, kuri saņēma metotreksāta monoterapiju, un 23,4% pacientu, kuri saņēma adalimumaba monoterapiju. Kombinētā adalimumaba/metotreksāta terapija bija klīniski un statistiski pārāka par metotreksātu ($p < 0,001$) un adalimumaba monoterapiju ($p < 0,001$), sasniedzot zemu slimības aktivitātes līmeni pacientiem ar nesen diagnosticētu vidēji smagu vai smagu reimatoīdo artrītu. Atbildes reakcija abās monoterapijas grupās bija līdzīga ($p = 0,447$).

No 342 pacientiem, kas sākotnēji bija nejaušināti iedalīti adalimumaba monoterapijai vai kombinētajai adalimumaba/metotreksāta terapijai un kuri tika iesaistīti atklātajā pētījuma pagarinājumā, 171 pacients pabeidza 10 gadu ārstēšanu ar adalimumabu. No šiem pacientiem, 109 (63,7%) pēc 10 gadu ārstēšanas, tika ziņots par remisiju.

Radiogrāfiskās izmaiņas

RA pētījumā III pacientiem, kuri saņēma adalimumabu un kuriem vidējais slimošanas ilgums ar reimatoīdo artrītu bija apmēram 11 gadu, locītavu strukturālo bojājumu noteica radiogrāfiski un novērtēja kā izmaiņas starp kopējo modificēto *Sharp* skalas punktu skaitu (TSS) un tā komponentiem, eroziju skalas punktu skaitu un locītavas spraugas sašaurināšanās punktu skaitu. Pēc 6 un 12 mēnešiem adalimumaba/metotreksāta pacientiem tika konstatēts, ka locītavu izmaiņas radiogrāfiski ir progresējušas ievērojami mazāk nekā pacientiem, kuri saņēma tikai metotreksātu (skatīt 9. tabulu).

Atvērtā pagarinātās fāzes RA pētījumā III strukturālo bojājumu progresijas pakāpes mazināšanās pacientu apakšgrupā turpinās 8 un 10 gadus. Pēc 8 gadiem radiogrāfiski tika izmeklēti 81 no 207 pacientiem, kuri sākotnēji tika ārstēti ar 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu. No šiem pacientiem 48 nekonstatēja strukturālo bojājumu progresiju, salīdzinot ar sākumstāvokli, to izsakot ar *mSharp* skalas kopējā punktu skaita 0,5 vai mazāku izmaiņu. Pēc 10 gadiem radiogrāfiski tika izmeklēti 79 no 207 pacientiem, kuri sākotnēji tika ārstēti ar 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu. No šiem pacientiem 40 nekonstatēja strukturālo bojājumu progresiju, salīdzinot ar sākumstāvokli, to izsakot ar *mSharp* skalas kopējā punktu skaita 0,5 vai mazāku izmaiņu.

9. tabula. Radiogrāfiskas izmaiņas RA pētījumā III 12 mēnešu laikā

	Placebo/ MTX ^a	Adalimumabs/MTX 40 mg katru otro	Placebo/MTX- adalimumabs/ MTX	p-vērtība
--	------------------------------	-------------------------------------	-------------------------------------	-----------

		nedēļu	(95% ticamības intervāls ^b)	
Kopējais <i>Sharp</i> skalas punktu skaits	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001
Eroziju skalas punktu skaits	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
LSS(JSN) ^d punktu skaits	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^a metotreksāts.

^b 95% ticamības intervāls punktu skaita atšķirībām starp metotreksātu un adalimumabu.

^c pamatots ar kategoriju analīzi.

^d locītavas spraugas sašaurināšanās.

RA pētījumā V strukturālo locītavu bojājumu vērtēja radiogrāfiski un izteica kā modificētā kopējā *Sharp* punktu skaita pārmaiņu (skatīt 10. tabulu).

10. tabula. Vidējās radiogrāfiskās pārmaiņas pēc 52 nedēļām RA pētījumā V

	MTX n=257 (95 % ticamības intervāls)	Adalimumabs n=274 (95 % ticamības intervāls)	Adalimumabs/MTX n=268 (95 % ticamības intervāls)	I- vērtība ^a	p- vērtība ^b	p- vērtība ^c
Kopējais <i>Sharp</i> skalas punktu skaits	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Eroziju skalas punktu skaits	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 punktu skaits	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a p vērtība iegūta no metotreksāta monoterapijas un adalimumaba/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot Mann-Whitney U-testu.

^b p vērtība iegūta no adalimumaba monoterapijas un adalimumaba /metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot Mann-Whitney U-testu.

^c p vērtība iegūta no adalimumaba monoterapijas un metotreksāta monoterapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot Mann-Whitney U-testu

Pēc 52 un 104 ārstēšanas nedēļām procentuālais pacientu īpatsvars, kuriem nebija slimības progresēšanas (modificētā kopējā *Sharp* punktu skaita pārmaiņa no sākumstāvokļa < 0,5), adalimumaba/metotreksāta kombinētas terapijas gadījumā (attiecīgi 63,8% un 61,2%) bija nozīmīgi lielāks nekā metotreksāta monoterapijas (attiecīgi 37,4% un 33,5%) un adalimumaba monoterapijas gadījumā (attiecīgi 50,7%, p < 0,002 un 44,5%, p < 0,001).

Atklātā RA V pētījuma pagarinājumā pacientiem, kas sākotnēji bija nejaušināti iedalīti metotreksāta monoterapijai, adalimumaba monoterapijai un adalimumaba/metotreksāta kombinētai terapijai, modificētā kopējā *Sharp* punktu skaita vidējās pārmaiņas pēc 10 gadiem, salīdzinot ar sākumstāvokli, bija attiecīgi 10,8; 9,2 un 3,9. Pacientu daļa, kuriem neuzrādīja radiogrāfisku progresēšanu, attiecīgi bija 31,3%; 23,7% un 36,7%.

Dzīves kvalitāte un fiziskās funkcijas

Visos četros adekvātos un labi kontrolētos pētījumos ar veselību saistīto dzīves kvalitāti un fiziskās funkcijas vērtēja, izmantojot Veselības vērtējuma aptaujas (Health Assessment Questionnaire (HAQ))

darba spēju zuduma indeksu, kas RA pētījumā III bija iepriekš noteiktais primārais mērķa kritērijs 52. nedēļā. Visas adalimumaba devas/shēmas visos četros pētījumos nodrošināja statistiski ticami labāku HAQ darba spēju zuduma indeksa uzlabošanu no sākotnējā stāvokļa līdz 6. mēnesim salīdzinājumā ar placebo un RA pētījumā III tādu pašu rezultātu konstatēja 52. nedēļā. Īsa veida veselības pārskata (SF 36) rezultāti par visām adalimumaba devām/shēmām visos četros pētījumos apstiprina šos atklājumus. 40 mg devai katru otro nedēļu bija statistiski ticams fiziskās komponentes apkopojuma (PCS) punktu skaits, kā arī statistiski ticams sāpju un vitalitātes sfēras punktu skaits. Statistiski ticams noguruma mazināšanās, kas noteikta ar funkcionālu hroniskas slimības terapijas vērtējumu (FACIT), punktu skaits bija visos trijos pētījumos, kuros tas tika vērtēts (RA pētījumi I, III, IV).

RA pētījumā III vairumam pacientu, kuriem tika sasniegta fizikālo funkciju uzlabošanās un kuri turpināja ārstēšanu, uzlabošanās tika novērota visa pētījuma atvērtās fāzes laikā līdz pat 520. nedēļai (120 mēnešiem). Dzīves kvalitātes uzlabošanās tika mērīta līdz 156. nedēļai (36 mēnešiem), un šajā laikā tās paaugstināšanās saglabājās.

RA pētījumā V HAQ darba spēju zuduma indeksa un SF 36 fiziskā komponentes uzlabošanās pēc 52 nedēļām adalimumaba/metotreksāta kombinētās terapijas gadījumā bija lielāka ($p < 0,001$) nekā metotreksāta monoterapijas un adalimumaba monoterapijas gadījumā, kas saglabājās līdz 104. nedēļai. No 250 pacientiem, kas pabeidza pētījuma atvērtās fāzes pagarinājumu, fiziskās funkcijas uzlabošanās saglabājās visos 10 ārstēšanās gados.

Juvenils idiopātisks artrīts (JIA)

Poliartikulārs juvenils idiopātisks artrīts (pJIA)

Adalimumaba drošums un efektivitāte tika vērtēta divos pētījumos (pJIA I un II) bērniem ar aktīvu poliartikulāru vai poliartikulāru juvenila idiopātiska artrīta gaitu, kuriem bija dažādi JIA sākšanās veidi (visbiežāk negatīvs vai pozitīvs reimatoīdā fakora poliartrīts un paplašinātais oligoartrīts).

pJIA-I

Adalimumaba lietošanas drošums un efektivitāte tika vērtēta daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, paralēlu grupu pētījumā 171 bērnam (4 - 17 gadu vecumā) ar poliartikulāru JIA. Atklātajā ievadfāzē (OL LI - open-label lead in phase) pacienti tika stratificēti divās grupās - ārstēti ar MTX (metotreksātu) vai kuri netika ārstēti ar MTX. Pacienti, kuri netika ārstēti ar MTX, vai nu vispār nebija saņēmuši MTX, vai tā lietošana bija pārtraukta vismaz divas nedēļas pirms pētījuma zāļu lietošanas. Pacienti turpināja lietot stabilas NPL un/vai prednizona devas ($< 0,2$ mg/kg/dienā vai maksimāli 10 mg/dienā). OL LI fāzē visi pacienti saņēma 24 mg/m² vai maksimāli 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu 16 nedēļas. Pacientu sadalījums pēc vecuma un minimālās, vidējās un maksimālās devas, kas saņemta OL LI fāzē, parādītas 11. tabulā.

11. tabula. Pacientu sadalījums pēc vecuma un adalimumaba devas, kas saņemta OL LI fāzē

Vecuma grupa	Pacientu skaits sākumā n (%)	Minimālā, vidējā un maksimālā deva
4-7 gadi	31 (18,1)	10, 20 un 25 mg
8-12 gadi	71 (41,5)	20, 25 un 40 mg
13-17 gadi	69 (40,4)	25, 40 un 40 mg

Pacientiem, kuriem 16. nedēļā konstatēja Pediatriko ACR 30 atbildes reakciju, bija piemēroti nejaušinātai iedalīšanai dubultmaskētajā (DB - *double blind*) fāzē, un saņēma vai nu adalimumabu 24 mg/m² līdz pat 40 mg, vai placebo katru otro nedēļu vēl 32 nedēļas vai līdz slimības uzliesmojumam.

Slimības uzliesmojuma kritēriji tika definēti kā pasliktināšanās par $\geq 30\%$, salīdzinot ar sākumstāvokli ≥ 3 no 6 Pediatrikā ACR pamatkritērijos, ≥ 2 aktīvas locītavas un uzlabošanās par $\geq 30\%$ ne vairāk kā 1 no 6 kritērijiem. Pēc 32 nedēļām vai slimības uzliesmojuma brīdī pacienti bija piemēroti iekļaušanai atvērta pagarinājuma fāzē.

12. tabula. Pediatrikās ACR 30 atbildes reakcijas JIA pētījumā

Grupa	MTX		Bez MTX	
Fāze				
OL-LI 16 nedēļas				
Pediatriskā ACR 30 atbildes reakcija (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Efektivitātes iznākumi				
Dubultmaskēta, 32 nedēļas	Adalimumabs/MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Adalimumabs (N = 30)	Placebo (N = 28)
Slimības uzliesmojumi pēc 32 nedēļām ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^c
Mediānais laiks līdz slimības uzliesmojumam	> 32 nedēļas	20 nedēļas	> 32 nedēļas	14 nedēļas

^a Pediatrikās (Ped) ACR 30/50/70 atbildes reakcijas 48. nedēļā stipri pārsniedz reakcijas ar placebo ārstētiem pacientiem.

^b p = 0,015.

^c p = 0,031.

No tiem, kuriem bija atbildes reakcija 16. nedēļā (n=144), Pediatrikā ACR 30/50/70/90 atbildes reakcijas saglabājās līdz sešiem gadiem OLE (*Open Label Extension*) fāzē pacientiem, kuri saņēma adalimumabu visā pētījuma laikā. 6 gadus vai ilgāk ārstēja kopumā 19 pacientus, no kuriem 11 bija sākotnējā vecuma grupā 4 līdz 12 gadi, bet 8 - sākotnējā vecuma grupā 13 līdz 17 gadi.

Vispārējās atbildes reakcijas bija kopumā labākas, un mazākam pacientu skaitam izveidojās antivielas, ārstējot ar adalimumabu un MTX kombināciju, salīdzinot tikai ar adalimumaba terapiju. Ņemot vērā šos rezultātus, Kromeja ieteicams lietot kombināciju ar MTX, un pacientiem, kuriem MTX lietošana nav piemērota, - monoterapijā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

pJIA-II

Adalimumaba drošums un efektivitāte tika vērtēta atklātā, daudzcentru pētījumā ar 32 bērniem (vecumā no 2 - < 4 gadiem un ar ķermeņa masu < 15 kg), kuriem bija vidēji smags vai smags aktīvs poliartrikulārs JIA. Pacienti saņēma 24 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma (ĶVL) līdz maksimāli 20 mg adalimumaba katru otro nedēļu 24 nedēļas, kā vienu devu subkutānas injekcijas veidā. Pētījuma laikā vairums pacientu vienlaikus lietoja MTX, mazāk ziņoja, ka lieto kortikosteroīdus vai NPL.

Izmantojot novērotu datu pieeju, 12. un 24. nedēļās Pediatrikā ACR 30 atbildes reakcija bija attiecīgi 93,5% un 90,0%. Proporcionālais pacientu skaits, kam 12. un 24. nedēļās Pediatrikā ACR 50/70/90 bija attiecīgi 90,3%/61,3%/38,7% un 83,3%/73,3%/36,7%. No tiem, kuriem bija atbildes reakcija (Pediatrikā ACR 30) 24. nedēļā (n=27 no 30 pacientiem), Pediatrikā ACR 30 atbildes reakcija saglabājās līdz 60 nedēļām OLE fāzē pacientiem, kuri saņēma adalimumabu visā pētījuma laikā. 60 nedēļas vai ilgāk ārstēja kopumā 20 pacientus.

Ar entezītu saistīts artrīts

Adalimumaba lietošanas drošumu un efektivitāti vērtēja daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā pētījumā 46 pediatrikiem pacientiem (6 - 17 gadus veciem) ar vidēji smagu ar entezītu saistītu artrītu. Pacienti tika nejaušināti iedalīti, lai saņemtu vai nu 24 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma (BSA) adalimumaba maksimāli līdz 40 mg, vai placebo katru otro nedēļu 12 nedēļas. Pēc dubultmaskētā perioda bija atklātas lietošanas (OL) periods, kura laikā pacienti saņēma 24 mg/m² BSA adalimumaba maksimāli līdz 40 mg katru otro nedēļu subkutāni vēl 192 nedēļas. Primārais mērķa kritērijs bija procentuālā aktīvo locītavu skaita ar artrītu (pietūkums ne deformācijas dēļ vai locītavas ar zaudētām kustībām plus sāpes un/vai jutīgums) pārmaiņa, salīdzinot ar sākumstāvokli, līdz 12. nedēļai, ko sasniedza ar vidējo procentuālo samazinājumu -62,6% (mediānā procentuālā pārmaiņa -88,9%)

pacientiēm adalimumaba grupā, salīdzinot ar -11,6% (mediānā procentuālā pārmaiņa -50,0%) pacientiēm placebo grupā. 26 no 31 (84%) pacienta adalimumaba grupā, kas palika pētījumā, aktīvo locītavu ar artrītu skaita samazinājums saglabājās OL periodā līdz pētījuma 156. nedēļai. Lai gan statistiski nenozīmīgi, vairumam pacientu konstatēja klīnisku sekundāro mērķa kritēriju uzlabošanos, piemēram, entezīta vietu skaita, jutīgu locītavu skaita (TJC), pietūkušu locītavu skaita (SJC), pediatriiskās ACR 50 atbildes reakcijas un pediatriiskās ACR 70 atbildes reakcijas.

Aksiāls spondiloartrīts

Ankilozejošais spondilīts (AS)

Adalimumaba 40 mg lietošanu katru otro nedēļu vērtēja 393 pacientiēm divos randomizētos, 24 nedēļu, dubultaklos, placebo kontrolētos pētījumos ar pacientiēm, kuriem bija aktīvs ankilozejošais spondilīts (vidējais sākotnējais slimības aktivitātes rādītājs [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)] visās grupās bija 6,3) un bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz standarta terapiju. 79 (20,1%) pacienti tika vienlaikus ārstēti ar slimību modificējošām pretreimatisma zālēm un 37 (9,4%) pacienti ar glikokortikosteroīdiem. Pēc maskētā perioda bija atklātais periods, kad pacienti saņēma 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu subkutāni vēl 28 nedēļas. Subjekti (n = 215, 54,7%), kuri 12., 16. vai 20. nedēļā nesasniedza ASAS 20, saņēma agrīnas izstāšanās ne-maskētu adalimumabu, 40 mg, katru otro nedēļu subkutāni un pēc tam tika ārstēti kā tādi, kuriem dubultaklājās statistikas analīzēs nav atbildes reakcijas.

Lielāka AS pētījuma I ar 315 pacientiēm rezultāti parādīja statistiski ticamu ankilozejošā spondilīta pazīmju un simptomu mazināšanos pacientiēm, kuri tika ārstēti ar adalimumabu, salīdzinot ar placebo. Pirmo reizi nozīmīgu atbildes reakciju novēroja 2. nedēļā, un tā saglabājās 24 nedēļas (13. tabula).

13. tabula. Efektivitātes atbildes reakcijas placebo kontrolētā AS pētījumā - I pētījumā pazīmju un simptomu samazināšanās

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

***, ** Statistiski nozīmīgi pie $p < 0,001$; $< 0,01$ visiem salīdzinājumiem starp adalimumabu un placebo 2., 12. un 24. nedēļā.

^a Novērtējums ankilozejošā spondilīta gadījumā.

^b Bath Ankilozejošā spondilīta slimības aktivitātes indekss.

Ar adalimumabu ārstētajiem pacientiēm 12. nedēļā bija statistiski ticami labāka uzlabošanās, kas saglabājās līdz 24. nedēļai gan pēc SF36, gan Ankilozejošā spondilīta dzīves kvalitātes aptaujas (ASQoL).

Līdzīgas tendences (visas nebija statistiski ticamas) novēroja mazākā randomizētā, dubultaklā, placebo kontrolētā SA pētījumā II 82 pieaugušiem pacientiem ar aktīvu ankilozējošo spondilītu.

Aksiāls spondiloartrīts bez AS radiogrāfiska apstiprinājuma

Adalimumaba drošums un efektivitāte tika vērtēti divos randomizētos, dubultmaskētos, ar placebo kontrolētos pētījumos pacientiem ar radiogrāfiski neapstiprinātu aksiālu spondiloartrītu (nr-axSpA). Pētījumā nr-axSpA I tika vērtēti pacienti ar aktīvu nr-axSpA. Pētījums nr-axSpA II bija pētījums par ārstēšanas pārtraukšanu pacientiem ar aktīvu nr-axSpA, kuri bija sasnieguši remisiju adalimumaba terapijas atklātajā fāzē.

Pētījums nr-axSpA I

Pētījumā nr-axSpA I adalimumaba lietošanu pa 40 mg reizi divās nedēļās vērtēja randomizētā, 12 nedēļas ilgā dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā pētījumā 185 pacientiem ar aktīvu nr-axSpA (vidējais sākotnējais slimības aktivitātes punktu skaits [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)] bija 6,4 pacientiem, kurus ārstēja ar adalimumabu, un 6,5 tiem, kas saņēma placebo), kam bija bijusi neatbilstoša atbildes reakcija uz > 1 NPL vai to nepanesība vai kontraindikācijas.

Sākotnēji 33 (18%) pacienti vienlaicīgi tika ārstēti ar slimību modificējošām pretreimatisma zālēm un 146 (79%) pacienti - ar NPL. Dubultmaskētam periodam sekoja atklāts periods, kura laikā pacienti subkutāni vēl pat 144 nedēļas saņēma 40 mg adalimumabu reizi divās nedēļās. Rezultāti 12. nedēļā liecināja par aktīva nr-axSpA pazīmju un simptomu statistiski nozīmīgu mazināšanos pacientiem, kas tika ārstēti ar adalimumabu, salīdzinot ar placebo (14. tabula).

14. tabula. Efektivitātes atbildes reakcija placebo kontrolēta pētījuma nr-axSpA I

Dubultmaskēta atbildes reakcija 12. nedēļā	Placebo N = 94	Adalimumabs N = 91
ASAS ^a 40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**
ASAS 5/6	6%	31%***
ASAS daļēja remisija	5%	16%*
BASDAI ^b 50	15%	35%**
ASDAS ^{c,d,e}	-0,3	-1,0***
ASDAS neaktīva slimība	4%	24%***
hs-CRP ^{d,f,g}	-0,3	-4,7***
SPARCC ^h MRI krusta kaula un zarnu kaula locītavas ^{d,i}	-0,6	-3,2**
SPARCC MRI mugurkauls ^{d,j}	-0,2	-1,8**

^a ASAS = vērtējums saskaņā ar Starptautiskās spondiloartrīta biedrības kritērijiem.

^b Bath ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes indekss.

^c Ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes skala.

^d vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli.

^e n = 91 placebo un n = 87 adalimumabs.

^f augstas jutības C-reaktīvais proteīns (mg/l).

^g n = 73 placebo un n = 70 adalimumabs.

^h Kanādas spondiloartrīta izpētes konsorcijs.

ⁱ n = 84 placebo un adalimumabs.

^j n = 82 placebo un n = 85 adalimumabs.

***, **, * Statistiski nozīmīga vērtība attiecīgi p < 0,001, < 0,01 un < 0,05 visos adalimumaba un placebo salīdzinājumos.

Nemaskētā pagarinājumā pazīmju un simptomu uzlabojums, lietojot adalimumaba terapiju, saglabājās līdz 156. nedēļai.

Iekaisuma inhibīcija

Ar adalimumabu ārstētajiem pacientiem saglabājās būtisks iekaisuma pazīmju uzlabojums, ko noteica ar hs-CRP un MRI, gan krusta kaula un zarnkaula locītavās, gan mugurkaulā attiecīgi līdz 156. un 104. nedēļai.

Dzīves kvalitāte un fiziskās funkcijas

Ar veselību saistīta dzīves kvalitāte un fiziskā aktivitāte tika vērtēta, izmantojot HAQ-S un SF-36 aptaujas anketas. Salīdzinot ar placebo, adalimumabs nodrošināja statistiski nozīmīgi lielāku HAQ-S kopējā punktu skaita un SF-36 fizikālās komponentes punktu skaita (PCS) uzlabošanos no sākotnējā līmeņa līdz 12. nedēļai. Ar veselību saistītais dzīves kvalitātes un fizisko funkciju uzlabojums saglabājās nemaskētajā pagarinājumā līdz 156. nedēļai.

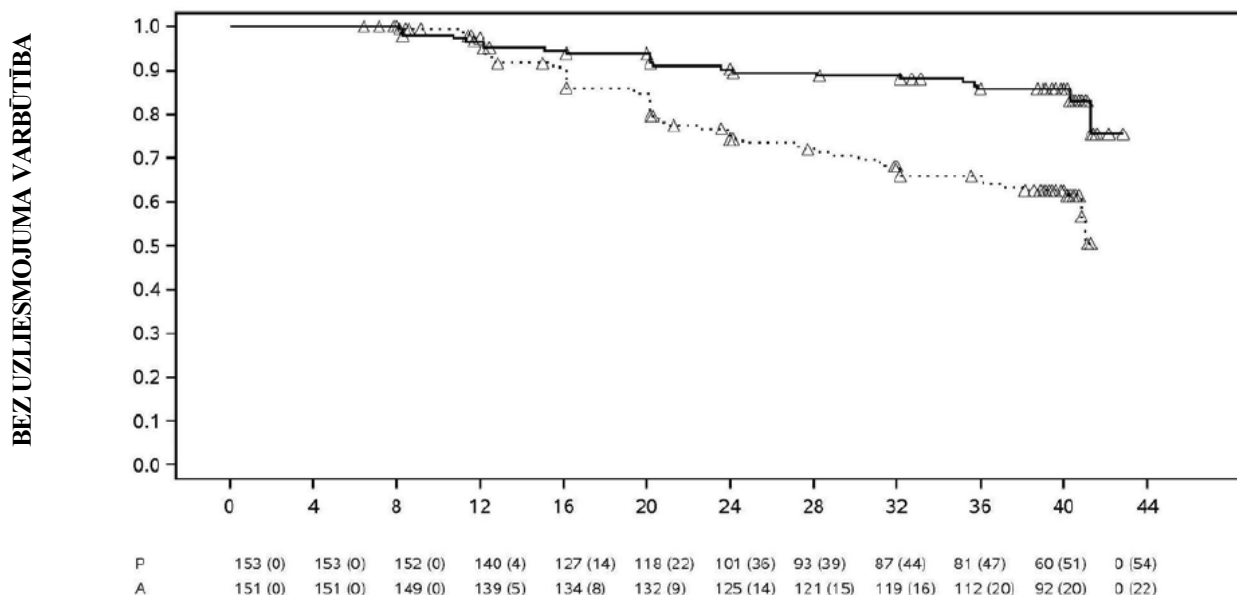
Pētījums nr-axSpA II

673 pacienti ar aktīvu nr-axSpA (vidējais sākotnējais slimības aktivitātes punktu skaits [BASDAI] bija 7,0), kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija uz ārstēšanu ar > 2 NPL, vai to nepanesība, vai kontrindikācija NPL lietošanai, iesaistījās pētījuma nr-axSpA II atklātajā periodā, kura laikā viņi 28 nedēļas saņēma 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu.

Šiem pacientiem bija arī objektīvas krusta kaula un zarnkaula locītavu vai mugurkaula iekaisuma pazīmes MRI vai paaugstināts hs-CRP līmenis. Pacienti, kuri atklātajā periodā sasniedza stabilu, vismaz 12 nedēļas ilgu remisiju (N=305) (ASDAS 16., 20., 24. un 28. nedēļā: $< 1,3$), tika randomizēti, lai dubultmaskētajā, ar placebo kontrolētajā periodā vēl 40 nedēļas saņemtu vai nu turpmāku ārstēšanu ar adalimumabu 40 mg katru otro nedēļu (N=152), vai ar placebo (N=153) (pētījums kopā ilga 68 nedēļas). Pacienti, kuriem dubultmaskētā perioda laikā radās slimības uzliesmojums, varēja saņemt adalimumabu 40 mg glābējterapiju katru otro nedēļu vismaz 12 nedēļas.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija to pacientu procentuālais daudzums, kuriem līdz pētījuma 68. nedēļai nebija slimības uzliesmojuma. Uzliesmojums tika definēts kā ASDAS $> 2,1$ divās secīgās vizītēs ar četru nedēļu starplaiku. To pacientu īpatsvars, kuriem dubultmaskētā perioda laikā nebija slimības uzliesmojuma, adalimumaba grupā bija lielāks nekā placebo lietotājiem (70,4%, salīdzinot ar 47,1%; $p<0,001$) (1. attēls).

1. attēls. Kaplan-Meier līknes, kas apkopo laiku līdz uzliesmojumam



**pētījums nr-axSpA II
LAIKS (NEDĒĻAS)**

ĀrstēšanaPlacebo — Adalimumabs Δ cenzēts

Piezīme: P = Placebo (riska personu skaits (ar uzliesmojumu)); A = adalimumabs (risku personu skaits (ar uzliesmojumu)).

Pārtrauktās ārstēšanas grupā uzliesmojums radās 68 pacientiem, no kuriem 65 pabeidza 12 nedēļas ilgu adalimumaba glābējterapijas kursu, un 37 (56,9%) no viņiem 12 nedēļas pēc atklātās ārstēšanas atsākšanas bija atjaunojusies remisija (ASDAS < 1,3).

Laikā līdz 68. nedēļai, pacientiem, kuri saņēma nepārtrauktu ārstēšanu ar Kromeja, novēroja statistiski nozīmīgi lielāku aktīva nr-axSpA pazīmju un simptomu mazināšanos, salīdzinot ar pacientiem, kuru ārstēšana pētījuma dubultmaskētajā periodā tika pārtraukta (15. tabula).

15. tabula. Iedarbīguma atbildes reakcija ar placebo kontrolētajā periodā pētījumā nr-axSpA II

Dubultmaskētais periods	Placebo N=153	Adalimumabs N=152
Atbildes reakcija 68. nedēļā		
ASAS ^{a,b} 20	47,9%	70,4%***
ASAS ^{a,b} 40	45,8%	65,8%***
ASAS ^a daļēja remisija	26,8%	42,1%**
ASDAS ^c neaktīva slimība	33,3%	57,2%***
Daļējs slimības uzliesmojums ^d	64,1%	40,8%***

^a Starptautiskās spondiloartrīta biedrības kritēriju vērtējums.

^b Sākmstāvoklis ir definēts kā sākmstāvoklis atklātajā pētījumā, kad pacientu slimība bija aktīva.

^c Ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes skala.

^d Daļējs slimības uzliesmojums ir definēts kā ASDAS > 1,3, bet < 2,1 divās secīgās vizītēs.

***, ** Statistiski nozīmīga vērtība attiecīgi p < 0,001 un < 0,01, visos adalimumaba un placebo salīdzinājumos.

Psoriātiskais artrīts

Divos placebo kontrolētos pētījumos - PsA pētījumā I un II - adalimumabs pa 40 mg katru otro nedēļu tika pētīts pacientiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu psoriātisko artrītu. PsA pētījumā I, kas ilga 24 nedēļas, tika ārstēti 313 biežuģuģi pacienti, kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija uz ārstēšanu ar nesteroidajiem pretiekaisuma līdzekļiem, un aptuveni 50% no viņiem lietoja metotreksātu. PsA pētījumā II, kas ilga 12 nedēļas, tika ārstēti 100 pacienti, kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija uz SMPLR terapiju. Pēc abu pētījumu pabeigšanas 383 pacienti tika iesaistīti atklātā pētījuma pagarinājumā, kurā 40 mg adalimumaba tika ievadīti katru otro nedēļu.

Nelielā pētītā pacientu skaita dēļ nav pietiekamas pieredzes par Kromeja efektivitāti pacientiem ar ankilozējoģajam spondilītam līdzīgu psoriātisko artropātiju.

16. tabula. ACR atbildes reakcija ar placebo kontrolētos psoriātiskā artrīta pētījumos (procentuālais pacientu īpatsvars)

	PsA pētījums I		PsA pētījums II	
Atbildes reakcija	Placebo N = 162	Adalimumabs N = 151	Placebo N = 49	Adalimumabs N = 51
ACR 20				
12. nedēļa	14%	58%***	16%	39%*
24. nedēļa	15%	57%***	N/A	N/A
ACR 50				
12 nedēļa	4%	36%***	2%	25%***

24. nedēļa	6%	39%***	N/A	N/A
ACR 70				
12. nedēļa	1%	20%***	0%	14%*
24. nedēļa	1%	23%***	N/A	N/A

*** $p < 0,001$ visiem adalimumaba un placebo salīdzinājumiem

* $p < 0,05$ visiem adalimumaba un placebo salīdzinājumiem

N/A nav piemērojams

ACR atbildes reakcija PsA pētījumā I gan ar vienlaicīgu metotreksāta terapiju, gan bez tās bija līdzīga.

ACR atbildes reakcija atvērta pētījuma pagarinājumā saglabājās līdz 136 nedēļām.

Psoriātiskā artrīta pētījumā tika vērtētas radiogrāfiskās izmaiņas. Roku, plaukstu locītavu un pēdu radiogrāfiskie attēli tika iegūti sākumā un 24. nedēļā dubultmaskētā perioda laikā, kad pacienti lietoja adalimumabu vai placebo, un 48. nedēļā, kad visi pacienti atklāti saņēma adalimumabu. Tika izmantota modificēta Kopējā Sharp skala (mTSS - *modified Total Sharp Score*), kurā iekļautas distālās starpfalangu locītavas (t. i., nav identiska TSS, ko izmanto reimatoīdā artrīta gadījumā).

Ārstēšana ar adalimumabu, salīdzinot ar ārstēšanu ar placebo, mazināja perifēro locītavu bojājumu progresēšanu, kas izteikts kā mTSS (vidējā + SN) pārmaiņas $0,8 + 2,5$ placebo grupā (24. nedēļā), salīdzinot ar $0,0 + 1,9$ ($p < 0,001$) adalimumaba grupā (48. nedēļā).

84% ar adalimumaba ārstētiem subjektiem, kuriem radiogrāfiski nekonstatēja progresēšanu, no terapijas uzsākšanas līdz 48. nedēļai ($n=102$), neuzrādīja radiogrāfisku progresiju arī 144. terapijas nedēļā.

Ar adalimumaba ārstētiem pacientiem konstatēja statistiski ticamu fiziskās funkcijas uzlabošanos no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai, salīdzinot ar placebo vērtējot pēc HAQ un Saīsinātas formas veselības novērtējuma (SF 36). Fiziskās funkcijas uzlabošana saglabājās atklātā pētījuma pagarinājumā līdz 136 nedēļām.

Psoriāze

Adalimumaba lietošanas drošums un efektivitāte tika pētīta pieaugušiem pacientiem ar hronisku perēkļaino psoriāzi ($> 10\%$ BSA iesaiste un Psoriāzes laukuma un smaguma pakāpes indekss (*Psoriasis Area and Severity Index* - PASI) > 12 vai > 10), kuri randomizētos, dubultmaskētos pētījumos bija kandidāti sistēmiskai terapijai vai fototerapijai. 73% Psoriāzes pētījumos I un II iekļauto pacientu iepriekš bija saņēmuši sistēmisku terapiju vai fototerapiju. Adalimumaba lietošanas drošums un efektivitāte tika pētīta arī pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu hronisku perēkļaino psoriāzi un vienlaicīgu plaukstu un/vai pēdu psoriāzi, kuri randomizētos, dubultmaskētos pētījumos bija kandidāti sistēmiskai terapijai (Psoriāzes pētījums III).

Psoriāzes pētījumā I (REVEAL) tika vērtēti 1212 pacienti trijos ārstēšanas periodos. A periodā pacienti saņēma placebo vai adalimumabu 80 mg sākotnējā devā, pēc tam katru otro nedēļu pa 40 mg, sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas. Pēc 16 ārstēšanas nedēļām pacienti, kuri sasniedza vismaz PASI 75 atbildes reakcijas (PASI punktu skaita uzlabošanās par vismaz 75% salīdzinājumā ar sākotnējo), sāka B periodu un atklāti saņēma 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu. Pacienti, kuriem saglabājās $> \text{PASI } 75$ atbildes reakcijas 33. nedēļā un sākotnēji bija nejaušināti iedalīti aktīvajai terapijai A periodā, tika atkārtoti randomizēti C periodā 40 mg adalimumaba saņemšanai katru otro nedēļu vai placebo vēl papildus 19 nedēļas. Visās ārstēšanas grupās vidējais sākotnējais PASI punktu skaits bija 18,9 un sākotnējais Ārsta vispārējā novērtējuma (ĀVN) punktu skaits bija no "mērena" (53% iekļauto subjektu) līdz "smagam" (41%) un "ļoti smagam" (6%).

Psoriāzes pētījums II (CHAMPION) 271 pacientam salīdzināja adalimumaba lietošanas efektivitāti un drošumu salīdzinājumā ar metotreksātu un placebo. Pacienti saņēma placebo, sākotnējo MTX 7,5 mg un pēc tam līdz 12. nedēļai devu palielināja līdz maksimālajai devai 25 mg, vai sākotnējo 80 mg adalimumaba devu un pēc tam katru otro nedēļu pa 40 mg (sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas

ievadīšanas) 16 nedēļas. Nav pieejami dati, kas salīdzinātu adalimumaba un MTX pēc 16. terapijas nedēļas. Pacientiem, kuri saņēma MTX un sasniedza >PASI 50 atbildes reakciju 8. un/vai 12. nedēļā, deva vairāk netika palielināta. Visās ārstēšanas grupās vidējais sākotnējais PASI punktu skaits bija 19,7 un sākotnējais ĀVN punktu skaits variēja no "viegla" (<1%) līdz "mērenam" (48%), "smagam" (46%) un "ļoti smagam" (6%).

Pacienti, kuri piedalījās visos 2. un 3. fāzes psoriāzes pētījumos bija tiesīgi iekļauties atklātā pētījuma pagarinājumā, kurā adalimumabs tika nozīmēts papildus vismaz 108 nedēļas.

Psoriāzes pētījumos I un II primārais mērķa kritērijs bija pacientu procentuālais īpatsvars, kuri sasniedza PASI 75 atbildes reakciju no sākotnējā brīža līdz 16. nedēļai (skatīt 17. un 18. tabulu).

17. tabula. Ps pētījuma I (REVEAL) efektivitātes rezultāti 16. nedēļā

	Placebo N = 398 n (%)	Adalimumabs 40 mg kon N = 814 n (%)
>PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
ĀVN: tīrais/minimālais	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a Procentuālais pacientu īpatsvars, kuri sasniedza PASI 75 atbildes reakciju. tika aprēķināts kā pēc centra pielāgotais skaits.

^b p < 0,001, adalimumaba, salīdzinot ar placebo.

18. tabula. Ps pētījuma II (CHAMPION) efektivitātes rezultāti 16. nedēļā

	Placebo N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	Adalimumabs 40 mg kon N = 108 n (%)
>PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c d}
ĀVN: tīrais/minimālais	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a b}

^a p < 0,001 adalimumabs, salīdzinot ar placebo.

^b p < 0,001 adalimumabs, salīdzinot ar metotreksātu.

^c p < 0,01 adalimumabs, salīdzinot ar placebo.

^d p < 0,05 adalimumabs, salīdzinot ar metotreksātu.

Psoriāzes pētījumā I 28% pacientu, kuriem bija atbildes reakcija PASI 75 un kuri 33. nedēļā tika atkārtoti randomizēti saņemt placebo, salīdzinot ar 5%, kuri turpināja lietot adalimumabu, p<0,001, bija "adekvātas atbildes reakcijas zudums" (PASI punktu skaits pēc 33. nedēļas un vēlāk vai pirms 52. nedēļas, kura rezultātā bija <PASI 50 atbildes reakcija salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli ar minimālu PASI punktu skaita palielināšanos par 6 punktiem salīdzinājumā ar 33. nedēļu). No pacientiem, kuriem nebija adekvātas atbildes reakcijas pēc atkārtotās randomizācijas placebo saņemšanai un kuri tad tika iekļauti atklātajā pētījuma pagarinājumā, 38% (25/66) un 55% (36/66) atguva PASI 75 atbildes reakciju pēc attiecīgi 12 un 24 atkārtotas ārstēšanas nedēļām.

Kopā 233 pacienti, kuriem 16. nedēļā un 33. nedēļā bija atbildes reakcija PASI 75, 52 nedēļas turpināja saņemt adalimumaba terapiju psoriāzes pētījumā I un turpināja saņemt adalimumabu atvērta pētījuma pagarinājumā. Šiem pacientiem, pēc papildus 108 nedēļu atvērta tipa terapijas (kopumā 160 nedēļas), PASI 75 un ĀVN skaidrās vai minimālās atbildes reakcijas biežums bija, attiecīgi 74,7% un 59,0%. Analīzē, kurā visi pacienti, kuri izstājās no pētījuma blakusparādību vai efektivitātes trūkuma dēļ, vai, kuriem pieauga devas, tika uzskatīti par tādiem, kuriem nav atbildes reakcijas; šiem pacientiem, pēc papildus 108 nedēļu atklātas terapijas (kopumā 160 nedēļas), PASI 75 un ĀVN skaidrās vai minimālās atbildes reakcijas biežums bija, attiecīgi 69,6% un 55,7%.

Atvērtā pētījuma pagarinājumos, pārtraucot lietošanu, un atkārtotas ārstēšanas izvērtēšanā kopumā piedalījās 347 stabilas atbildes reakcijas respondenti. Atcelšanas perioda laikā psoriāzes simptomi atkārtojās, ar vidējo laiku līdz recidīvam („vidēja” vai sliktāka ĀVN samazināšanās) apmēram 5 mēneši. Atcelšanas perioda laikā neviens no šiem pacientiem nepiedzīvoja rikošeta efektu. Pēc 16 nedēļu atkārtotas terapijas, kopumā 76,5% (218/285) pacientu, kuri reģistrējās atkārtotas terapijas periodam bija „skaidras” vai „minimālas” atbildes reakcija uz ĀVN, neatkarīgi no tā vai viņiem bija vai nebija recidīvs pārtraucot lietošanu (attiecīgi, pacienti, kuriem bija recidīvs vai nebija recidīvs pārtraucot lietošanu 69,1% [123/178] un 88,8% [95/107]). Līdzīgs drošuma profils tika novērots atkārtotas terapijas laikā kā atcelšanas periodā.

Nozīmīga uzlabošanās 16. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli un placebo (pētījums I un II) un MTX (pētījums II), tika pierādīta DDKI (Dermatoloģijas dzīves kvalitātes indeksā). Pētījumā I bija arī nozīmīga fiziskā un mentālā kopīgā SF-36 punktu skaita uzlabošanās salīdzinājumā ar placebo.

Atvērtā pētījuma pagarinājumā pacientiem, kuriem deva tika palielināta no 40 mg katru otro nedēļu līdz 40 mg katru nedēļu PASI atbildes reakcijas dēļ zem 50% (26,4%) (92/349) un 37,8% (132/349) pacientu sasniedza PASI 75 atbildes reakciju atbilstoši 12. un 14. nedēļā.

Psoriāzes pētījumā III (REACH) 72 pacientiem ar vidēji smagu vai smagu hronisku perēkļaino psoriāzi un plaukstu un/vai pēdu psoriāzi tika salīdzināta adalimumaba efektivitāte un drošums ar placebo. Pacienti sākumā saņēma 80 mg adalimumaba devu un pēc tam katru otro nedēļu pa 40 mg (vienu nedēļu pēc sākotnējās devas) vai placebo 16 nedēļas. 16. nedēļā statistiski būtiski lielāka pacientu daļa, kas saņēma adalimumabu, sasniedza ĀVN atbildes reakciju „tīra” vai „gandrīz tīra” uz rokām un/vai pēdām salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo (30,6%, salīdzinot ar 4,3%, attiecīgi [$P = 0,014$]).

Psoriāzes pētījumā IV tika salīdzināta adalimumaba efektivitāte un drošums ar placebo 217 pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu nagu psoriāzi. Pacienti saņēma 80 mg adalimumaba sākuma devu un pēc tam 40 mg katru otro nedēļu (sākot vienu nedēļu pēc sākuma devas) vai placebo 26 nedēļas. Pēc tam sekoja nemaskēta ārstēšana ar adalimumabu vēl 26 nedēļas. Nagu psoriāzes novērtējums ietvēra Modificētu nagu psoriāzes smaguma pakāpes indeksu (*Modified Nail Psoriasis Severity Index*; mNAPSI), Arsta vispārējo roku nagu psoriāzes novērtējumu (*Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis*; PGA-F) un Nagu psoriāzes smaguma pakāpes indeksu (*Nail Psoriasis Severity Index*; NAPSI) (skatīt 19. tabulu). Adalimumaba lietošana uzlaboja stāvokli pacientiem ar nagu psoriāzi un dažādas pakāpes ādas bojājumiem ($BSA > 10\%$ (60% pacientu) un $BSA < 10\%$ un $> 5\%$ (40% pacientu)).

19. tabula. Ps pētījuma IV efektivitātes rezultāti 16., 26. un 52. nedēļā

Mērķa kritērijs	16. nedēļa		26. nedēļa		52. nedēļa
	Ar placebo kontrolgrupu		Ar placebo kontrolgrupu		Nemaskēts
	Placebo N=108	Adalimumabs 40 mg katru 2. ned. N=109	Placebo N=108	Adalimumabs 40 mg katru 2. ned. N=109	Adalimumabs 40 mg katru 2. ned. N=80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F tīrais/minimālais un >2. pakāpes uzlabošanās (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Procentuālā kopējā roku nagu NAPSI pārmaiņa (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a $p < 0.001$, adalimumab vs. placebo

Ar adalimumabu ārstētiem pacientiem 26. nedēļā konstatēta statistiski nozīmīga DLQI uzlabošanās, salīdzinot ar placebo.

Pereklainā psoriāze bērniem

Adalimumabs efektivitāte tika vērtēta randomizētā, dubultklā, kontrolētā pētījumā ar 114 pediatriiskajiem pacientiem no 4 gadu vecuma ar smagu hronisku perēklainu psoriāzi (kā noteikts ĀVN, > 4 vai > 20% BSA iesaiste vai > 10% BSA iesaiste ar ļoti lieliem bojājumiem vai PASI > 20 vai > 10 ar attiecīgu klīnisku sejas, ģenitālo vai plaukstu/pēdu iesaisti), kas netika atbilstoši kontrolēti ar sistēmisko terapiju un helioterapiju vai fototerapiju.

Pacienti saņēma adalimumabu 0,8 mg/kg katru otro nedēļu (līdz 40 mg), 0,4 mg/kg katru otro nedēļu (līdz 20 mg) vai metotreksātu 0,1 - 0,4 mg/kg katru nedēļu (līdz 25 mg). 16. nedēļā vairāk pacientiem, kas bija nejaušināti iedalīti adalimumaba 0,8 mg/kg lietošanai, bija pozitīva efektivitātes atbildes reakcija (piemēram, PASI 75), nekā tiem, kas tika nejaušināti iedalīti 0,4 mg/kg lietošanai reizi divas nedēļās vai MTX lietošanai.

20. tabula. Perēklainās psoriāzes bērniem efektivitātes rezultāti 16. nedēļā

	MTX ^a N = 37	Adalimumabs 0,8 mg/kg katru 2. nedēļu N = 38
PASI 75 ^b	12 (32,4%)	22 (57,9%)
ĀVN: tīrais/minimālais ^c	15 (40,5%)	23 (60,5%)

^a MTX = metotreksāts.

^b P = 0,027, adalimumabs 0,8 mg/kg, salīdzinot ar MTX.

^c P = 0,083, adalimumabs 0,8 mg/kg, salīdzinot ar MTX.

Pacientiem, kas sasniedza PASI 75 un ĀVN skaidrās vai minimālās atbildes reakcijas, tika pārtraukta ārstēšana līdz 36 nedēļām un tika novērots slimības kontroles trūkums (t.i., ĀVN pasliktināšanās vismaz par 2 vienībām). Šādiem pacientiem tika dots adalimumabs 0,8 mg/kg katru otro nedēļu vēl 16 nedēļas un novērotie atbildes reakciju rādītāji bija vienādi ar iepriekšējo dubultaklo periodu: PASI 75 atbildes reakcija 78,9% gadījumu (15 no 19 subjektiem) un ĀVN skaidrā vai minimālā atbildes reakcija 52,6% gadījumu (10 no 19 subjektiem).

Pētījuma atvērta daļā PASI 75 un ĀVN skaidrās vai minimālās atbildes reakcijas tika saglabātas vēl papildu 52 nedēļas bez jauniem drošuma atklājumiem.

Krona slimība

Adalimumaba lietošanas drošums un efektivitāte randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos tika vērtēta vairāk nekā 1500 pacientiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu Krona slimību (Krona slimības aktivitātes indekss (CDAI) > 220 un < 450). Bija atļauta vienlaicīga stabila aminosalicilātu, kortikosteroīdu un/vai imūnmodulējošo līdzekļu devu lietošana, un 80% pacientu turpināja saņemt vismaz vienu no šiem līdzekļiem.

Klīniskās remisijas indukcija (definēta kā CDAI < 150) tika vērtēta divos pētījumos - CD pētījumā I (CLASSIC I) un CD pētījumā II (GAIN). CD pētījumā I, 299 TNF antagonistus iepriekš nelietojuši pacienti tika nejaušināti iedalīti vienā no četrām terapijas grupām: placebo 0. un 2. nedēļā, 160 mg adalimumaba 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā, 80 mg 0. nedēļā un 40 mg 2. nedēļā, 40 mg 0. nedēļā un 20 mg 2. nedēļā. CD pētījumā II 325 pacienti, kuriem bija izzudusi atbildes reakcija vai kuriem bija infliksimaba nepanesamība, tika nejaušināti iedalīti saņemt vai nu 160 mg adalimumaba 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā, vai placebo 0. un 2. nedēļā. Pacienti bez primāras atbildes reakcijas tika izslēgti no pētījumiem, tāpēc šie pacienti netika turpmāk novērtēti.

Klīniskās remisijas saglabāšanās tika vērtēta CD pētījumā III (CHARM). CD pētījumā III 854 pacienti atklāti saņēma 80 mg 0. nedēļā un 40 mg 2. nedēļā. 4. nedēļā pacienti tika nejaušināti iedalīti saņemt 40 mg katru otro nedēļu, 40 mg katru nedēļu vai placebo, un kopējais pētījuma ilgums bija 56 nedēļas. Pacienti ar klīnisku atbildes reakciju (CDAI samazināšanās $\geq$ 70) 4. nedēļā tika stratificēti un analizēti

atsevišķi no tiem, kuriem 4. nedēļā nebija atbildes reakcijas. Pakāpeniska kortikosteroīdu lietošanas pārtraukšana tika atļauta pēc 8. nedēļas.

CD pētījuma I un CD pētījuma II remisijas indukcija un atbildes reakcijas raksturlielumi parādīti 23. tabulā.

21. tabula. Klīniskas remisijas indukcija un atbildes reakcija (pacientu procentuālais īpatsvars)

	CD pētījums I: Infliksimabu iepriekš nesaņēmuši pacienti			CD pētījums II: Infliksimabu iepriekš saņēmuši pacienti	
	Placebo N = 74	Adalimumabs 80/40 mg N = 75	Adalimumabs 160/80 mg N = 76	Placebo N = 166	Adalimumabs 160/80 mg N = 159
4. nedēļa					
Klīniska remisija	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klīniska atbildes reakcija (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Visas p vērtības attiecas uz sapārotiem procentuālā īpatsvara salīdzinājumiem adalimumabam ar placebo

*p < 0,001

**p < 0,01

Lietojot 160/80 mg un 80/40 mg indukcijas shēmas, 8. nedēļā tika novēroti līdzīgi remisijas raksturlielumi, blakusparādības biežāk tika konstatētas 160/80 mg grupā.

CD pētījumā III 4. nedēļā 58% (499/854) pacientu bija klīniska atbildes reakcija un viņi tika novērtēti primārajā analizē. No tiem, kuriem 4. nedēļā bija klīniska atbildes reakcija, 48% iepriekš bija saņēmuši citu TNF-antagonistu. Remisijas saglabāšanās un atbildes reakcijas raksturlielumi parādīti 22. tabulā. Klīniskās remisijas rezultāti saglabājās relatīvi nemainīgi neatkarīgi no iepriekšējās ārstēšanas ar TNF-antagonistu.

Ar adalimumabu ārstētiem salīdzinājumā ar placebo 56. nedēļā tika statistiski ticami samazināts ar slimību saistītu hospitalizāciju un ķirurģiskās iejaukšanās biežums.

22. tabula. Klīniskās remisijas saglabāšanās un atbildes reakcija (pacientu procentuālais īpatsvars)

	Placebo	40 mg adalimumaba katru otro nedēļu	40 mg adalimumaba katru nedēļu
26. nedēļa	N = 170	N = 172	N = 157
Klīniska remisija	17%	40%*	47%*
Klīniska atbildes reakcija (CR-100)	27%	52%*	52%*
Pacienti ar bezsteroīdu remisiju > = 90 dienas ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
56. nedēļa	N = 170	N = 172	N = 157
Klīniska remisija	12%	36%*	41%*
Klīniska atbildes reakcija (CR-100)	17%	41%*	48%*
Pacienti ar bezsteroīdu remisiju > = 90 dienas ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* p < 0,001 adalimumabs, salīdzinot ar placebo sapārotiem attiecības salīdzinājumiem.

** p < 0,02 adalimumabs, salīdzinot ar placebo sapārotiem attiecības salīdzinājumiem.

^a No tiem, kuri sākotnēji saņēma kortikosteroīdus.

No pacientiem, kuriem 4. nedēļā nebija atbildes reakcijas, 43% adalimumaba balstterapiju saņēmušo pacientu bija atbildes reakcija līdz 12. nedēļai, salīdzinot ar 30% pacientu, kuri saņēma placebo balstterapiju. Šie rezultāti liecina, ka daži pacienti, kuriem līdz 4. nedēļai nav bijis atbildes reakcijas, var būt noderīga balstterapija līdz 12. nedēļai. Terapijas turpināšana pēc 12. nedēļas neizraisīja nozīmīgi vairāk atbildes reakciju (skatīt 4.2. apakšpunktu).

117/276 pacienti no CD pētījuma I un 272/777 pacienti no CD pētījuma II un III tika novēroti vismaz 3 gadus atklātā adalimumaba terapijas pētījumā. Attiecīgi, 88 un 189 pacienti, turpināja būt klīniskā remisijā. Klīniskā atbildes reakcija (CR-100) tika saglabāta, attiecīgi, 102 un 233 pacientiem.

Dzīves kvalitāte

CD pētījumā I un CD pētījumā II 4. nedēļā pacientiem, kuri tika nejaušināti iedalīti saņemt adalimumabu 80/40 mg un 160/80 mg, tika sasniegta statistiski ticama slimībai specifiskā iekaisīgās zarnu slimības aptaujas (IBDQ) kopējā punktu skaita uzlabošanās salīdzinājumā ar placebo, kā arī tā tika novērota 26. un 56. nedēļā CD pētījumā III adalimumaba terapijas grupās, salīdzinot ar placebo grupu.

Krona slimība bērniem

Adalimumabs tika vērtēts daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā klīniskā pētījumā, kas bija plānots, lai vērtētu indukcijas un balstterapijas efektivitāti un drošumu, lietojot devas atkarībā no ķermeņa masas (< 40 kg vai > 40 kg) 192 pediatriem pacientiem 6 - 17 (ieskaitot) gadu vecumā ar vidēji smagu vai smagu Krona slimību (KS), definētu kā Pediatriiskā Krona slimības aktivitātes indeksa (PKSAI) punktu skaits > 30. Pētāmajām personām bija jābūt neveiksmīgai KS konvencionālajai terapijai (arī ar kortikosteroīdu un/vai imūnmodulatoru). Pētāmajām personām varēja arī iepriekš būt izzdusi atbildes reakcija uz infliksimabu vai tā nepanesamība.

Visas pētāmās personas saņēma atklātu indukcijas terapiju devā, kas bija atkarīga no ķermeņa masas pētījuma sākumā: 160 mg 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā pētāmajām personām ar ķermeņa masu > 40 kg un attiecīgi 80 mg un 40 mg pētāmajām personām ar ķermeņa masu < 40 kg.

Ceturtajā nedēļā pētāmās personas tika randomizētas attiecībā 1 : 1 atkarībā no ķermeņa masas saņemt vai nu mazas devas vai standarta devas balstterapijas shēmu, kā parādīts 23. tabulā.

23. tabula. Balstterapijas shēma

Pacienta ķermeņa masa	Maza deva	Standarta deva
< 40 kg	10 mg kon	20 mg kon
> 40 kg	20 mg kon	40 mg kon

Efektivitātes rezultāti

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija klīniska remisija 26. nedēļā, kas definēta kā PKSAI punktu skaits < 10.

Klīniskas remisijas un klīniskas atbildes reakcijas (definētas kā PKSAI punktu skaita samazinājums par vismaz 15 punktiem, salīdzinot ar sākumstāvokli) biežums parādīts 24. tabulā. Kortikosteroīdu vai imūnmodulatoru lietošanas pārtraukšanas biežums parādīts 25. tabulā.

24. tabula Pediatrikais KS pētījums PKSAI klīniskā remisija un atbildes reakcija

	Standarta deva 40/20 mg reizi 2 ned. N = 93	Maza deva 20/10 mg reizi 2 ned. N = 95	p vērtība*
--	---	--	------------

26. nedēļa			
Klīniska remisija	38.7%	28.4%	0.075
Klīniska atbildes reakcija	59.1%	48.4%	0.073
52. nedēļa			
Klīniska remisija	33.3%	23.2%	0.100
Klīniska atbildes reakcija	41.9%	28.4%	0.038

* salīdzināta p vērtība standarta devai pret mazu devu.

25. tabula Pediatrikais KS pētījums kortikosteroīdu vai imūnomodulatoru lietošanas pārtraukšana un fistulas remisija

	Standarta deva 40/20 mg reizi 2 ned.	Maza deva 20/10 mg reizi 2 ned.	p vērtība¹
Pārtraukta kortikosteroīdu lietošana	N= 33	N=38	
26. nedēļa	84.8%	65.8%	0.066
52. nedēļa	69.7%	60.5%	0.420
Pārtraukta imūnomodulatoru lietošana²	N=60	N=57	
52. nedēļa	30.0%	29.8%	0.983
Fistulas remisija³	N=15	N=21	
26. nedēļa	46.7%	38.1%	0.608
52. nedēļa	40.0%	23.8%	0.303

* salīdzināta p vērtība standarta devai pret mazu devu.

² Ārstēšanu ar imūnsupresantu varēja pārtraukt 26.nedēļā vai vēlāk pēc pētnieka ieskaitiem, ja pētāmā persona bija sasniegusi klīniskās atbildes reakcijas kritēriju

³ Definēta kā visu fistulu slēgšanās, kas bija sulojušas sākumā, vismaz divās secīgās vizītēs vēlāk.

Abās ārstēšanas grupās līdz 26. un 52. nedēļai novēroja statistiski nozīmīgu ķermeņa masas indeksa un augšanas ātruma palielinājumu (uzlabošanās), salīdzinot ar sākumstāvokli.

Abās ārstēšanas grupās novēroja arī statistiski un klīniski nozīmīgu dzīves kvalitātes raksturlielumu (arī IMPACT III) uzlabošanos, salīdzinot ar sākumstāvokli.

Viens simts pacientu (n = 100), kuri bija piedalījušies pētījumā par Krona slimības ārstēšanu bērniem, turpināja piedalīties ilgstošā nemaskētā pētījuma pagarinājumā. Pēc piecus gadus ilgas adalimumaba terapijas 74,0% pacientu, jeb 37 no 50 pētījumā palikušajiem pacientiem turpinājās klīniska remisija, un 92,0% pacientu, jeb 46 no 50 pacientiem, vērtējot pēc bērnu Krona slimības aktivitātes indeksa (BKSAI), turpinājās klīniska atbildes reakcija.

Čūlainais kolīts

Adalimumaba vairāku devu drošums un efektivitāte tika novērtēta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (Meijo indekss 6 līdz 12; endoskopsijas apakšrezultāts no 2 līdz 3), kurā piedalījās pieauguši pacienti ar mērenu līdz smagu čūlaino kolītu.

UC-I pētījumā 390 TNF-antagonistus iepriekš nelietojuši pacienti tika randomizēti, lai saņemtu placebo 0. un 2. nedēļā, 160 mg adalimumaba 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā, vai 80 mg adalimumaba 0. nedēļā un 40 mg 2. nedēļā. Pēc 2. nedēļas abu grupu pacienti saņēma 40 mg katru otro nedēļu. Klīniskā remisija (definēta kā Meijo indekss < 2 apakšrezultāts > 1) tika vērtēta 8. nedēļā.

UC-II pētījumā 248 pacienti saņēma 160 mg adalimumaba 0. nedēļā, 80 mg 2. nedēļā un pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, un 246 pacienti saņēma placebo. Klīniskie rezultāti remisijas indukcijai tika vērtēti 8. nedēļā un remisijas saglabāšanās tika vērtēta 52. nedēļā.

Pacienti, kuri inducēti ar 160/80 mg adalimumaba, klīnisku remisiju sasniedza 8. nedēļā, salīdzinot ar placebo statistiski nozīmīgi lielākos procentos UC-I pētījumā (18%, salīdzinot ar 9%, attiecīgi,

p=0,031) un UC-II pētījumā (17%, salīdzinot ar 9% attiecīgi, p=0,019). UC-II pētījumā, starp tiem, kuri ārstēti ar adalimumabu 8. nedēļā bija remisijā, 52. nedēļā remisijā bija 21/41 (51%).

Rezultāti no vispārējās UC-II pētījuma populācijas parādīti 26. tabulā.

26. tabula. Klīniska atbilde, remisija un gļotādas atveseļošanas UC-II pētījuma (pacientu procentuālais īpatsvars)

	Placebo	Adalimumabs 40 mg katru otro nedēļu
52. nedēļa	N = 246	N = 248
Klīniskā atbilde	18%	30%*
Klīniska remisija	9%	17%*
Gļotādas atveseļošanās	15%	25%*
Remisija bez steroīdiem > 90 dienas ^a	6% (N = 140)	13%* (N = 150)
8. nedēļa un 52. nedēļa		
Ilgstoša klīniskā atbilde	12%	24%**
Ilgstoša klīniska remisija	4%	8%*
Ilgstoša gļotādas atveseļošanās	11%	19%*

Klīniskā remisija ir Meijo indekss < 2 bez apakšrezultāta > 1.

Klīniskā atbilde ir sākotnējā Meijo indeksa samazinājums > 3 punktiem un > 30%, rektālās asiņošanas apakšrezultāta [RBS] samazinājums > 1 vai absolūtais RBS ir 0 vai 1.

* p < 0,05 adalimumabam, salīdzinot ar placebo sapārotiem attiecības salīdzinājumiem.

** p < 0,001 adalimumabam, salīdzinot ar placebo sapārotiem attiecības salīdzinājumiem.

^a No tiem, kuri saņēma kortikosteroīdus sākotnēji.

No tiem pacientiem, kuriem bija atbildes reakcija 8. nedēļā, 47% bija atbildes reakcija, 29% bija remisija, 41% bija gļotādas atveseļošanās un 52. nedēļā 20% bija remisijā bez steroīdiem > 90 dienas.

Aptuveni 40% no UC-II pētījuma pacientiem pirms tam bija neveiksmīga anti-TNF terapija ar infliksimabu. Adalimumaba iedarbība šiem pacientiem bija samazināta salīdzinot ar anti-TNF iepriekš nelietojušiem pacientiem. Starp šiem pacientiem, kuriem bija neveiksmīga iepriekšējā anti-TNF terapija, 52. nedēļā remisija sasniedza 3% no placebo un 10% ar adalimumabu ārstētie.

Pacienti no pētījumiem UC-I un UC-II bija iespēja iesaistīties atklātā ilgtermiņa pētījuma pagarinājumā (UC II). Ņemot vērā daļēju Meijo indeksu, pēc 3 gadu adalimumaba terapijas, 75% (301/402) joprojām bija klīniska remisija.

Hospitalizāciju skaits

Pētījumu UC-I un UC-II 52 nedēļu laikā ar adalimumabu ārstētai grupai tika novērots mazāks visu cēloņu izraisītu hospitalizāciju un ar čūlaino kolītu saistīto hospitalizāciju skaits salīdzinājumā ar placebo grupu. Ar visu cēloņu izraisītu hospitalizāciju skaits adalimumaba terapijas grupā bija 0,18 uz vienu pacientgadu salīdzinājumā ar 0,26 pacientgadiem placebo grupā, un attiecīgi ar čūlaino kolītu saistīto hospitalizāciju skaits bija 0,12 pacientgadi pret 0,22 pacientgadiem.

Dzīves kvalitāte

Pētījumā UC-II adalimumaba terapijas rezultātā uzlabojās iekaisīgas zarnu slimības aptaujas (IBDQ) punktu skaits.

Uveīts

Divos nejaušinātos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos (UV I un II) tika vērtēts adalimumaba drošums un efektivitāte pieaugušiem pacientiem ar neinfekciozu vidusslāņa, mugurējo uveītu un panuveītu, izņemot pacientus ar izolētu priekšējo uveītu. Pacienti saņēma placebo vai adalimumabu 80 mg sākuma devu, pēc tam vienu nedēļu pēc sākuma devas saņemšanas - adalimumabu 40 mg devu katru otro nedēļu. Tika pieļauta viena nebioloģiska imūnsupresīva līdzekļa stabila devu vienlaicīga lietošana.

Pētījumā UV I vērtēja 217 pacientus ar aktīvu uveītu, neraugoties uz terapiju ar kortikosteroīdiem (perorāls prednizons devā 10 - 60 mg/dienā). Iekļaujoties pētījumā, visi pacienti 2 nedēļas saņēma standarta prednizona devu 60 mg/dienā ar sekojošu obligātu pakāpenisku devas samazināšanu un pilnīgu kortikosteroīdu lietošanas pārtraukšanu 15. nedēļā.

Pētījumā UV II vērtēja 226 pacientus ar neaktīvu uveītu, kuriem slimības kontrolei bija nepieciešama pastāvīga pamatterapija ar kortikosteroīdiem (perorāls prednizons devā 10 - 35 mg/dienā) ar sekojošu obligātu pakāpenisku devas samazināšanu un pilnīgu kortikosteroīdu lietošanas pārtraukšanu 19. nedēļā.

Primārais mērķa kritērijs abos pētījumos bija "laiks līdz terapijas neveiksmei". Terapijas neveiksme definēta kā multifaktoriāls iznākums, pamatojoties uz iekaisīgiem horioiretinātiem un/vai tīklenes asinsvadu bojājumiem, priekšējā kambara (PK) šūnu pakāpes, stiklveida ķermeņa apduļķošanās (SKA) pakāpes un vislabāk koriģētā redzes asuma (VKRA).

Klīniskā atbildes reakcija

Abu klīnisko pētījumu rezultāti demonstrēja statistiski nozīmīgu terapijas neveiksmes riska samazināšanos pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo (skatīt 27. tabulu). Abos pētījumos konstatēja agrīnu un stabilu adalimumaba ietekmi attiecībā uz terapijas neveiksmi, salīdzinot ar placebo (skatīt 2. attēlu).

27. tabula. Laiks līdz terapijas neveiksmei pētījumos UV I un UV II

Analīze Terapija	N	Neveiksme N (%)	Mediānas laiks līdz neveiksmei (mēneši)	RA ^a	TI 95% RA ^a	P vērtība ^b
Laiks līdz terapijas neveiksmei 6. nedēļā vai pēc tam pētījumā UV I						
Primārā analīze (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0			
Adalimumabs	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
Laiks līdz terapijas neveiksmei 2. nedēļā vai pēc tam pētījumā UV II						
Primārā analīze (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3			
Adalimumabs	115	45 (39,1)	NN ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

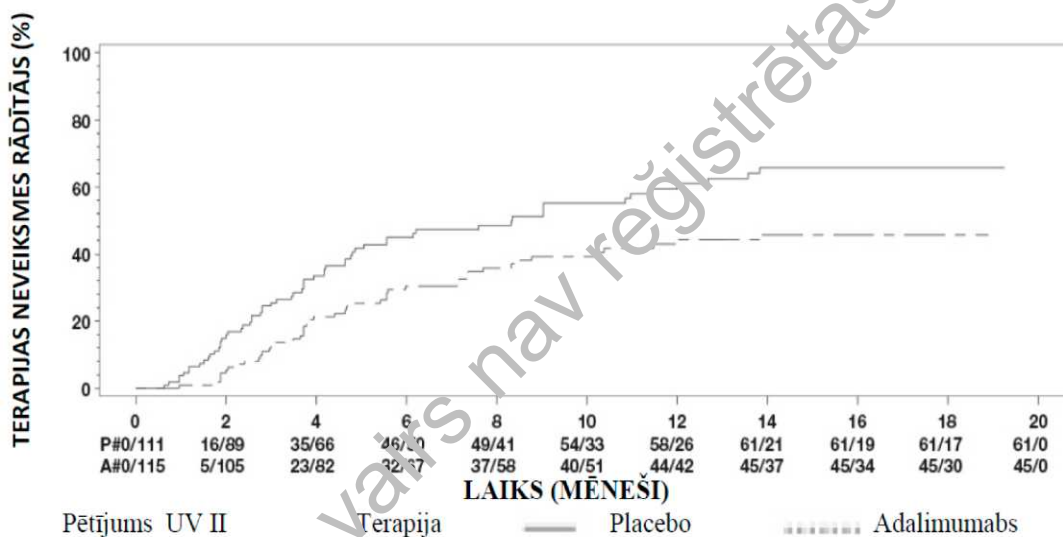
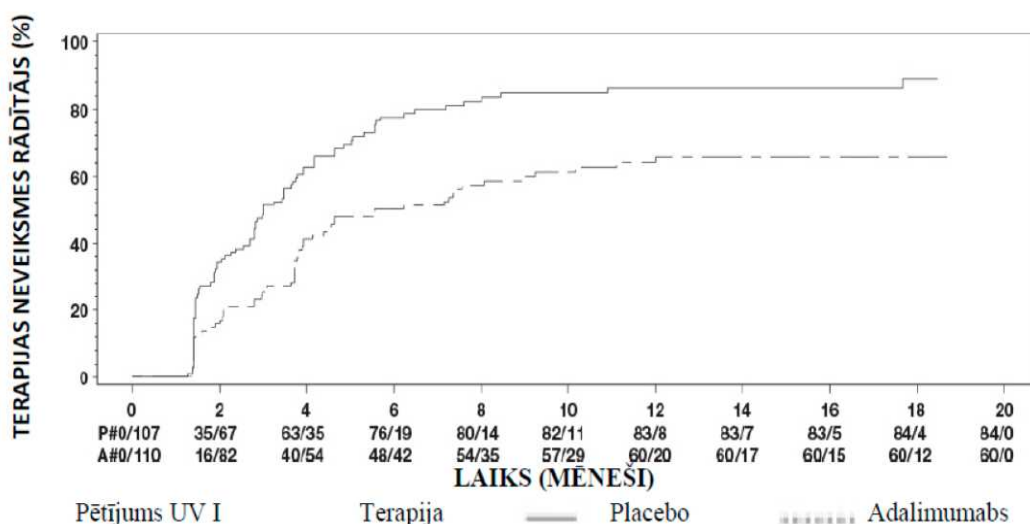
Piezīme: laiks līdz terapijas neveiksmei 6. nedēļā vai pēc tam (pētījums UV I), vai 2. nedēļā vai pēc tam (pētījums UV II), tika uzskaitīts kā notikums. Izslēgšana no pētījuma citu iemeslu dēļ nekā terapijas neveiksme tika cenzēta izslēgšanas laikā.

^a adalimumaba un placebo RA no proporcionālas riska regresijas, kur ārstēšana ir faktors.

^b divpusēja p vērtība no *log rank* testa.

^c NN = nav nosakāms. Notikumu konstatēja mazāk nekā pusei riska personu.

2. attēls. Kaplana-Meijera līkne, kas apkopo laiku līdz terapijas neveiksmei 6. nedēļā vai pēc tam (pētījums UV I), vai 2. nedēļā vai pēc tam (pētījums UV II)



Piezīme: P# = Placebo (notikumu skaits/riska personu skaits); A# = KROMEYA (notikumu skaits/riska personu skaits).

Pētījumā UV I statistiski ticamu atšķirību par labu adalimumabam, salīdzinot ar placebo, novēroja katrai terapijas neveiksmes sastāvdaļai. Pētījumā UV II statistiski ticamu atšķirību novēroja vienīgi redzes asumam, citi sastāvdaļu rādītāji skaitliski bija labāki adalimumaba grupā.

No 417 personām, kas tika iekļautas pētījumu UV I un UV II nekontrolētos ilgstošajos pagarinājumos, 46 personas tika atzītas par nepiemērotām (piemēram, tādēļ, ka šīm personām diabētiskas retinopātijas dēļ vai pēc kataraktas operācijas vai vitrektomijas radās komplikācijas) un izslēgtas no efektivitātes primārās analīzes. No 371 atlikušā pacienta 276 vērtējamie pacienti sasniedza 78 nedēļas ilgu nemaskētu ārstēšanu ar adalimumabu. Saskaņā ar novēroto datu principu, 222 pacientiem (80,4%) bija iestājusies remisija (nebija aktīvu iekaisīgu bojājumu, AC šūnu pakāpe < 0,5+, VH pakāpe < 0,5+), vienlaikus lietojot < 7,5 mg lielas steroīdu dienas devas, un 184 pacientiem (66,7%) bija iestājusies remisija bez steroīdu lietošanas. 78. nedēļā 88,4% acu labākais koriģētais redzes asums (BCVA) bija vai nu uzlabojies vai palicis nemainīgs (pēc pasliktināšanās par < 5 zīmēm). No pacientiem, kas dalību pētījumā pārtrauca pirms 78. nedēļas, ar 11% pacientu tas notika nevēlamo blakusparādību dēļ, un 5% pacientu - nepietiekamas adalimumaba izraisītas atbildes reakcijas dēļ.

Dzīves kvalitāte

Abos pētījumos pacientu ziņotie iznākumi attiecībā uz ar redzi saistītām funkcijām tika mērīti, izmantojot NEI VFQ-25. Vairumā adalimumabu apakšgrupu bija skaitliski labāki rezultāti, taču statistiski ticamas atšķirības novēroja vispārējās redzes, sāpju acīs, redzes tuvumā, psihiskās veselības un kopējā punktu skaita apakšgrupās pētījumā UV I un vispārējās redzes un psihiskās veselības apakšgrupās pētījumā UV II. Ar redzi saistīta ietekme adalimumaba grupā nebija skaitliski pārāka krāsu redzes apakšgrupā pētījumā UV I un krāsu redzes, perifēriskās redzes un redzes tuvumā apakšgrupās pētījumā UV II.

Uveīts bērniem

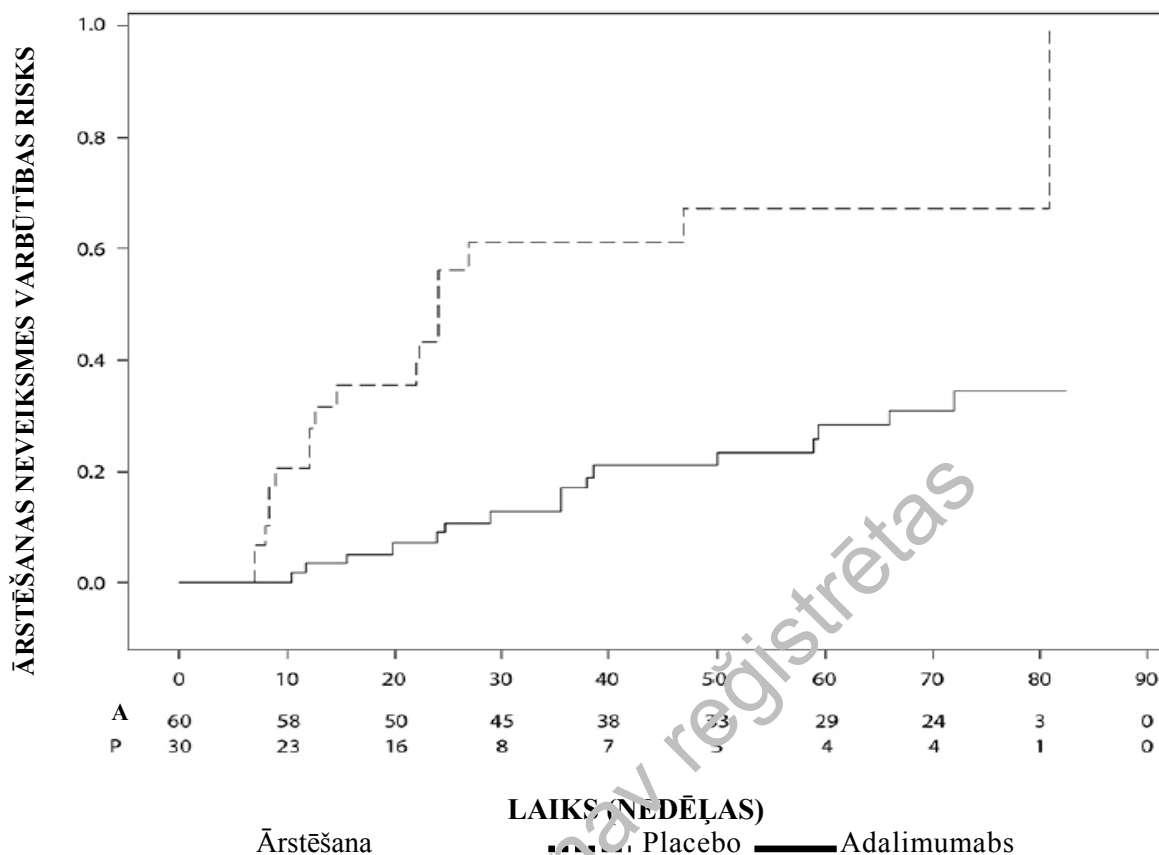
Adalimumaba drošums un efektivitāte ir vērtēta randomizētā dubultmaskētā kontrolētā pētījumā ar 90 pediatriem pacientiem vecumā no 2 līdz 18 gadiem, kuriem bija aktīvs, pret vismaz 12 nedēļas ilgu metotreksāta terapiju refraktārs, ar JIA saistīts neinfekciозs priekšējās kameras uveīts. Pacienti katru otro nedēļu kombinācijā ar sākotnējo metotreksāta devu saņēma placebo vai 20 mg adalimumaba devas (ja viņu ķermeņa masa bija < 30 kg) vai 40 mg adalimumaba devas (ja viņu ķermeņa masa bija > 30 kg).

Primārais vērtēšanas kritērijs bija "laiks līdz ārstēšanas neveiksmei". Ārstēšanas neveiksmi raksturojošie faktori bija acu iekaisuma pastiprināšanās vai ilgstoša stāvokļa neuzlabošanās, stāvokļa daļēja uzlabošanās kopā ar noturīgu acu blakusslimību rašanos vai acu blakusslimību pastiprināšanos, pētījuma laikā neatļautu zāļu vienlaicīga lietošana un ilgstoša ārstēšanas pārtraukšana.

Klīniskā atbildes reakcija

Salīdzinājumā ar placebo adalimumabs nozīmīgi aizkavēja laiku līdz ārstēšanas neveiksmei (skatīt 3. attēlu, saskaņā ar *Log rank* testu p vērtība ir < 0,0001). Laika mediāna līdz ārstēšanas neveiksmei bija 24,1 nedēļa placebo saņēmušajiem pacientiem, bet pacientiem, kas tika ārstēti ar adalimumabu, laika mediāna nebija aprēķināma, jo ārstēšanas neveiksme tika novērota mazāk nekā pusei šo pacientu. Salīdzinājumā ar placebo, adalimumabs būtiski (par 75 %) samazināja ārstēšanas neveiksmes risku, un to pierāda riska attiecība (RA = 0,25 [95% TI: 0,12, 0,49]).

3. attēls. Kaplana-Meijera līkne, kas raksturo laiku līdz ārstēšanas neveiksmei pētījumā par uveītu bērniem



Piezīme. P - placebo (riskam pakļauto pacientu skaits); A - Adalimumabs (riskam pakļauto pacientu skaits).

Imūngenitāte

Ārstēšanas ar adalimumabu laikā var attīstīties antivielas pret adalimumabu. Antivielu veidošanās pret adalimumabu ir saistīta ar palielinātu adalimumaba klīrensu un samazinātu efektivitāti. Nav acīmredzamas sakarības starp antivielu klātbūtni pret adalimumabu un blakusparādību rašanos.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt adalimumaba pētījumu rezultātus vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās čūlainā kolīta gadījumā; informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās un izkļiede

Pēc subkutānas vienas 40 mg devas ievadīšanas adalimumaba uzsūkšanās un izkļiede ir lēna, maksimālā koncentrācija serumā tiek sasniegta aptuveni 5 dienas pēc ievadīšanas. Vidējā absolūtā adalimumaba bioloģiskā pieejamība, kas noteikta trijos pētījumos pēc vienas 40 mg subkutānas devas ievadīšanas, ir 64%. Pēc vienas intravenozas devas, kas bija no 0,25 līdz 10 mg/kg, koncentrācija bija proporcionāla devai. Pēc 0,5 mg/kg (~40 mg) devas ievadīšanas klīrenss variēja no 11 līdz 15 ml/stundā, izplatīšanās tilpums (Vss) bija no 5 līdz 6 litriem un vidējais terminālās fāzes pusperiods bija aptuveni divas nedēļas. Adalimumaba koncentrācija sinoviālā šķidrums vairākiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu bija 31 - 96% no koncentrācijas serumā.

Pēc subkutānas 40 mg adalimumaba ievadīšanas pieaugušiem reimatoīdā artrīta (RA) pacientiem katru otro nedēļu vidējā minimālā koncentrācija līdzsvara stāvoklī bija attiecīgi aptuveni 5 µg/ml (bez vienlaicīgas metotreksāta lietošanas) un 8 - 9 µg/ml (ar vienlaicīgu metotreksāta lietošanu). Pēc 20, 40 un 80 mg subkutānas ievadīšanas katru otro nedēļu un katru nedēļu adalimumaba minimālā koncentrācija līdzsvara stāvoklī serumā palielinājās apmēram proporcionāli devai.

Pēc 24 mg/m² (maksimāli līdz 40 mg) devas subkutānas ievadīšanas katru otro nedēļu pacientiem ar poliartikulāru juvenilu idiopātisko artrītu (JIA) vecumā no 4-17 gadiem vidējā zemākā adalimumaba līdzsvara koncentrācija serumā (vērtības izmērītas no 20. līdz 48. nedēļai) bija 5,6 ± 5,6 µg/ml (102% CV) adalimumaba terapijas gadījumā bez vienlaikus metotreksāta un 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7% CV), vienlaikus lietojot metotreksātu.

Pacientiem ar poliartikulāro JIA, kas bija vecumā no 2 līdz <4 gadiem vai 4 gadus veci un vecāki ar ķermeņa masu < 15 kg, saņemot adalimumabu 24 mg/m² vidējā zemākā adalimumaba līdzsvara koncentrācija serumā bija 6,0 ± 6,1 µg/ml (101% CV) adalimumaba terapijas gadījumā bez vienlaikus metotreksāta un 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2 % CV), vienlaikus lietojot metotreksātu.

Pēc 24 mg/m² (maksimāli līdz 40 mg) lietošanas subkutāni katru otro nedēļu ar entezītu saistīta artrīta pacientiem 6 - 17 gadu vecumā vidējā minimālā adalimumaba koncentrācija serumā līdzsvara stāvoklī (noteikta 24. nedēļā) bija 8,8 ± 6,6 pg/ml, lietojot adalimumabu bez vienlaicīga metotreksāta, un 11,8 ± 4,3 pg/ml, lietojot kopā ar metotreksātu.

Pēc subkutānas 40 mg adalimumaba ievadīšanas katru otro nedēļu pieaugušiem pacientiem ar radiogrāfiski neapstiprinātu aksiālu spondiloartrītu vidējā (-SI) zemākā līdzsvara koncentrācija plazmā 68. nedēļā bija 8,0 ± 4,6 µg/ml.

Pieaugušajiem pacientiem ar psoriāzi, saņemot adalimumabu pa 40 mg katru otro nedēļu monoterapijā, vidējā minimālā līdzsvara koncentrācija bija 5 µg/ml.

Pēc 0,8 mg/kg (maksimāli līdz 40 mg) lietošanas subkutāni katru otro nedēļu pediatriiskajiem pacientiem ar hronisku perēkļaino psoriāzi vidējā ± SN zemākā adalimumaba līdzsvara koncentrācija bija aptuveni 7,4±5,85 µg/ml (79% CV).

Pieaugušiem pacientiem ar hidradenitis suppurativa, ar adalimumaba devu 160 mg 0. nedēļā, un pēc tam 2. nedēļā 80 mg adalimumaba, minimālā adalimumaba koncentrācija serumā indukcijas periodā tika sasniegta aptuveni 7 līdz 8 µg/ml pēc 2. un 4. nedēļas. Līdzsvara koncentrācija serumā pēc 12. nedēļas līdz 36. nedēļai bija aptuveni 8 līdz 10 µg/ml, saņemot ārstēšanu ar adalimumabu pa 40 mg katru nedēļu.

Adalimumaba iedarbība pusaudžu vecuma HS pacientiem tika prognozēta, izmantojot populācijas farmakokinētikas modelēšanu un simulāciju, pamatojoties uz farmakokinētiku citās pediatriisko pacientu indikācijās (psoriāze bērniem, juvenils idiopātiskais artrīts, Krona slimība bērniem un ar entezītu saistīts artrīts) citiem bērnu vecuma pacientiem. Ieteicamā devu lietošanas shēma pusaudžiem ar HS ir 40 mg katru otro nedēļu, kas, kā paredzams, nodrošinās līdzīgu iedarbību kā pieaugušiem HS pacientiem, kas saņem pieaugušajiem ieteicamo devu - 40 mg reizi nedēļā.

Pacientiem ar Krona slimību, ievadot 80 mg adalimumaba piesātinošo devu 0. nedēļā un pēc tam 2. nedēļā 40 mg adalimumaba, minimālā adalimumaba koncentrācija serumā indukcijas periodā bija aptuveni 5,5 µg/ml. Ievadot 160 mg adalimumaba piesātinošo devu 0. nedēļā un pēc tam 2. nedēļā 80 mg adalimumaba, minimālā adalimumaba koncentrācija serumā indukcijas periodā bija aptuveni 12 µg/ml. Pacientiem ar Krona slimību, kuri kā balstdevu saņēma 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu, konstatētais vidējais līdzsvara stāvokļa minimālais līmenis bija aptuveni 7 µg/ml.

Bērnu vecuma pacientiem ar vidēji smagu vai smagu KS atklāti lietotā adalimumaba indukcijas deva bija 160/80 mg vai 80/40 mg attiecīgi 0. un 2. nedēļā atkarībā no ķermeņa masas 40 kg atskaites punkta. Ceturtajā nedēļā pacienti tika nejaušināti iedalīti attiecībā 1 : 1, lai saņemtu vai nu standarta

devu (40/20 mg reizi 2 ned.), vai mazu devu (20/10 mg reizi 2 ned.), balstterapijas grupās atkarībā no ķermeņa masas. Ceturtajā nedēļā sasniegtā vidējā ($\pm$ SN) adalimumaba minimālā koncentrācija serumā bija $15,7 \pm 6,6$ μ g/ml pacientiem ar ķermeņa masu > 40 kg (160/80 mg) un $10,6 \pm 6,1$ μ g/ml pacientiem ar ķermeņa masu < 40 kg (80/40 mg).

Pacientiem, kas turpināja nejausīnāti iedalīto terapiju, vidējā ($\pm$ SN) adalimumaba minimālā koncentrācija 52. nedēļā bija $9,5 \pm 5,6$ pg/ml standarta devas grupā un $3,5 \pm 2,2$ μ g/ml mazās devas grupā. Vidējā minimālā koncentrācija pacientiem, kas turpināja saņemt ārstēšanu ar adalimumabu reizi 2 nedēļās 52 nedēļas, saglabājās. Pacientiem, kam deva tika palielināta no ievadīšanas reizi 2 nedēļās līdz iknedēļas shēmai, vidējā ($\pm$ SN) adalimumaba minimālā koncentrācija 52. nedēļā bija $15,3 \pm 11,4$ μ g/ml (40/20 mg katru nedēļu) un $6,7 \pm 3,5$ μ g/ml (20/10 mg katru nedēļu). Pacientiem ar čūlaino kolītu, ievadot 160 mg adalimumaba piesātinošo devu 0. nedēļā un pēc tam 2. nedēļā 80 mg adalimumaba, minimālā adalimumaba koncentrācija serumā indukcijas periodā bija aptuveni 12 μ g/ml. Pacientiem ar čūlaino kolītu, kuri kā balstdevu saņēma 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu, konstatētais vidējais līdzsvara stāvokļa minimālais līmenis bija aptuveni 8 μ g/ml.

Pieaugušiem pacientiem ar uveītu adalimumaba piesātinošā deva 80 mg 0. nedēļā ar sekojošu adalimumaba devu 40 mg katru otro nedēļu, sākot ar 1. nedēļu, nodrošināja vidējo līdzsvara koncentrāciju aptuveni 8 - 10 μ g/ml.

Adalimumaba iedarbība bērniem ar uveītu tika prognozēta, izmantojot populācijas farmakokinētisko modelēšanu un simulāciju, pamatojoties uz krustenisko indikāciju farmakokinētikas datiem ar citiem pediatrikajiem pacientiem (bērniem, kam ir psoriāze, juvenils idiopātisks artrīts, Krona slimība un ar entezītu saistīts artrīts). Nav pieejami klīniski dati par piesātinošas devas izmantošanu bērniem līdz sešu gadu vecumam. Prognozētā iedarbības intensitāte liecina, ka tad, ja netiek lietots metotreksāts, piesātinošā deva var izraisīt sākotnējās sistēmiskās iedarbības intensitātes pastiprināšanos.

Populācijas farmakokinētikas un farmakokinētikas/farmakodinamikas modelēšana un simulācija paredzēja līdzīgu adalimumaba iedarbību un efektivitāti pacientiem, kuri katru otro nedēļu tika ārstēti ar 80 mg, salīdzinot ar 40 mg katru nedēļu (ieskaitot pieaugušos pacientus ar reimatoīdo artrītu, hidradenitis suppurativa, čūlaino kolītu, Krona slimību vai psoriāzi, kā arī pusaudžus ar hidradenitis suppurativa un bērnus > 40 kg ar Krona slimību).

Iedarbības intensitātes un atbildes reakcijas sakarība pediatrikajā populācijā

Pamatojoties uz klīnisko pētījumu datiem par pacientiem ar JIA (pJIA un ERA), sakarība starp iedarbības intensitāti un atbildes reakciju ir noteikta, vērtējot saistību starp aktīvās vielas koncentrāciju plazmā un pēc PedACR 50 vērtētu atbildes reakciju. Adalimumaba šķietamā koncentrācija plazmā, kura rada pusi maksimālās varbūtības, ka būs PedACR 50 atbildes reakcija (EC50), bija 3 μ g/ml (95% TI 1-6 μ g/ml).

Sakarība starp adalimumaba koncentrāciju un efektivitāti bērniem ar smagu hronisku perēkļainu psoriāzi ir noteikta attiecīgi saistībā ar PASI 75 un minimālu slimību vai slimības neesamību pēc ārsta kopējā novērtējuma. PASI 75 un minimālas slimības vai slimības neesamības (pēc ārsta kopējā novērtējuma) sastopamība palielinājās, palielinoties adalimumaba koncentrācijai, un saistībā ar abiem novērtējumiem šķietamā EC50 bija līdzīga - aptuveni 4,5 μ g/ml (95% TI attiecīgi 0,4-47,6 un 1,9 - 10,5).

Eliminācija

Farmakokinētikas analīzes ar vairāk nekā 1300 RA pacientu datiem atklāja noslieci uz augstāku šķietamo adalimumaba klīrensu līdz ar ķermeņa masas palielināšanos. Pēc ķermeņa masas atšķirību korekcijas, dzimumam un vecumam bija minimāla ietekme uz adalimumaba klīrensu. Brīva adalimumaba (nesaistīta ar antivielām pret adalimumabu, AAA) līmenis serumā pacientiem ar nosakāmām AAA bija zemāks.

Aknu un nieru darbības traucējumi

Adalimumabs nav pētīts pacientiem ar aknu un nieru darbības traucējumiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Toksiskā ietekme uz embriofetālo attīstību/perinatālo attīstību pētīta Makaka sugas pētiņiem ar 0, 30 un 100 mg/kg (9 - 17 pētiņi grupā), un netika atklātas nekādas adalimumaba izraisītas kaitīgas ietekmes pazīmes uz augli. Netika veikti ne kancerogenitātes pētījumi, ne standarta auglības un postnatālās toksicitātes vērtējumi ar adalimumabu, jo nav piemērotu modeļu antiviēlām ar ierobežotu krustenisku reaktivitāti pret grauzēju TNF un pret neitralizējošu antiviēlu veidošanos grauzējiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrijs dihidrogēnfosfāta dihidrāts,
nātrijs hidrogēnfosfāta dihidrāts,
mannīts,
nātrijs hlorīds,
citronskābes monohidrāts,
nātrijs citrāts,
polisorbāts 80,
nātrijs hidroksīds (pH regulēšanai),
ūdens injekcijām.

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ, šīs zāles nedrīkst sajaukt ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirci vai pildspalvveida pilnšļirci kartona iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Atsevišķu Kromeja pilnšļirci vai pildspalvveida pilnšļirci var uzglabāt līdz 14 dienām, nepārsniedzot maksimālo temperatūru 25 °C. Pilnšļirce vai pildspalvveida pilnšļirce jāsaugā no gaismas un jāiznīcina, ja netiek izlietota 14 dienu laikā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Kromeja 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

0,8 ml šķīdums pilnšļircē (I tipa stikls) ar 29G plānsienu ½ collu garu adatu ar bez lateksa adatas vāciņu, ar plunžera aizbāzni (sintētiska gumija), pagarinātiem pirkstu atlokiem un ar pasīvo adatas aizsargu.

Iepakojumi:

- 2 pilnšļirces un 2 spirta salvetes;

- 6 pilnšļirces un 6 spirta salvetes.

Kromeja 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

0,8 ml šķīdums Physioject™ pildspalvveida pilnšļircē (I tipa stikls) ar 29G plānsienu ½ collu garu adatu ar lateksu nesaturošu adatas vāciņu un plunžera aizbāzni (sintētiska gumija). Pildspalvveida pilnšļirce ir vienreiz lietojama, rokā turama mehāniska injicēšanas ierīce.

Iepakojumi:

- 2 pildspalvveida pilnšļirces un 2 spirta salvetes;
- 6 pildspalvveida pilnšļirces un 6 spirta salvetes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai <un citi norādījumi par rīkošanos>

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

Kromeja 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

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

Kromeja 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

EU/1/19/1357/003
EU/1/19/1357/005

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2019. gada 02. aprīlis.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.



Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kromeja 40 mg/0,8 ml šķīdums injekcijām lietošanai bērniem

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrā 0,8 ml vienas devas flakonā ir 40 mg adalimumaba (*Adalimumabum*).

Adalimumabs ir cilvēka rekombinēta monoklonāla antivielas, kas iegūts Ķīnas kāmjū olnīcu šūnās.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Juvenils idiopātisks artrīts

Poliartikulārs juvenils idiopātisks artrīts

Kromeja kombinācijā ar metotreksātu ir indicēta aktīva poliartikulāra juvenila idiopātiska artrīta ārstēšanai pacientiem no 2 gadu vecuma, kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz vienu vai vairākiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (SMPRL). Kromeja var lietot monoterapijas veidā, ja ir metotreksāta nepanesamība vai ja ārstēšanas turpināšana ar metotreksātu nav piemērota (informāciju par monoterapijas efektivitāti skatīt 5.1. apakšpunktā). Nav veikti pētījumi par adalimumaba lietošanu pacientiem līdz 2 gadu vecumam.

Ar entezītu saistīts artrīts

Kromeja ir indicēta aktīva ar entezītu saistīta artrīta ārstēšanai pacientiem no 6 gadu vecuma, kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz standartterapiju vai kuriem ir šādas terapijas nepanesamība (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Perēklainā psoriāze bērniem

Kromeja ir indicēta smagas hroniskas perēklainās psoriāzes ārstēšanai pusaudžiem un bērniem no 4 gadu vecuma, kuriem bijusi neadekvāta atbildes reakcija vai kuri nav piemēroti kandidāti sistēmiskai terapijai un fototerapijai.

Krona slimība bērniem

Kromeja ir indicēta vidēji smagas vai smagas aktīvas Kroma slimības ārstēšanai pediatriskiem pacientiem (no 6 gadu vecuma), kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz konvencionālu terapiju, arī primāru uztura terapiju, un kortikosteroīdiem un/vai imūnmodulatoriem, vai kuriem ir šādas terapijas nepanesamība vai tā ir kontrindicēta.

Uveīts bērniem

Kromeja ir indicēta acs priekšējās kameras hroniska, neinfekcioza uveīta ārstēšanai pediatriskiem pacientiem no divu gadu vecuma, kuriem ir bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz konvencionālo terapiju vai kuri to nepanes, vai kuriem konvencionālā terapija nav piemērota.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Kromeja jāsāk un jāveic ārstiem-speciālistiem ar pieredzi to slimību diagnosticēšanā un ārstēšanā, kam Kromeja ir indicēta. Oftalmologiem tiek ieteikts pirms Kromeja nozīmēšanas konsultēties ar attiecīgās jomas speciālistiem (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ar Kromeja ārstētiem pacientiem jāizsniedz Pacienta atgādinājuma kartīte.

Ja ārsts uzskata par piemērotu, pēc pareizas injekcijas tehnikas apguves un atbilstošo medicīnisko uzraudzību, pacients pats sev var injicēt Kromeja.

Kromeja lietošanas laikā jāoptimizē citu vienlaikus lietoto zāļu (piemēram, kortikosteroīdu un/vai imūnmodulējošo līdzekļu) devas.

Devas

Pediatriskā populācija

Juvenils idiopātisks artrīts

Poliartikulārs juvenils idiopātisks artrīts no 2 gadu vecuma

Ieteicamā Kromeja deva pacientiem ar poliartikulāro juvenilo idiopātisko artrītu no 2 gadu vecuma ir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 1. tabulu). Kromeja katru otro nedēļu jāievada subkutānas injekcijas veidā.

1. tabula. Kromeja deva pacientiem ar poliartikulāro juvenilo idiopātisko artrītu

Pacienta ķermeņa masa	Dozēšanas shēma
10 kg līdz < 30 kg	20 mg katru otro nedēļu
≥ 30 kg	40 mg katru otro nedēļu

Pieejamie dati liecina, ka klīniskā atbildes reakcija parasti tiek sasniegta 12 ārstēšanas nedēļu laikā. Pacientam, kuram šajā laika periodā netiek konstatēta iedarbība, ārstēšanas turpināšana ir rūpīgi jāpārskata.

Adalimumabs nav piemērots lietošanai pacientiem līdz 2 gadu vecumam šīs indikācijas gadījumā.

Kromeja var būt pieejama citas koncentrācijas un/vai iepakojumos atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām.

Ar entezītu saistīts artrīts

Vismaz sešus gadus veciem pacientiem, kam ir ar entezītu saistīts artrīts, Kromeja ieteicamā deva ir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 2. tabulu). Kromeja katru otro nedēļu jāievada subkutānas injekcijas veidā.

2. tabula. Kromeja deva pacientiem, kam ir ar entezītu saistīts artrīts

Pacienta ķermeņa masa	Dozēšanas shēma
10 kg līdz < 30 kg	20 mg katru otro nedēļu
≥ 30 kg	40 mg katru otro nedēļu

Adalimumabs nav pētīts ar entezītu saistīta artrīta pacientiem, kas jaunāki par 6 gadiem.

Kromeja var būt pieejama citas koncentrācijas un/vai iepakojumos atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām.

Perēkļainā psoriāze bērniem

Kromeja ieteicamā deva pacientiem ar perēkļainu psoriāzi no 4 līdz 17 gadu vecumam ir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 3. tabulu). Kromeja jāievada subkutānas injekcijas veidā.

3. tabula. Kromeja deva pediatriem pacientiem ar perēkļainu psoriāzi

Pacienta ķermeņa masa	Dozēšanas shēma
15 kg līdz < 30 kg	sākotnējā deva ir 20 mg, kam seko 20 mg ievadītas katru otro nedēļu, sākot ar vienu nedēļu pēc sākotnējās devas
≥ 30 kg	sākotnējā deva ir 40 mg, kam seko 40 mg ievadītas katru otro nedēļu, sākot ar vienu nedēļu pēc sākotnējās devas

Pacientiem, kuriem 16 nedēļu laikā nav atbildes reakcijas, terapijas turpināšana ir rūpīgi jāizvērtē.

Ja tiek indicēta atkārtota ārstēšana ar Kromeju, jāievēro augstāk minētās devas un ārstēšanas ilgums.

Adalimumaba drošums pediatriem pacientiem ar perēkļainu psoriāzi tika vērtēts vidēji 13 mēnešus.

Adalimumab nav piemērots lietošanai pacientiem līdz 4 gadu vecumam šīs indikācijas gadījumā.

Kromeja var būt pieejama citas koncentrācijas un/vai iepakojumos atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām.

Krona slimība bērniem

Kromeja ieteicamā deva 6-17 gadus veciem pacientiem ar Krona slimību ir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 4. tabulu). Kromeja jāievada subkutānas injekcijas veidā.

4. tabula. Kromeja deva pediatriem pacientiem ar Krona slimību

Pacienta ķermeņa masa	Indukcijas deva	Uzturošā deva, sākot ar 4. nedēļu
< 40 kg	40 mg 0. nedēļā un pēc tam 20 mg 2. nedēļā Ja ir nepieciešama ātrāka atbildes reakcija uz ārstēšanu, var izmantot šādu shēmu: 80 mg 0. nedēļā un pēc tam 40 mg 2. nedēļā,	20 mg katru otro nedēļu

	apzinoties, ka lietojot augstāku indukcijas devu ir augstāks blakusparādību risks	
≥ 40 kg	• 80 mg 0. nedēļā un 40 mg 2. nedēļā Ja ir nepieciešama ātrāka atbildes reakcija uz ārstēšanu, var izmantot šādu shēmu: • 160 mg 0. nedēļā un pēc tam 80 mg 2. nedēļā, apzinoties, ka lietojot augstāku indukcijas devu ir augstāks blakusparādību risks	40 mg katru otro nedēļu

Pacientiem, kam ir nepietiekama atbildes reakcija, var palīdzēt devas palielināšana:

- < 40 kg - pa 20 mg ik pēc nedēļas.
- ≥ 40 kg - pa 40 mg ik pēc nedēļas vai 80 mg katru otro nedēļu.

Ja pacientam nav atbildes reakcijas līdz 12. nedēļai, turpmāka ārstēšana rūpīgi jāapsver.

Adalimumabs nav piemērots lietošanai bērniem līdz 6 gadu vecumam šīs indikācijas gadījumā.

Kromeja var būt pieejama citas koncentrācijas un/vai iepakojumos atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām.

Uveīts bērniem

Kromeja ieteicamā deva vismaz divus gadus veciem bērniem, kam ir uveīts, ir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 5. tabulu). Kromeja jāievada subkutānas injekcijas veidā.

Ārstējot uveītu bērniem, nav pieredzes adalimumaba lietošanai monoterapijā bez metotreksāta.

5. tabula. Kromeja deva pediatriem pacientiem ar uveītu

Pacienta ķermeņa masa	Dozēšanas shēma
< 30 kg	20 mg katru otro nedēļu kombinācijā ar metotreksātu
≥ 30 kg	40 mg katru otro nedēļu kombinācijā ar metotreksātu

Uzsākot ārstēšanu ar Kromeju, vienu nedēļu pirms balstterapijas uzsākšanas pacientiem, kam ķermeņa masa ir < 30 kg, var ievadīt vienu 40 mg lielu piesātinošu devu, bet pacientiem, kam ķermeņa masa ir ≥ 30 kg, var ievadīt vienu 80 mg lielu piesātinošu devu. Nav klīnisku datu par adalimumaba piesātinošās devas izmantošanu bērniem līdz sešu gadu vecumam (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Kromeja nav piemērota lietošanai bērniem līdz divu gadu vecumam šīs indikācijas gadījumā.

Ieteicams reizi gadā novērtēt turpmākās ilgtermiņa ārstēšanas radīto ieguvumu un risku (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Kromeja var būt pieejama citas koncentrācijas un/vai iepakojumos atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām.

Nieru un/vai aknu darbības traucējumi

Šajās pacientu populācijās adalimumabs nav pētīts. Ieteikumus par devām sniegt nevar.

Lietošanas veids

Kromeja lieto subkutānas injekcijas veidā. Pilns lietošanas apraksts sniegts lietošanas instrukcijā.

Kromeja var būt pieejama citas koncentrācijas un/vai iepakojumos.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Aktīva tuberkuloze vai citas smagas infekcijas, piemēram, sepse, un oportūnistiskas infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja (III/IV pakāpe pēc NYHA klasifikācijas) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, jābūt skaidri norādītam lietoto zāļu tirdzniecības nosaukumam un sērijas numuram.

Infekcijas

Pacienti, kuri lieto TNF-antagonistus, ir vairāk pakļauti riskam saslimt ar smagām infekcijām. Traucētas plaušu funkcijas dēļ var palielināties infekciju attīstības risks. Tāpēc pirms ārstēšanas ar Kromeja, tās laikā, kā arī pēc tam pacienti rūpīgi jānovēro, vai neattīstās infekcijas, tostarp tuberkuloze. Adalimumaba izvadīšana var ilgt pat četrus mēnešus, tāpēc novērošana jāveic visu šo periodu.

Ārstēšanu ar Kromeja nedrīkst uzsākt pacientiem ar aktīvu infekciju, tostarp hronisku vai lokalizētu infekciju, līdz tā netiek kontrolēta. Pacientiem, kuriem bijusi saskare ar tuberkulozi, un pacientiem, kuri apceļojuši apvidus ar paaugstinātu tuberkulozes vai endēmiskās mikozes, piemēram, histoplazmozes, kokcidioidomikozes vai blastomikozes, risku, pirms ārstēšanas uzsākšanas jāapsver Kromeja terapijas risks un ieguvumi (skatīt *Citas oportūnistiskas infekcijas*).

Pacienti, kam ārstēšanas laikā ar Kromeja attīstās jauna infekcija, rūpīgi jānovēro un viņiem jāveic pilnīga diagnostiska izmeklēšana. Kromeja lietošana jāpārtrauc, ja pacientam attīstās jauna smaga infekcija vai sepse, un jāuzsāk atbilstoša antibakteriāla vai pretsēnīšu terapija līdz brīdim, kad infekcija tiek kontrolēta. Ārstam jābūt piesardzīgam apsverot Kromeja lietošanu pacientiem ar recidivējošu infekciju anamnēzē vai pastāvot citiem apstākļiem, kas var radīt noslieci uz infekciju attīstību, tostarp vienlaicīga imūnsupresīvu līdzekļu lietošana.

Nopietnas infekcijas

Pacientiem, kuri saņēmuši adalimumabu, ziņots par nopietnām infekcijām, to vidū par sepsi bakteriālas, mikobakteriālas, invazīvas sēnīšu, parazitā, vīrusu vai citas oportūnistiskas infekcijas, piemēram, listeriozes, legionelozes un pneimocistozes, dēļ.

Citas klīniskajos pētījumos novērotās nopietnās infekcijas ir pneimonija, pielonefrīts, septisks artrīts un septicēmija. Ziņots par hospitalizāciju vai letālu iznākumu saistībā ar infekcijām.

Tuberkuloze

Ir bijuši ziņojumi par tuberkulozi, arī tās reaktivēšanos un jaunas slimības rašanos pacientiem, kuri saņēma adalimumabu. Ziņojumu vidū ir pulmonālas un ekstrapulmonālas (t.i., diseminētas) tuberkulozes gadījumi.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Kromeja, visi pacienti jāpārbauda, vai viņiem nav aktīva vai neaktīva ("latenta") tuberkulozes infekcija. Šai pārbaudei jāietver detalizēta pacienta tuberkulozes anamnēzes vai iespējamās iepriekšējās saskares ar cilvēkiem ar aktīvu tuberkulozi un iepriekš un/vai pašlaik veiktas imūnsupresīvas terapijas medicīniska izvērtēšana. Visiem pacientiem jāveic atbilstoši skrīninga testi (t. i., tuberkulīna ādas tests un krūškurvja rentgenogramma) (jāievēro vietējie ieteikumi). Šo testu veikšanu un rezultātus jāatzīmē Pacienta atgādinājuma kartītē. Atgādinām ārstiem par pseidonegatīva tuberkulīna ādas testa rezultāta iespējamību, īpaši smagi slimiem pacientiem vai pacientiem ar pavājinātu imunitāti.

Ja diagnosticēta aktīva tuberkuloze, Kromeja terapiju nedrīkst uzsākt (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Visos iepriekš minētos gadījumos ļoti rūpīgi jāvērtē terapijas ieguvuma un riska attiecība.

Ja ir aizdomas par latentu tuberkulozi, ir jākonsultējas ar ārstu, kuram ir pieredze tuberkulozes ārstēšanā.

Ja diagnosticēta latentā tuberkuloze, pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Kromeja jāsāk profilaktiska ārstēšana ar prettuberkulozes līdzekļiem saskaņā ar vietējiem ieteikumiem.

Prettuberkulozes profilaktiskas ārstēšanas nepieciešamība pirms Kromeja lietošanas sākšanas jāizvērtē arī pacientiem ar vairākiem vai nozīmīgiem tuberkulozes riska faktoriem, arī ja tuberkulozes pārbaudes tests ir negatīvs, un pacientiem ar latentu vai aktīvu tuberkulozi anamnēzē, kuriem nevar apstiprināt adekvātu ārstēšanas kursu.

Lai arī veikta tuberkulozes profilaktiska ārstēšana, pacientiem, kas ārstēti ar adalimumabu, ir bijuši tuberkulozes reaktivācijas gadījumi. Dažiem pacientiem, kuriem iepriekš bija sekmīgi ārstēta aktīva tuberkuloze, ārstēšanas laikā ar adalimumabu tuberkuloze atkārtojās.

Pacientam jābūt informētam, ka jāmeklē medicīniskā palīdzība, ja ārstēšanas laikā ar Kromeja vai pēc tās rodas pazīmes/simptomi, kas liecina par tuberkulozes infekciju (piemēram, nepārejošs klepus, novājēšana/ķermeņa masas samazināšanās, nedaudz paaugstināta ķermeņa temperatūra, gurdums).

Citas oportūnistiskas infekcijas

Pacientiem, kuri saņēmuši adalimumabu, ziņots par oportūnistiskām infekcijām, piemēram, invazīvām sēnīšu infekcijām. Ne vienmēr pacientiem, kuri lietoja TNF-antagonistus, šīs infekcijas atklāja, tāpēc bija novēlota nepieciešamā ārstēšana, kas reizēm izraisīja nāvi.

Pacientiem, kuriem parādās tādi simptomi kā drudzis, savārgums, ķermeņa masas samazināšanās, svīšana, klepus, aizdusa un/vai plaušu infiltrāti, vai cita smaga sistēmiska slimība ar šoku vai bez tā, jāpārbauda invazīvas sēnīšu infekcijas diagnoze un Kromeja lietošana nekavējoties jāpārtrauc. Šiem pacientiem empīrisku pretsēnīšu diagnozi un terapijas nozīmēšanu jāuzsāk konsultējoties ar ārstu, kuram ir pieredze pacientu aprūpē ar invazīvām sēnīšu infekcijām.

B hepatīta reaktivācija

B hepatīta reaktivācija radās ar TNF-antagonistu, tostarp adalimumabu, ārstētiem pacientiem, kuri bija hroniski šī vīrusa (piem., pozitīvu virsmas antigēnu) nēsātāji. Dažos gadījumos bija letāls iznākums. Pacientiem pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Kromeja jāpārbauda, vai nav HBV infekcijas pazīmju. Pacientiem, kam bijuši pozitīvi B hepatīta infekcijas testa rezultāti, ieteicams konsultēties ar B hepatīta ārstēšanā pieredzējušu ārstu.

HBV nēsātāji, kuriem ir nepieciešama ārstēšana ar Kromeja, rūpīgi jānovēro visu ārstēšanas laiku un vairākus mēnešus pēc terapijas pabeigšanas, vai neparādās aktīvas HBV infekcijas pazīmes un simptomi. Nav pieejami adekvāti dati par tādu pacientu ārstēšanu, kuri ir HBV nēsātāji, ar pretvīrusu terapiju apvienojumā ar TNF-antagonista terapiju, lai aizkavētu HBV infekcijas reaktivāciju. Pacientiem, kuriem rodas HBV reaktivācija, Kromeja lietošana ir jāpārtrauc un jāsāk efektīva pretvīrusu terapija ar atbilstošu uzturošu ārstēšanu.

Neiroloģiski traucējumi

TNF-antagonistu, tostarp adalimumaba, lietošana retos gadījumos bijusi saistīta ar centrālās nervu sistēmas demielinizējošas slimības, tai skaitā multiplās sklerozes un redzes nerva iekaisuma, un perifērās demielinizējošas slimības, tai skaitā Guillain-Barre sindroma, klīnisko simptomu un/vai radiogrāfisko pierādījumu pirmreizēju rašanos vai pastiprināšanos. Ārstam jāievēro piesardzība, apsverot Kromeja lietošanu pacientiem ar iepriekš pastāvošiem vai nesen atklātiem demielinizējošiem centrālās vai perifērās nervu sistēmas traucējumiem; ja attīstās kāds no šiem traucējumiem, jāapsver Kromeja lietošanas pārtraukšana. Ir zināma acs vidusslāņa uveīta saistība ar demielinizējošiem centrālās nervu sistēmas traucējumiem. Pacientiem ar neinfekciozu vidusslāņa uveītu pirms Kromeja lietošanas uzsākšanas un regulāri terapijas laikā jāizvērtē nervu sistēmas stāvoklis, lai novērtētu jau esošus demielinizējošus centrālās nervu sistēmas traucējumus vai to attīstību.

Alerģiskas reakcijas

Smagas alerģiskas reakcijas, kas saistītas ar adalimumaba lietošanu, klīniskajos pētījumos novēroja reti. Ar adalimumaba lietošanu saistītas alerģiskas reakcijas, kas nebija smagas pakāpes, klīniskos pētījumos novēroja retāk. Ir saņemti ziņojumi par smagām alerģiskām reakcijām, tostarp anafilaksi, pēc adalimumaba lietošanas. Ja rodas anafilaktiska reakcija vai cita smaga alerģiska reakcija, Kromeja lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

Imūnsupresija

Pētījumā ar 64 reimatoīdā artrīta pacientiem, kas tika ārstēti ar adalimumabu, nekonstatēja vēlīnā tipa paaugstinātas jutības reakciju pavājināšanos, imūnglobulīnu līmeņa pazemināšanos vai efektora T-, B- un NK-šūnu, monocītu/makrofāgu un neitrofilu skaitliskas izmaiņas.

Ļaundabīgi jaunveidojumi un limfoproliferatīvi traucējumi

Klīnisko pētījumu par TNF-antagonistiem kontrolētajā daļā pacientiem, kuri saņēma TNF-antagonistus novēroja vairāk ļaundabīgu jaunveidojumu, tostarp limfomas gadījumu, nekā kontrolgrupas pacientiem. Taču sastopamība bija neliela. Pēcreģistrācijas laikā par leikozes gadījumiem tika ziņots pacientiem, kurus ārstēja ar TNF-antagonistu. Reimatoīdā artrīta pacientiem ar ilgstošu, ļoti aktīvu iekaisīgu slimību ir palielināts limfomas un leikozes rašanās sākotnējais risks, kas apgrūtina riska novērtēšanu. Ņemot vērā pašreizējās zināšanas, iespējamo limfomas, leikozes un citu ļaundabīgu jaunveidojumu risku ar TNF-antagonistiem ārstētiem pacientiem nevar izslēgt.

Pēcreģistrācijas laikā bērniem, pusaudžiem un jauniem cilvēkiem (līdz 22 gadu vecumam), kurus ārstēja ar TNF-antagonistiem (terapijas uzsākšana < 18 gadu vecuma), ieskaitot adalimumabu, ir ziņots par ļaundabīgiem jaunveidojumiem, dažiem letāliem. Apmēram puse no šiem gadījumiem bija limfomas. Citi gadījumi parādīja dažādu ļaundabīgu jaunveidojumu daudzveidību, ieskaitot retus ļaundabīgus jaunveidojumus, parasti saistītus ar imūnsupresiju. Ļaundabīgu jaunveidojumu attīstības risku bērniem un pusaudžiem, kurus ārstē ar TNF-antagonistiem, izslēgt nevar.

Pēcreģistrācijas laikā saņemti ziņojumi par reti hepatolienālas T-šūnu limfomas gadījumiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu. Šim reti sastopamajam T-šūnu limfomas veidam ir ļoti agresīva slimības gaita un tā parasti beidzas letāli. Daži no šiem hepatolienālas T-šūnu limfomas gadījumiem atklāti jauniem pieaugušiem cilvēkiem, kuri vienlaicīgi ar adalimumabu saņēma azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu zarnu iekaisuma slimību ārstēšanai. Azatioprīna vai 6-

merkaptopurīna un adalimumaba kombinācijas potenciālais risks ir rūpīgi jāapsver. Pacienti, kas ārstēti ar Kromeja, nevar izslēgt hepatolienālas T-sūnu limfomas risku (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Nav veikti pētījumi, kuros būtu piedalījušies pacienti ar ļaundabīgiem jaunveidojumiem anamnēzē vai tādi, kuros pacienti, kam radušies ļaundabīgi jaunveidojumi adalimumaba terapijas laikā, turpinātu ārstēšanu. Tāpēc, apsverot Kromeja terapiju šādiem pacientiem, jāievēro papildu piesardzība (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Visiem pacientiem, un īpaši tiem, kuriem medicīniskajā anamnēzē ir ekstensīva imūnsupresīva terapija, vai psoriāzes pacientiem ar PUVA terapiju anamnēzē pirms ārstēšanas ar Kromeja un tās lietošanas laikā ir jāpārbauda, vai nav nemelanomas ādas vēža. Ar TNF-antagonistiem, arī adalimumabu, ārstētiem pacientiem ziņots arī par melanomu un Merkela (Merkel) šūnu karcinomu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Izpētes klīniskā pētījumā, kurā tika novērtēta cita TNF-antagonista, infliksimaba, lietošana pacientiem ar vidēji smagu vai smagu hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), ar infliksimabu ārstētajiem pacientiem, salīdzinot ar kontrolgrupas pacientiem, tika novērots vairāk ļaundabīgu jaunveidojumu gadījumu, pārsvarā plaušās vai galvā un kaklā. Visiem pacientiem anamnēzē bija izteikta smēķēšana. Tāpēc, lietojot jebkuru TNF-antagonistu HOPS pacientiem, kā arī pacientiem ar palielinātu ļaundabīgu jaunveidojumu risku izteiktas smēķēšanas dēļ, ir jāievēro piesardzība.

Saskaņā ar pašreiz pieejamiem datiem nav zināms, vai ārstēšana ar adalimumabu ietekmē displāzijas vai resnās zarnas vēža rašanās risku. Visiem pacientiem ar čūlaino kolītu, kam ir palielināts displāzijas vai resnās zarnas vēža risks (piemēram, pacientiem ar ilgstošu čūlaino kolītu vai primāru sklerozējošu holangītu) vai kam anamnēzē ir displāzija vai resnās zarnas vēzis, pirms ārstēšanas un visā slimības laikā regulāri jāveic skrīnings uz displāziju. Izmeklēšanai jāietver kolonoskopija un biopsijas saskaņā ar vietējiem ieteikumiem.

Hematoloģiskas reakcijas

TNF-antagonistu lietošanas gadījumā reti ziņots par pancitopēniju, tostarp par aplastisko anēmiju. Adalimumaba lietošanas gadījumā ziņots arī par blakusparādībām asinsrades sistēmā, tostarp par medicīniski nozīmīgu citopēniju (piemēram, trombocitopēniju, leukopēniju). Visiem pacientiem, Kromeja lietošanas laikā parādoties ar asins diskrazijām liecinošām pazīmēm un simptomiem (piemēram, nepārejošam drudzim, zemādas asinsizplūdumiem, asiņošanai, bālumam), jāiesaka nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību. Pacienti, kuriem tiek apstiprinātas nozīmīgas hematoloģiskas novirzes, jāapsver Kromeja terapijas pārtraukšanas nepieciešamība.

Vakcinācija

Pētījumā 226 pieaugušiem subjektiem ar reimatoīdo artrītu, kas tika ārstēti ar adalimumabu vai placebo, tika novērota līdzīga atbildes reakcija uz standarta 23-valento pneimokoku vakcīnu un gripas trivalento vīrusu vakcīnu. Nav pieejami dati par infekcijas sekundāru pārvešanu ar dzīvām vakcīnām pacientiem, kuri saņem adalimumabu.

Pediatriem pacientiem pirms adalimumaba terapijas uzsākšanas, ja tas ir iespējams, ieteicams veikt visu nepieciešamo imunizāciju saskaņā ar imunizācijas vadlīnijām.

Pacientus, kuri saņem adalimumabu, drīkst vienlaikus vakcinēt, izņemot dzīvas vakcīnas. Dzīvu vakcīnu (piemēram, BCG vakcīnas) ievadīšana zīdaiņiem, kas *in utero* bijuši pakļauti adalimumaba ietekmei, nav ieteicama 5 mēnešus pēc pēdējās adalimumaba injekcijas mātei grūtniecības laikā.

Sastrēguma sirds mazspēja

Klīniskā pētījumā ar citu TNF-antagonistu novēroja sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanos un palielinātu mirstību no sastrēguma sirds mazspējas. Pacienti, kas saņem adalimumabu, novēroti arī sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanās gadījumi. Pacienti ar vieglu sirds mazspēju (I/II pakāpi

pēc NYHA klasifikācijas) Kromeja jālieto uzmanīgi. Kromeja ir kontrindicēta vidēji smagas vai smagas sirds mazspējas gadījumā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem, kam rodas jauni sastrēguma sirds mazspējas simptomi vai tie pastiprinās, ārstēšana ar Kromeja jāpārtrauc.

Autoimūni procesi

Ārstēšana ar Kromeja var izraisīt autoimūnu antivielu veidošanos. Nav zināma ilgstošas adalimumaba terapijas ietekme uz autoimūnu slimību attīstību. Ja pacientam pēc ārstēšanas ar Kromeja rodas par vilkēdei līdzīgu sindromu liecinoši simptomi un ir pozitīvas anti-dubultspirāles DNS antivielas, turpmāku ārstēšanu ar Kromeja nedrīkst veikt (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Vienlaicīga bioloģisku SMPRL vai TNF-antagonistu lietošana

Klīniskos pētījumos ar vienlaicīgu anakinras un cita TNF-antagonista, etanercepta, lietošanu novērota nopietnu infekciju attīstība, un, salīdzinot ar etanercepta monoterapiju, papildu klīniskā ieguvuma nebija. Kombinētas etanercepta un anakinras terapijas laikā novēroto blakusparādību veida dēļ līdzīga toksiska iedarbība iespējama arī kombinētas anakinras un citu TNF-antagonistu lietošanas gadījumā. Tāpēc adalimumaba un anakinras kombinācija nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīga adalimumaba lietošana ar citām bioloģiskām SMPRL (piemēram, anakinru un abataceptu) vai citiem TNF-antagonistiem nav ieteicama, jo iespējams paaugstināts infekciju risks, tai skaitā nopietnu infekciju attīstības un citas iespējamās farmakoloģiskas mijiedarbības risks (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ķirurģiskas operācijas

Pieredze par ķirurģisko operāciju drošumu pacientiem, kuri tiek ārstēti ar adalimumabu, ir neliela. Plānojot ķirurģiskas operācijas, jāņem vērā adalimumaba garais pusizvades periods. Operētie pacienti, kuri saņem Kromeja, ir rūpīgi jānovēro, vai neatstās infekcijas, un jāveic atbilstoši pasākumi. Pieredze par artroplastijas drošumu pacientiem, kuri saņem adalimumabu, ir neliela.

Tievo zarnu aizsprostojums

Neveiksmīga Krona slimības ārstēšana var liecināt par fiksētu fibrotisku striktūru, kas, iespējams, jāārstē ķirurģiski. Pieejamie dati liecina, ka adalimumabs nepastiprina un neizraisa striktūras.

Gados vecāki cilvēki

Smagas infekcijas bija biežāk sastopamas pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu un bija vecāki par 65 gadiem (3,7%), nekā tiem, kuri jaunāki par 65 gadiem (1,5%). Daži no tiem bija ar letālu iznākumu. Ārstējot gados vecākus pacientus, īpaša uzmanība jāpievērš infekcijas riskam.

Pediātriskā populācija

Skatīt "Vakcinācija" iepriekš.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

0,8 ml liela šo zāļu deva satur mazāk kā 1 mmol (23 mg) nātrija, t.i., tās praktiski "nesatur nātriju".

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Adalimumabs pētīts pacientiem ar reimatoīdo artrītu, poliartikulāro juvenilo idiopātisko artrītu un psoriātisko artrītu, kas lietojuši adalimumabu monoterapijā, gan tiem, kas vienlaikus lietojuši metotreksātu. Adalimumabu lietojot kopā ar metotreksātu, antivielas veidojās mazāk salīdzinājumā ar monoterapiju. Adalimumaba lietošana bez metotreksāta izraisīja pastiprinātu antivielu veidošanos, palielinātu adalimumaba klīrensu un samazinātu efektivitāti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Kromeya un anakinras kombinācija nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu "Vienlaicīga bioloģisku SMPRL vai TNF-antagonistu lietošana").

Kromeya un abatacepta kombinācija nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu "Vienlaicīga bioloģisku SMPRL vai TNF-antagonistu lietošana").

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā ieteicams lietot atbilstošu kontracepcijas metodi, lai nepieļautu grūtniecības iestāšanos, un kontracepcijas metode jāturpina lietot vēl vismaz piecus mēnešus pēc pēdējās Kromeya devas lietošanas.

Grūtniecība

Prospektīvi apkopoti dati par lielu skaitu (apmēram 2100) grūtniecību, kurās auglis tika pakļauts adalimumaba iedarbībai un kuru rezultāts bija dzīvi dzimušie ar zināmiem iznīcumiem, ieskaitot datus par vairāk nekā 1500 grūtniecībām, kurās adalimumabs tika lietots pirmā trimestra laikā, neliecina par malformāciju biežuma palielināšanos jaundzimušajiem.

Prospektīvā kohortu reģistrā tika iekļautas 257 sievietes ar reimatoīdo artrītu (RA) vai Krona slimību (KS), kuras lietoja adalimumabu vismaz pirmā trimestra laikā, un 120 sievietes ar RA vai KS, kuras adalimumabu nelietoja. Primārais mērķa kritērijs bija nopietnu iedzimtu defektu sastopamība dzimšanas brīdī. Tādu grūtniecību īpatsvars, kuru rezultātā piedzima vismaz viens dzīvs bērns ar nopietnu iedzimtu defektu, bija 6/69 (8,7%) ar adalimumabu ārstētām RA slimnieceīm un 5/74 (6,8%) neārstētām sievietēm ar RA (nekorģēta izredžu attiecība: 1,31; 95% TI 0,38-4,52), kā arī 16/152 (10,5%) ar adalimumabu ārstētām sievietēm ar KS un 3/32 (9,4%) neārstētām sievietēm ar KS (nekorģēta izredžu attiecība: 1,14; 95% TI 0,31-4,16). Korģēta izredžu attiecība (ņemot vērā atšķirības novērošanas sākumā) bija 1,10 (95% TI 0,45-2,73) sievietēm ar RA un KS kopā. Sekundāro mērķa kritēriju - spontāna aborta, nelielu iedzimtu defektu, priekšlaicīgu dzemdību, izmēra piedzimšanas brīdī un nopietnu vai oportūnistisku infekciju - sastopamība ar adalimumabu ārstētajām sievietēm un neārstētajām sievietēm būtiski neatšķīrās, un netika ziņots par nedzīvi dzimušiem bērniem vai ļaundabīgiem audzējiem. Datu interpretāciju var ietekmēt pētījuma metodoloģiskie ierobežojumi, tostarp mazais paraugkopas lielums un plānojums bez randomizēšanas.

Ar pērtiķiem veiktā pētījumā par toksisku ietekmi uz attīstību netika atklāti nekādi norādījumi par toksisku ietekmi uz māti, embriotoksicitāti vai teratogenitāti. Preklīniskie dati par toksisku adalimumaba ietekmi postnatālā periodā, nav pieejami (skatīt 5.3. apakšpunktu).

TNF α inhibīcijas dēļ adalimumabs, lietots grūtniecības laikā, var ietekmēt jaundzimušā normālās imūnās atbildes reakcijas. Adalimumabs grūtniecības laikā jālieto tikai tad, ja tas ir nepārprotami nepieciešams.

Ja grūtniecības laikā lietots adalimumabs, tas var šķērsot placentas barjeru un nonākt jaundzimušā serumā. Tā rezultātā šiem jaundzimušajiem var būt palielināts infekcijas risks. Dzīvo vakcīnu (piemēram, BCG vakcīna) lietošana zīdaiņiem, kas ir saņēmuši adalimumabu *in utero*, nav ieteicama piecus mēnešus pēc pēdējās adalimumaba injekcijas mātei grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Ierobežota publicētajā literatūrā pieejamā informācija liecina, ka adalimumabs izdalās mātes pienā ļoti mazā koncentrācijā, un tā koncentrācija pienā ir 0,1% līdz 1% no līmeņa mātes serumā. Lietojot perorāli, G imūnglobulīna proteīni tiek pakļauti proteolīzei zarnās, un to biopieejamība ir zema. Ietekme uz ar krūti barotiem jaundzimušajiem/zīdaiņiem nav paredzama. Tādēļ Kromeya var lietot bērna barošanas ar krūti periodā.

Fertilitāte

Nav pieejami preklīniskie dati par adalimumaba ietekmi uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Kromeja var būt neliela ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus. Pēc Kromeja lietošanas iespējams vertigo un redzes traucējumi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma pamatdatu kopsavilkums

Adalimumabs tika pētīts 9506 pacientiem pivotālos kontrolētos un atklātos pētījumos līdz 60 mēnešu garumā vai ilgāk. Šajos pētījumos piedalījās reimatoīdā artrīta pacienti gan ar īslaicīgu, gan ilgstošu slimību, juvenilo idiopātisko artrītu (poliartikulāro juvenilo idiopātisko artrītu un ar entezītu saistīto artrītu), kā arī pacienti ar aksiālu spondiloartrītu (ankilozējošo spondilītu un aksiālu spondiloartrītu bez AS radiogrāfiska apstiprinājuma), psoriātisku artrītu, Krona slimību, čūlaino kolītu, psoriāzi, *hidradenitis suppurativa* un uveītu. Pivotālos kontrolētos pētījumos piedalījās 6089 pacienti, kas kontrolētajā periodā saņēma adalimumabu, un 3801 pacients, kas saņēma placebo vai aktīvo salīdzinājuma preparātu.

Pacientu procentuālais īpatsvars, kas pārtrauca ārstēšanu blakusparādību dēļ pivotālo pētījumu dubultaklās, placebo kontrolētās daļās, bija 5,9% pacientu, kas lietoja adalimumabu, un 5,4% ar kontrolpreparātu ārstēto pacientu.

Biežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības ir infekcijas (piemēram, nazofaringīts, augšējo elpceļu infekcija un sinusīts), reakcijas injekcijas vietā (eritēma, nieze, asiņošana, sāpes vai pietūkums), galvassāpes un muskuļu-kaulu sāpes.

Adalimumaba lietošanas gadījumā ziņots par būtiskām blakusparādībām. TNF-antagonisti, tādi kā adalimumabs, ietekmē imūno sistēmu, un to lietošana var pavājināt organisma aizsargspējas pret infekcijām un vēzi.

Adalimumaba lietošanas gadījumā ziņots arī par letālām un dzīvību apdraudošām infekcijām (to vidū par sepsi, oportūnistiskām infekcijām un TB), HBV reaktivāciju un dažādām ļaundabīgām slimībām (to vidū par leikozi, limfomu un HSTCL).

Ziņots arī par būtiskām hematoloģiskām, neiroloģiskām un autoimūnām reakcijām. Reti saņemti ziņojumi par pancitopēniju, aplastisko anēmiju, centrāliem un perifēriem demielinizējošiem traucējumiem un ziņojumi par vilkēdi, ar vilkēdi saistītiem traucējumiem un Stīvensa-Džonsona sindromu.

Pediatriskā populācija

Parasti bērniem blakusparādību biežums un veids bija līdzīgs tam, kāds novērots pieaugušiem.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Tālāk sniegtais blakusparādību saraksts pamatojas uz klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas perioda novērojumiem. 6. tabulā blakusparādības sakārtotas pa orgānu sistēmām un pēc sastopamības biežuma: ļoti bieži ($> 1/10$); bieži ($\text{no } > 1/100 \text{ līdz } < 1/10$); retāk ($\text{no } > 1/1000 \text{ līdz } < 1/100$), reti ($\text{no } > 1/10\,000 \text{ līdz } < 1/1000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazināšanās secībā. Norādīta biežākā sastopamība, kāda bijusi dažādu indikāciju gadījumā. OSG ailē pievienota zvaigznīte (*), ja sīkāka informācija atrodama citviet 4.3., 4.4. un 4.8. apakšpunktā.

6. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klase	Biežums	Blakusparādība
Infekcijas un infestācijas*	Ļoti bieži	Elpceļu infekcijas (tai skaitā dziļo un augšējo elpceļu infekcija, pneimonija, sinusīts, faringīts, nazofaringīts un herpes vīrusa izraisīta pneimonija)
	Bieži	Sistēmiskas infekcijas (tai skaitā sepse, kandidoze un gripa), zarnu infekcijas (tai skaitā vīrusu izraisīts gastroenterīts), ādas un mīksto audu infekcijas (tai skaitā paronihija, celulīts, impetigo, nekrotizējošs fasciīts un <i>herpes zoster</i>), auss infekcijas, mutes dobuma infekcijas (tai skaitā <i>herpes simplex</i> , mutes dobuma <i>herpes</i> un zobu infekcijas), reproduktīvās sistēmas infekcijas (tai skaitā vulvovagināla sēnīšu infekcija), urīnceļu infekcijas (tai skaitā pielonefrīts), sēnīšu infekcijas, locītavu infekcijas
	Retāk	Neiroloģiskas infekcijas (tai skaitā vīrusu meningīts), oportunistiskās infekcijas un tuberkuloze (tai skaitā kokcidiomikoze, histoplazmoze un <i>Mycobacterium avium complex</i> infekcija), bakteriālās infekcijas, acu infekcijas, divertikulīts ¹⁾
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)*	Bieži	Ādas vēzis, izņemot melanomu (tai skaitā bazālo šūnu karcinoma un plakano šūnu karcinoma), labdabīgs audzējs
	Retāk	Linfoma**, parenhimatoza orgāna audzējs (tai skaitā krūts vēzis, plaušu audzējs un vairogdziedzeru audzējs), melanoma**
	Reti	Leikoze ¹⁾
	Nav zināmi	Hepatolienāla T šūnu limfoma ¹⁾ Merkela šūnu karcinoma (neiroendokrīna ādas karcinoma) ¹⁾
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi*	Ļoti bieži	Leikopēnija (tai skaitā neitropēnija un agranulocitoze), anēmija
	Bieži	Leikocitoze, trombocitopēnija
	Retāk	idiopātiska trombocitopēniskā purpura
	Reti	pancitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi*	Bieži	Hipersensitivitāte, alerģijas (tai skaitā sezonāla alerģija)
	Retāk	Sarkoidoze ¹⁾ , vaskulīts
	Reti	Anafilakse ¹⁾
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Paaugstināts lipīdu līmenis
	Bieži	Hipokalēmija, paaugstināts urīnskābes līmenis, patoloģisks nātrijs līmenis asinīs, hipokalcēmija, hiperglikēmija, hipofosfatēmija,

Orgānu sistēmu klase	Biežums	Blakusparādība
		dehidratācija
Psihiskie traucējumi	Bieži	Garastāvokļa pārmaiņas (tai skaitā depresija), trauksme, bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi*	Ļoti bieži	Galvassāpes
	Bieži	Parestēzijas (tai skaitā hipoestēzija), migrēna, nervu saknīšu nospiedums
	Retāk	Akūti cerebrovaskulāri traucējumi ¹⁾ , trīce, neiropātija
	Reti	Multiplā skleroze, demielinizējoši traucējumi (piemēram, redzes nerva neirīts, <i>Guillain-Barré</i> sindroms) ¹⁾
Acu bojājumi	Bieži	Redzes traucējumi, konjunktivīts, blefarīts, acu pietūkums
	Retāk	Diplopija
Ausu un labirinta bojājumi	Bieži	Reibonis
	Retāk	Kurlums, džinkstēšana ausīs
Sirds funkcijas traucējumi*	Bieži	Tahikardija
	Retāk	miokarda infarkts ¹⁾ , aritmija, sastēguma sirds mazspēja
	Reti	Sirds apstāšanās
Asinsvadu sistēmas traucējumi*	Bieži	Hipertensija, pietvīkums, hematoma
	Retāk	Aortas aneirisma, vaskulāra artēriju oklūzija, tromboflebīts
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības *	Bieži	Astma, elpas trūkums, klepus
	Retāk	Plaušu embolija ¹⁾ , intersticiāla plaušu slimība, hroniska obstruktīva plaušu slimība, pneimonīts, izsvīdums pleiras telpā ¹⁾
	Reti	Plaušu fibroze ¹⁾
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Vēdera sāpes, slikta dūša un vemšana
	Bieži	Kuņģa un zarnu trakta asiņošana, dispepsija, gastroezofageālā atvēršanas slimība, sausais (Šēgrena) sindroms
	Retāk	Pankreatīts, disfāģija, sejas tūska
	Reti	Zarnu perforācija ¹⁾
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi *	Ļoti bieži	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis
	Retāk	Holecistīts un holecitiāze, aknu steatoze,

Orgānu sistēmu klase	Biežums	Blakusparādība
		paaugstināts bilirubīna līmenis,
	Reti	Hepatīts, B hepatīta reaktivācija ¹⁾ autoimūnais hepatīts ¹⁾
	Nav zināmi	Aknu mazspēja ¹⁾
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Izsitumi (tai skaitā eksfoliatīvi izsitumi)
	Bieži	Psoriāzes pastiprināšanās vai pirmreizēja parādīšanās (arī palmoplantāra pustuloza psoriāze) ¹⁾ , nātrene, asinsizplūdumi (tai skaitā purpura), dermatīts (tai skaitā ekzēma), onihoklāzija, hiperhidroze, alopēcija ¹⁾ , nieze
	Retāk	Svīšana naktīs, rēta
	Reti	<i>Erythema multiforme</i> ¹⁾ , Stīvensa-Džonsona sindroms ¹⁾ , angioedēma ¹⁾ , ādas vaskulīts ¹⁾ , lihenoida ādas reakcija ¹⁾
	Nav zināmi	Dermatomiozīta simptomu pasliktināšanās ¹⁾
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Skeleta un muskuļu sāpes
	Bieži	Muskuļa spazmas (tai skaitā paaugstināts kreatīnīfosfokināzes līmenis asinīs)
	Retāk	Pārciomolīze, sistēmiska sarkanā vilkēde
	Reti	Sarkanai vilkēdei līdzīgs sindroms ¹⁾
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži	Nieru darbības traucējumi, hematūrija
	Retāk	Niktūrija
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Retāk	Erektīlā disfunkcija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā*	Ļoti bieži	Reakcija injekcijas vietā (tai skaitā eritēma injekcijas vietā)
	Bieži	Sāpes krūtīs, tūska, pireksija ¹⁾
	Retāk	Iekaisums
Izmeklējumi	Bieži	Asinsreces un asiņošanas traucējumi (tai skaitā pagarināts aktivizētā parciālā tromboplastīna laiks), pozitīvs autoantivienu tests (tai skaitā divpavediena DNS antiviela), paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs
Traumas un saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas*	Bieži	Dzīšanas traucējumi

* sīkāka informācija atrodama citviet 4.3., 4.4. un 4.8. apakšpunktā.

** tai skaitā atklātie pētījumu turpinājumi.

¹⁾ ietverot datus no spontānajiem ziņojumiem.

Hidradenitis suppurativa

Ar adalimumabu (ik nedēļu) ārstētiem HS pacientiem drošuma pamatdati bija atbilstoši jau zināmiem adalimumaba drošuma pamatdatiem.

Uveīts

Adalimumaba drošuma pamatdati pacientiem ar uveītu, kuri ārstēti ar adalimumabu katru otro nedēļu, bija atbilstoši jau zināmiem adalimumaba drošuma pamatdatiem.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Reakcijas injekcijas vietā

Pivotālos kontrolētos pētījumos pieaugušajiem un bērniem 12,9% ar adalimumabu ārstēto pacientu radās reakcijas injekcijas vietā (apsārtums un/vai nieze, asiņošana, sāpes vai pietūkums) salīdzinājumā ar 7,2% pacientu, kas saņēma placebo vai aktīvo kontrolpreparātu. Reakciju dēļ injekcijas vietā zāļu lietošana parasti nebija jāpārtrauc.

Infekcijas

Pivotālos kontrolētos pētījumos pieaugušajiem un bērniem infekciju sastopamība bija 1,51 gadījums uz pacientgadu ar adalimumabu ārstētiem pacientiem un 1,46 gadījumi uz pacientgadu ar placebo un aktīvo kontrolpreparātu ārstētiem pacientiem. Infekcijas pārsvarā bija nazofaringīts, augšējo elpceļu infekcijas, un sinusīts. Vairums pacientu pēc infekcijas likvidēšanas turpināja adalimumaba lietošanu.

Smagu infekciju sastopamība bija 0,04 gadījumi uz pacientgadu ar adalimumabu ārstētiem pacientiem un 0,03 gadījumi uz pacientgadu ar placebo un aktīvo kontrolpreparātu ārstētiem pacientiem.

Kontrolētos un atklātos pētījumos pieaugušajiem un bērniem ar adalimumabu ziņots par smagām infekcijām (tostarp par letālām infekcijām, kas radās reti), piemēram, bija ziņojumi par tuberkulozi (tostarp miliāru un ārpus plaušu lokalizācijas) un invazīvām oportūnistiskām infekcijām (piemēram, diseminēta un ārpus plaušu histoplazmoze, blastomikoze, kokcidioidomikoze, pneimocista, kandidoze, aspergiloze un listerioze). Vairums tuberkulozes gadījumu radās pirmajos astoņos mēnešos pēc ārstēšanas uzsākšanas un varētu liecināt par latentas slimības izpausmi.

Ļaundabīgi jaunveidojumi un limfoproliferatīvi traucējumi

249 pediatriem pacientiem ar kopējo 655,6 pacientgadu lietošanas pieredzi adalimumaba pētījumos pacientiem ar juvenilo idiopātisko artrītu (poliartikulāro juvenilo idiopātisko artrītu un ar entezītu saistīto artrītu) netika novēroti nekādi ļaundabīgi jaunveidojumi. Turklāt, 192 pediatriem pacientiem ar kopējo 498,1 pacientgada lietošanas pieredzi, adalimumaba pētījumos pediatriem pacientiem ar Krona slimību netika novēroti ļaundabīgi jaunveidojumi. 77 pediatriem pacientiem ar kopējo 80,0 pacientgadu lietošanas pieredzi, adalimumaba pētījumā pediatriem pacientiem ar hronisku perēkļaino psoriāzi, netika novēroti ļaundabīgi jaunveidojumi. 60 pediatriem pacientiem ar uveītu, kuriem adalimumaba pētījuma laikā šo zāļu iedarbības ilgums bija 58,4 pacientgadi, ļaundabīgi jaunveidojumi netika novēroti.

Pivotālo adalimumaba pētījumu pieaugušajiem vismaz 12 nedēļas ilgajās kontrolētajās daļās pacientiem ar vidēji smagu vai smagu, aktīvu reimatoīdo artrītu, ankilozējošo spondilītu, aksiālu spondiloartītu bez AS radiogrāfiska apstiprinājuma, psoriātisko artrītu, psoriāzi, hidradenitis suppurativa, Krona slimību un čūlaino kolītu un uveītu novērotais ļaundabīgo jaunveidojumu, izņemot limfomas un nemelanomas ādas vēzi, rādītājs (95% ticamības intervāls) bija 6,8 (4,4; 10,5) uz 1000 pacientgadiem 5291 ar adalimumabu ārstētajam pacientam salīdzinājumā ar 6,3 (3,4; 11,8) uz 1000 pacientgadiem 3444 kontrolgrupas pacientiem (ārstēšanas ilguma mediāna bija 4,0 mēneši adalimumaba lietotājiem un 3,8 mēneši kontrolgrupas pacientiem). Nemelanomas ādas vēža gadījumu sastopamības rādītājs (95% ticamības intervāls) bija 8,8 (6,0; 13,0) uz 1000 pacientgadiem ar adalimumabu ārstētajiem pacientiem un 3,2 (1,3; 7,6) uz 1000 pacientgadiem kontrolgrupas pacientiem. No šiem ādas vēža gadījumiem plakanšūnu karcinomu rādītājs (95% ticamības intervāls)

bija 2,7 (1,4; 5,4) uz 1000 pacientgadiem ar adalimumabu ārstētajiem pacientiem un 0,6 (0,1; 4,5) uz 1000 pacientgadiem kontrolgrupas pacientiem. Limfomas rādītājs (95% ticamības intervāls) bija 0,7 (0,2; 2,7) uz 1000 pacientgadiem ar adalimumabu ārstētajiem pacientiem un 0,6 (0,1; 4,5) uz 1000 pacientgadiem kontrolgrupas pacientiem.

Apvienojot šo klīnisko pētījumu kontrolētās daļas un notiekošos un pabeigtos atklātos pētījumu pagarinājumus, kuru ilguma mediāna ir aptuveni 3,3 gadi, piedaloties 6427 pacientiem un aptverot vairāk nekā 26 439 terapijas pacientgadu, novērotais ļaundabīgo jaunveidojumu, izņemot limfomas un nemelanomas ādas vēža gadījumus, rādītājs ir aptuveni 8,5 uz 1000 pacientgadiem. Novērotais nemelanomas ādas vēža rādītājs ir aptuveni 9,6 uz 1000 pacientgadiem un novērotais limfomu rādītājs ir aptuveni 1,3 uz 1000 pacientgadiem.

Pēcreģistrācijas lietošanas pieredzē no 2003. gada janvāra līdz 2010. gada decembrim, galvenokārt pacientiem ar reimatoīdo artrītu, ziņotais ļaundabīgo jaunveidojumu rādītājs ir aptuveni 2,7 uz 1000 terapijas pacientgadiem. Ziņotie nemelanomas ādas vēža un limfomas rādītāji ir attiecīgi aptuveni 0,2 un 0,3 uz 1000 terapijas pacientgadiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pēcreģistrācijas laikā saņemti ziņojumi par retiem hepatolienālas T-šūnu limfomas gadījumiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Autoantivielas

Pacientiem I - V reimatoīdā artrīta pētījumos vairākas reizes dažādos laikos seruma paraugos pārbaudīja autoantivielas. Šajos pētījumos 11,9% ar adalimumabu ārstēto pacientu un 8,1% ar placebo un aktīvo kontrolpreparātu ārstēto pacientu, kam sākotnēji bija negatīvi antinukleāro antivielu titri, 24. nedēļā bija pozitīvi titri. Diviem no 3441 ar adalimumabu ārstētiem pacientiem visos reimatoīdā artrīta un psoriātiskā artrīta pētījumos attīstījās klīniskas pazīmes, kas liecināja par tikko radušos vilkēdei līdzīgu sindromu. Pēc terapijas pārtraukšanas pacientu stāvoklis uzlabojās. Nevienam pacientam neradās vilkēdes nefrīts vai centrālās nervu sistēmas simptomi.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Kontrolētos III fāzes pētījumos ar adalimumabu ārstētiem reimatoīdā un psoriātiskā artrīta pacientiem ar novērošanas periodu 4 līdz 104 nedēļas, ALAT paaugstināšanās $> 3 \times \text{NAR}$ (normas augšējā robeža) bija 3,7% ar adalimumabu ārstēto pacientu un 1,6% ar kontrolpreparātu ārstēto pacientu.

Kontrolētos III fāzes pētījumos ar adalimumabu pacientiem ar poliartikulāro juvenilo idiopātisko artrītu, kas bija 4 - 17 gadus veci, un ar enteziņu saistītu artrītu, kas bija 6 - 17 gadus veci, ALAT paaugstināšanās $> 3 \times \text{NAR}$ 6,1% ar adalimumabu ārstēto pacientu un 1,3% ar kontrolpreparātu ārstēto pacientu. Vairums ALAT paaugstināšanās gadījumu radās, vienlaikus lietojot metotreksātu. Nevienam ALAT paaugstināšanās gadījumu $> 3 \times \text{NAR}$ neradās III fāzes pētījumā ar adalimumabu pacientiem ar poliartikulāro juvenilo idiopātisko artrītu vecumā no 2 līdz < 4 gadiem.

Kontrolētos III fāzes pētījumos ar adalimumabu ārstētiem Krona slimības un čūlainā kolīta pacientiem ar novērošanas periodu 4 līdz 52 nedēļas, ALAT paaugstināšanās $> 3 \times \text{NAR}$ radās 0,9% ar adalimumabu ārstēto pacientu un 0,9% ar kontrolpreparātu ārstēto pacientu.

III fāzes pētījumos ar adalimumabu pediatriskiem pacientiem ar Krona slimību, kas izvērtēja divu no ķermeņa masas atkarīgu devu balstterapijas shēmu pēc indukcijas terapijas, kas bija atkarīga no ķermeņa masas, līdz pat 52 terapijas nedēļām, efektivitāti un drošumu, ALAT paaugstināšanās $> 3 \times \text{NAR}$ bija 2,6% (5/192) pacientu, no kuriem 4 vienlaicīgi saņēma imūnsupresantus.

Kontrolētos III fāzes pētījumos ar adalimumabu ārstētiem perēkļainās psoriāzes pacientiem ar novērošanas periodu 12 līdz 24 nedēļas, ALAT paaugstināšanās $> 3 \times \text{NAR}$ bija 1,8% ar adalimumabu ārstēto pacientu un 1,8% ar kontrolpreparātu ārstēto pacientu.

Neviens ALAT paaugstināšanās gadījums $> 3 \times \text{NAR}$ neradās III fāzes pētījumā ar adalimumabu pacientiem ar perēkļaino psoriāzi.

Kontrolētos pētījumos ar adalimumabu ārstētiem (sākotnējā deva 160 mg 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā, un pēc tam sākot no 4. nedēļas 40 mg katru nedēļu), hidradenitis suppurativa pacientiem ar novērošanas periodu 12 līdz 16 nedēļas, ALAT paaugstināšanās $> 3 \times \text{NAR}$ bija 0,3% ar adalimumabu ārstēto pacientu un 0,6% ar kontrolpreparātu ārstēto pacientu.

Kontrolētos pētījumos ar adalimumabu ārstētiem (sākotnējā deva 80 mg 0. nedēļā ar sekojošu 40 mg devu katru otro nedēļu, sākot ar 1. nedēļu) pieaugušiem uveīta pacientiem ar novērošanas periodu līdz pat 80 nedēļām ar vidējo lietošanas laiku 166,5 dienas un 105,0 dienas, attiecīgi adalimumaba un kontroles grupā, ALAT paaugstināšanās $> 3 \times \text{NAR}$ bija 2,4% ar adalimumabu ārstēto pacientu un 2,4% ar kontrolpreparātu ārstēto pacientu.

Klīniskajos pētījumos visu indikāciju pacientiem ALAT paaugstināšanās bija asimptomātiska, vairumā gadījumu īslaicīga un turpinot ārstēšanu izzuda. Tomēr pēcreģistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi par aknu mazspēju, kā arī par mazāk smagiem aknu darbības traucējumiem, kas var izraisīt aknu mazspēju, tādu kā hepatītu, tajā skaitā autoimūno hepatītu, pacientiem, kuri saņēma adalimumabu.

Vienlaicīga ārstēšana ar azatioprinu/6-merkaptopurīnu

Krona slimības pētījumos pieaugušiem pacientiem, augstāka incidence ar ļaundabīgām un ar nopietnām infekcijām saistītām blakusparādībām tika konstatēta ārstējot ar adalimumabu un azatioprinu/ 6-merkaptopurīnu kombināciju, salīdzinot tikai ar adalimumaba terapiju.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskos pētījumos nenovēroja devu ierobežojošu toksisku ietekmi. Augstākais pārbaudītais devu līmenis bija daudzkārtējas, intravenozas 10 mg/kg devas, kas ir aptuveni 15 reižu vairāk nekā ieteiktā deva.

5. FARMAKOĻOGISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti tumora nekrozes faktora alfa (TNF-a) inhibitori. ATĶ kods: L04AB04

Kromeja ir biolīdzīgas zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

Darbības mehānisms

Adalimumabs specifiski saistās pie TNF un neitralizē TNF bioloģisko darbību, bloķējot tā mijiedarbību ar p55 un p75 šūnu virsmas TNF receptoriem.

Adalimumabs arī modulē bioloģisko atbildes reakciju, ko inducē vai regulē TNF, tostarp adhēzijas molekulu, kas nosaka leikocītu migrāciju (ELAM-1, VCAM-1 un ICAM-1 ar IC_{50} 0,1 - 0,2 nM), daudzuma pārmaiņas.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pēc ārstēšanas ar adalimumabu pacientiem ar reimatoīdo artrītu novēroja strauju akūtās fāzes iekaisuma mediatoru (C-reaktīvā olbaltuma (CRO) un eritrocītu grimšanas ātruma (EGĀ)) un seruma citokīnu (IL-6) līmeņa pazemināšanos salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni. Matrices metālproteināžu (MMP-1 un MMP-3), kas rada audu remodelāciju, izraisot skrimšļu sabrukšanu, līmenis pēc adalimumaba ievadīšanas arī pazeminājās. Ar adalimumabu ārstētiem pacientiem parasti uzlabojās hroniska iekaisuma hematoloģiskie raksturlielumi.

Pēc ārstēšanās ar adalimumabu pacientiem ar poliartrikulāru juvenīlu idiopātisko artrītu, Krona slimību, čūlaino kolītu un hidradenitis suppurativa tika novērota arī strauja C-reaktīvā olbaltuma līmeņa samazināšanās. Pacientiem ar Krona slimību tika novērota šūnu, kuras izdala iekaisuma marķierus, skaita samazināšanās zarnās, tai skaitā ievērojama TNF α ekspresijas samazināšanās. Endoskopiskos pētījumos par zarnu gļotādu pierādīta gļotādas atveseļošanās ar adalimumabu ārstētiem pacientiem.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Juvenils idiopātisks artrīts (JIA)

Poliartikulārs juvenils idiopātisks artrīts (pJIA)

Adalimumaba drošums un efektivitāte tika vērtēta divos pētījumos (pJIA I un II) bērniem ar aktīvu poliartrikulāru vai poliartrikulāru juvenila idiopātiska artrīta gadu, kuriem bija dažādi JIA sākšanās veidi (visbiežāk negatīvs vai pozitīvs reimatoīdā faktora poliartrīts un paplašinātais oligoartrīts).

pJIA-I

Adalimumaba lietošanas drošums un efektivitāte tika vērtēta daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, paralēlu grupu pētījumā 171 bērnam (4 - 17 gadu vecumā) ar poliartrikulāru JIA. Atklātajā ievadfāzē (OL LI - open-label lead in phase) pacienti tika stratificēti divās grupās - ārstētie ar MTX (metotreksātu) vai kuri netika ārstēti ar MTX. Pacienti, kuri netika ārstēti ar MTX, vai nu vispār nebija saņēmuši MTX, vai tā lietošana bija pārtraukta vismaz divas nedēļas pirms pētījuma zāļu lietošanas. Pacienti turpināja lietot stabilas NPL un/vai prednizona devas (< 0,2 mg /kg/dienā vai maksimāli 10 mg/dienā). OL LI fāzē visi pacienti saņēma 24 mg/m² vai maksimāli 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu 16 nedēļas. Pacientu sadalījums pēc vecuma un minimālās, vidējās un maksimālās devas, kas saņemta OL LI fāzē, parādītas 7. tabulā.

7. tabula. Pacientu sadalījums pēc vecuma un adalimumaba devas, kas saņemta OL LI fāzē

Vecuma grupa	Pacientu skaits sākumā n (%)	Minimālā, vidējā un maksimālā deva
4-7 gadi	31 (18,1)	10, 20 un 25 mg
8-12 gadi	71 (41,5)	20, 25 un 40 mg
13-17 gadi	69 (40,4)	25, 40 un 40 mg

Pacientiem, kuriem 16. nedēļā konstatēja Pediatriko ACR 30 atbildes reakciju, bija piemēroti nejaušinātai iedalīšanai dubultmaskētajā (DB - *double blind*) fāzē, un saņēma vai nu adalimumabu 24 mg/m² līdz pat 40 mg, vai placebo katru otro nedēļu vēl 32 nedēļas vai līdz slimības uzliesmojumam.

Slimības uzliesmojuma kritēriji tika definēti kā pasliktināšanās par $\geq 30\%$, salīdzinot ar sākumstāvokli ≥ 3 no 6 Pediatrikās ACR pamatkritērijos, ≥ 2 aktīvas locītavas un uzlabošanās par $\geq 30\%$ ne vairāk kā 1 no 6 kritērijiem. Pēc 32 nedēļām vai slimības uzliesmojuma brīdī pacienti bija piemēroti iekļaušanai atvērta pagarinājuma fāzē.

8. tabula. Pediatrikās ACR 30 atbildes reakcijas JIA pētījumā

Grupa	MTX		Bez MTX	
Fāze				
OL-LI 16 nedēļas				
Pediatriskā ACR 30 atbildes reakcija (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Efektivitātes iznākumi				
Dubultmaskēta, 32 nedēļas	Adalimumabs/MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Adalimumabs (N = 30)	Placebo (N = 28)
Slimības uzliesmojumi pēc 32 nedēļām ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^c
Mediānais laiks līdz slimības uzliesmojumam	> 32 nedēļas	20 nedēļas	> 32 nedēļas	14 nedēļas

^a Pediatriskās (Ped) ACR 30/50/70 atbildes reakcijas 48. nedēļā stipri pārsniedz reakcijas ar placebo ārstētiem pacientiem.

^b p = 0,015.

^c p = 0,031.

No tiem, kuriem bija atbildes reakcija 16. nedēļā (n=144), Pediatriskā ACR 30/50/70/90 atbildes reakcijas saglabājās līdz sešiem gadiem OLE (*Open Label Extension*) fāzē pacientiem, kuri saņēma adalimumabu visā pētījuma laikā. 6 gadus vai ilgāk ārstēja kopumā 12 pacientus, no kuriem 11 bija sākotnējā vecuma grupā 4 līdz 12 gadi, bet 8 - sākotnējā vecuma grupā 13 līdz 17 gadi.

Vispārējās atbildes reakcijas bija kopumā labākas, un mazākam pacientu skaitam izveidojās antivielas, ārstējot ar adalimumabu un MTX kombināciju, salīdzinot tikai ar adalimumaba terapiju. Ņemot vērā šos rezultātus, Kromeja ieteicams lietot kombināciju ar MTX, un pacientiem, kuriem MTX lietošana nav piemērota, - monoterapijā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

pJIA-II

Adalimumaba drošums un efektivitāte tika vērtēta atklātā, daudzcentru pētījumā ar 32 bērniem (vecumā no 2 - < 4 gadiem un ar ķermeņa masu < 15 kg), kuriem bija vidēji smags vai smags aktīvs poliartrikulārs JIA. Pacienti saņēma 24 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma (KVL) līdz maksimāli 20 mg adalimumaba katru otro nedēļu 24 nedēļas, kā vienu devu subkutānas injekcijas veidā. Pētījuma laikā vairums pacientu vienlaikus lietoja MTX, mazāk ziņoja, ka lieto kortikosteroīdus vai NPL.

Izmantojot novērojamo četru pieeju, 12. un 24. nedēļās Pediatriskā ACR 30 atbildes reakcija bija attiecīgi 93,5% un 90,0%. Proporcionālais pacientu skaits, kam 12. un 24. nedēļās Pediatriskā ACR 50/70/90 bija attiecīgi 90,3%/61,3%/38,7% un 83,3%/73,3%/36,7%. No tiem, kuriem bija atbildes reakcija (Pediatriskā ACR 30) 24. nedēļā (n=27 no 30 pacientiem), Pediatriskā ACR 30 atbildes reakcija saglabājās līdz 60 nedēļām OLE fāzē pacientiem, kuri saņēma adalimumabu visā pētījuma laikā. 60 nedēļas vai ilgāk ārstēja kopumā 20 pacientus.

Ar entezītu saistīts artrīts

Adalimumaba lietošanas drošumu un efektivitāti vērtēja daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā pētījumā 46 pediatriem pacientiem (6 - 17 gadus veciem) ar vidēji smagu ar entezītu saistītu artrītu. Pacienti tika nejaušināti iedalīti, lai saņemtu vai nu 24 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma (BSA) adalimumaba maksimāli līdz 40 mg, vai placebo katru otro nedēļu 12 nedēļas. Pēc dubultmaskētā perioda bija atklātas lietošanas (OL) periods, kura laikā pacienti saņēma 24 mg/m² BSA adalimumaba maksimāli līdz 40 mg katru otro nedēļu subkutāni vēl 192 nedēļas. Primārais mērķa kritērijs bija procentuālā aktīvo locītavu skaita ar artrītu (pietūkums ne deformācijas dēļ vai locītavas ar zaudētām kustībām plus sāpes un/vai jutīgums) pārmaiņa, salīdzinot ar sākumstāvokli, līdz 12. nedēļai, ko sasniedza ar vidējo procentuālo samazinājumu -62,6% (mediānā procentuālā pārmaiņa -88,9%) pacientiem adalimumaba grupā, salīdzinot ar -11,6% (mediānā procentuālā pārmaiņa -50,0%)

pacienti placebo grupā. 26 no 31 (84%) pacienta adalimumaba grupā, kas palika pētījumā, aktīvo locītavu ar artrītu skaita samazinājums saglabājās OL periodā līdz pētījuma 156. nedēļai. Lai gan statistiski nenozīmīgi, vairumam pacientu konstatēja klīnisku sekundāro mērķa kritēriju uzlabošanos, piemēram, entezīta vietu skaita, jutīgu locītavu skaita (TJC), pietūkušu locītavu skaita (SJC), pediatrikās ACR 50 atbildes reakcijas un pediatrikās ACR 70 atbildes reakcijas.

Reimatoīdais artrīts pieaugušajiem

Adalimumabs tika pētīts vairāk nekā 3000 pacientiem visos reimatoīdā artrīta klīniskajos pētījumos. Adalimumaba efektivitāte un drošums tika vērtēti piecos randomizētos, dubultaklos un labi kontrolētos pētījumos. Daži pacienti tika ārstēti līdz pat 120 mēnešiem.

RA pētījumā I pārbaudīja 271 pacientu ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kuri bija > 18 gadus veci un kam iepriekš bija bijusi neefektīva terapija ar vismaz vienu slimību modificējošu pretreimatisma līdzekli un metotreksāts 12,5 – 25 mg devā (10 mg, ja bija metotreksāta nepanesamība) katru nedēļu nebija pietiekami efektīvs, un kam metotreksāta deva bija nemainīgi 10 – 25 mg katru nedēļu. 20, 40 vai 80 mg adalimumaba devas vai placebo ievadīja katru otro nedēļu 24 nedēļas.

RA pētījumā II pārbaudīja 544 pacientus ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kuri bija > 18 gadus veci un kam iepriekš bija bijusi neefektīva terapija ar vismaz vienu slimību modificējošu pretreimatisma līdzekli. 20 vai 40 mg adalimumaba devas ievadīja suplūšanas injekcijas veidā katru otro nedēļu un placebo alternatīvajās nedēļās vai katru nedēļu 26 nedēļas; placebo ievadīja katru nedēļu tikpat ilgi. Citu slimību modificējošu pretreimatisma līdzekļu lietošana nebija atļauta.

RA pētījumā III pārbaudīja 619 pacientus ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kuri bija > 18 gadus veci un kuriem bija neefektīva atbildes reakcija uz metotreksāta 12,5 – 25 mg devām vai bija 10 mg metotreksāta (reizi nedēļā) nepanesamība. Šajā pētījumā bija trīs grupas. Pirmā saņēma placebo injekcijas katru nedēļu 52 nedēļas. Otrā saņēma 20 mg adalimumaba katru nedēļu 52 nedēļas. Trešā grupa saņēma 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu ar placebo injekcijām alternatīvajās nedēļās. Pēc pirmo 52 pētījuma nedēļu pabeigšanas, 457 pacienti pētījuma atklātajā pagarinājuma fāzē saņēma 40 mg adalimumaba/MTX katru otro nedēļu līdz 10 gadiem.

RA pētījumā IV primāri vērtēja drošumu 636 pacientiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kuri bija > 18 gadus veci. Pacienti drīkstēja būt gan tādi, kas iepriekš nav saņēmuši slimību modificējošu pretreimatisma līdzekli, gan tādi, kas turpināja lietot reimatoloģisku terapiju, ja vien terapija bija stabila vismaz 28 dienas. Šī terapija bija metotreksāts, leflunomīds, hidroksihlorohīns, sulfasalazīns un/vai zelta sāļi. Pacienti tika nejaušināti iedalīti grupās, kas saņēma vai nu 40 mg adalimumaba, vai placebo katru otro nedēļu 24 nedēļas.

RA pētījumā V tika vērtēti 799 iepriekš ar metotreksātu neārstēti pieauguši pacienti ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu agrīnā stadijā (vidējais slimības ilgums nepārsniedza 9 mēnešus). Šajā pētījumā tika vērtēta reimatoīdā artrīta locītavu bojājuma pazīmju un simptomu un progresēšanas ātruma samazināšanas efektivitāte pēc 104 nedēļām, lietojot katru otro nedēļu 40 mg adalimumaba/metotreksāta kombinācijas terapiju, 40 mg adalimumaba monoterapiju, lietojot to katru otro nedēļu, un metotreksāta monoterapiju. Pēc pirmo 104 pētījuma nedēļu pabeigšanas, 497 pacienti pētījuma atvērtajā pagarinātajā fāzē saņēma 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu līdz 10 gadiem.

Primārais mērķa kritērijs RA pētījumā I, II un III un sekundārais mērķa kritērijs RA pētījumā IV bija procentuālais pacientu īpatsvars, kas sasniedza ACR 20 atbildes reakciju 24. vai 26. nedēļā. RA pētījumā V primārais mērķa kritērijs bija procentuālais pacientu īpatsvars, kas sasniedza ACR 50 atbildes reakciju 52. nedēļā. III un IV pētījumā bija papildu primārie mērķa kritēriji pēc 52 nedēļām - slimības progresēšanas aizkavēšanās (noteikta pēc rentgenogrammas rezultātiem). RA pētījumā III primārais mērķa kritērijs bija arī dzīves kvalitātes izmaiņas.

ACR atbildes reakcija

Procentuālais ar adalimumabu ārstēto pacientu skaits, kas sasniedza ACR 20, 50 un 70 atbildes reakciju, RA pētījumā I, II un III bija vienāds. Rezultāti, lietojot 40 mg devu katru otro nedēļu, apkopoti 9. tabulā.

9. tabula. ACR atbildes reakcijas ar placebo kontrolētos pētījumos (procentuālais pacientu īpatsvars)

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

^a RA pētījumā I pēc 24 nedēļām, RA pētījumā II pēc 26 nedēļām, un RA pētījumā III pēc 24 un 52 nedēļām.

^b 40 mg adalimumaba, ievadīti katru otro nedēļu.

^c MTA - metotreksāts.

^{**}p < 0,01, adalimumaba, salīdzinot ar placebo

RA pētījumos I - IV visas individuālās ACR atbildes reakcijas kritēriju sastāvdaļas (jutīgo un pietūkušo locītavu skaits, ārsta un pacienta vērtējums par slimības aktivitāti un sāpēm, darba spēju zuduma indeksa (HAQ) punkti un CRP (mg/dl) raksturlielumi) pēc 24 vai 26 nedēļām salīdzinājumā ar placebo uzlabojās. RA pētījumā III šī uzlabošanās saglabājās 52 nedēļas.

Atklātā RA III pētījuma pagarinājumā vairumam pacientu, kuriem bija ACR atbildes reakcija, tā saglabājās, novērojot tos līdz 10 gadiem. No 207 pacientiem, kas tika randomizēti adalimumaba 40 mg saņemšanai katru otro nedēļu, 114 turpināja lietot adalimumabu pa 40 mg katru otro nedēļu 5 gadus. No šiem pacientiem 85 (75,4%) bija ACR 20 atbildes reakcijas; 72 pacientiem (63,2%) bija ACR 50 atbildes reakcija, un 41 pacientam (36%) bija ACR 70 atbildes reakcija. No 207 pacientiem 81 turpināja lietot adalimumabu pa 40 mg katru otro nedēļu 10 gadus. No šiem pacientiem 64 (79,0%) bija ACR 20 atbildes reakcija, 56 pacientiem (69,1%) bija ACR 50 atbildes reakcija un 43 pacientiem (53,1%) bija ACR 70 atbildes reakcija.

RA pētījumā IV ACR 20 atbildes reakcija adalimumaba plus standarta aprūpi saņemušajiem pacientiem bija statistiski labāka nekā pacientiem, kas saņēma placebo plus standarta aprūpi (p < 0,001).

RA pētījumos I - IV ar adalimumabu ārstētie pacienti sasniedza statistiski ticamu ACR 20 un 50 atbildes reakciju salīdzinājumā ar placebo jau 1 - 2 nedēļas pēc ārstēšanas uzsākšanas.

RA pētījumā V ar agrīnas stadijas reimatoīdā artrīta pacientiem, kuri iepriekš nebija ārstēti ar metotreksātu, kombinēta terapija ar adalimumabu un metotreksātu pēc 52 nedēļām izraisīja ātrāku un nozīmīgi labāku ACR atbildes reakciju nekā metotreksāta monoterapija un adalimumaba monoterapija, un pēc 104 nedēļām atbildes reakcija bija saglabājusies (skatīt 10. tabulu).

10. tabula. ACR atbildes reakcijas RA pētījumā V (procentuālais pacientu īpatsvars)

Atbildes reakcija	MTX n=257	Adalimumabs n=274	Adalimumabs/MTX n=268	p-vērtība ^a	p-vērtība ^b	p-vērtība ^c
ACR20						
52. nedēļa	62.6%	54.4%	72.8%	0.013	<0.001	0.043
104. nedēļa	56.0%	49.3%	69.4%	0.002	<0.001	0.140
ACR50						
52. nedēļa	45.9%	41.2%	61.6%	<0.001	<0.001	0.317
104. nedēļa	42.8%	36.9%	59.0%	<0.001	<0.001	0.162
ACR70						
52. nedēļa	27.2%	25.9%	45.5%	<0.001	<0.001	0.656
104. nedēļa	28.4%	28.1%	46.6%	<0.001	<0.001	0.864

a. p vērtība iegūta no metotreksāta monoterapijas un adalimumaba/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot *Mann-Whitney* U-testu.

b. p vērtība iegūta no adalimumaba monoterapijas un adalimumaba/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot *Mann-Whitney* U-testu.

c. p vērtība iegūta no adalimumaba monoterapijas un metotreksāta monoterapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot *Mann-Whitney* U-testu.

Atklātā RA V pētījuma pagarinājumā ACR atbildes reakcijas rādītāji saglabājās, novērojot pacientus līdz 10 gadiem. No 542 pacientiem, kuri tika nejaušināti iedalīti, lai saņemtu adalimumabu pa 40 mg katru otro nedēļu, 170 turpināja lietot adalimumabu pa 40 mg katru otro nedēļu 10 gadus. No šiem pacientiem 154 (90,6%) bija ACR 20 atbildes reakcijas, 127 pacientiem (74,7%) bija ACR 50 atbildes reakcijas un 102 pacientam (60,0%) bija ACR 70 atbildes reakcijas.

52. nedēļā 42,9% pacientu, kuri saņēma kombinētu adalimumaba/metotreksāta terapiju, sasniedza klīnisku remisiju (DAS28 (CRO) < 2,6) salīdzinājumā ar 20,6% pacientu, kuri saņēma metotreksāta monoterapiju, un 23,4% pacientu, kuri saņēma adalimumaba monoterapiju. Kombinētā adalimumaba/metotreksāta terapija bija klīniski un statistiski pārāka par metotreksātu ($p < 0,001$) un adalimumaba monoterapiju ($p < 0,001$), sasniedzot zemu slimības aktivitātes līmeni pacientiem ar nesenu diagnosticētu vidēji smagu vai smagu reimatoīdo artrītu. Atbildes reakcija abās monoterapijas grupās bija līdzīga ($p = 0,447$).

No 342 pacientiem, kas sākotnēji bija nejaušināti iedalīti adalimumaba monoterapijai vai kombinētajai adalimumaba/metotreksāta terapijai un kuri tika iesaistīti atklātajā pētījuma pagarinājumā, 171 pacients pabeidza 10 gadu ārstēšanu ar adalimumabu. No šiem pacientiem, 109 (63,7%) pēc 10 gadu ārstēšanas tika ziņots par remisiju.

Radiogrāfiskās izmaiņas

RA pētījumā III pacientiem, kuri saņēma adalimumabu un kuriem vidējais slimošanas ilgums ar reimatoīdo artrītu bija apmēram 11 gadu, locītavu strukturālo bojājumu noteica radiogrāfiski un novērtēja kā izmaiņas starp kopējo modificēto *Sharp* skalas punktu skaitu (TSS) un tā komponentiem, eroziju skalas punktu skaitu un locītavas spraugas sašaurināšanās punktu skaitu. Pēc 6 un 12 mēnešiem adalimumaba/metotreksāta pacientiem tika konstatēts, ka locītavu izmaiņas radiogrāfiski ir progresējušas ievērojami mazāk nekā pacientiem, kuri saņēma tikai metotreksātu (skatīt 9. tabulu).

Atvērtā pagarinātās fāzes RA pētījumā III strukturālo bojājumu progresijas pakāpes mazināšanās pacientu apakšgrupā turpinās 8 un 10 gadus. Pēc 8 gadiem radiogrāfiski tika izmeklēts 81 no 207 pacientiem, kuri sākotnēji tika ārstēti ar 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu. No šiem pacientiem 48 nekonstatēja strukturālo bojājumu progresiju, salīdzinot ar sākumstāvokli, to izsakot ar *mSharp* skalas kopējā punktu skaita 0,5 vai mazāku izmaiņu. Pēc 10 gadiem radiogrāfiski tika izmeklēti 79 no 207 pacientiem, kuri sākotnēji tika ārstēti ar 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu. No šiem pacientiem 40 nekonstatēja strukturālo bojājumu progresiju, salīdzinot ar sākumstāvokli, to izsakot ar *mSharp* skalas kopējā punktu skaita 0,5 vai mazāku izmaiņu.

11. tabula. Radiografiskas izmaiņas RA pētījumā III 12 mēnešu laikā

	Placebo/ MTX ^a	Adalimumabs/MTX 40 mg katru otro nedēļu	Placebo/MTX- adalimumabs/ MTX (95% ticamības intervāls ^b)	p-vērtība
Kopējais <i>Sharp</i> skalas punktu skaits	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001
Eroziju skalas punktu skaits	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
LSS(JSN) ^d punktu skaits	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^a metotreksāts.

^b 95% ticamības intervāls punktu skaita atšķirībām starp metotreksātu un adalimumabu.

^c pamatots ar kategoriju analīzi.

^d locītavas spraugas sašaurināšanās.

RA pētījumā V strukturālo locītavu bojājumu vērtēja radiogrāfiski un izteica kā modificētā kopējā *Sharp* punktu skaita pārmaiņu (skatīt 12. tabulu).

12. tabula. Vidējās radiogrāfiskās pārmaiņas pēc 52 nedēļām RA pētījumā V

	MTX n=257 (95 % ticamības intervāls)	Adalimumabs n=274 (95 % ticamības intervāls)	Adalimumabs/MTX n=268 (95 % ticamības intervāls)	p- vērtība ^a	p- vērtība ^b	p- vērtība ^c
Kopējais <i>Sharp</i> skalas punktu skaits	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	2,5 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Eroziju skalas punktu skaits	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 punktu skaits	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a p vērtība iegūta no metotreksāta monoterapijas un adalimumaba/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot *Mann-Whitney* U-testu.

^b p vērtība iegūta no adalimumaba monoterapijas un adalimumaba /metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot *Mann-Whitney* U-testu.

^c p vērtība iegūta no adalimumaba monoterapijas un metotreksāta monoterapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot *Mann-Whitney* U-testu

Pēc 52 un 104 ārstēšanas nedēļām procentuālais pacientu īpatsvars, kuriem nebija slimības progresēšanas (modificētā kopējā *Sharp* punktu skaita pārmaiņa no sākumstāvokļa $\leq 0,5$), adalimumaba/metotreksāta kombinētas terapijas gadījumā (attiecīgi 63,8% un 61,2%) bija nozīmīgi lielāks nekā metotreksāta monoterapijas (attiecīgi 37,4% un 33,5%) un adalimumaba monoterapijas gadījumā (attiecīgi 50,7%, $p < 0,002$ un 44,5%, $p < 0,001$).

Atklātā RA V pētījuma pagarinājumā pacientiem, kas sākotnēji bija nejaušināti iedalīti metotreksāta monoterapijai, adalimumaba monoterapijai un adalimumaba/metotreksāta kombinētai terapijai, modificētā kopējā *Sharp* punktu skaita vidējās pārmaiņas pēc 10 gadiem, salīdzinot ar sākumstāvokli,

bija attiecīgi 10,8; 9,2 un 3,9. Pacientu daļa, kuriem neuzrādīja radiogrāfisku progresēšanu, attiecīgi bija 31,3%; 23,7% un 36,7%.

Dzīves kvalitāte un fiziskās funkcijas

Visos četros adekvātos un labi kontrolētos pētījumos ar veselību saistīto dzīves kvalitāti un fiziskās funkcijas vērtēja, izmantojot Veselības vērtējuma aptaujas (*Health Assessment Questionnaire* (HAQ)) darba spēju zuduma indeksu, kas RA pētījumā III bija iepriekš noteiktais primārais mērķa kritērijs 52. nedēļā. Visas adalimumaba devas/shēmas visos četros pētījumos nodrošināja statistiski ticami labāku HAQ darba spēju zuduma indeksa uzlabošanu no sākotnējā stāvokļa līdz 6. mēnesim salīdzinājumā ar placebo un RA pētījumā III tādu pašu rezultātu konstatēja 52. nedēļā. Īsa veida veselības pārskata (SF 36) rezultāti par visām adalimumaba devām/shēmām visos četros pētījumos apstiprina šos atklājumus. 40 mg devai katru otro nedēļu bija statistiski ticams fiziskās komponentes apkopojuma (PCS) punktu skaits, kā arī statistiski ticams sāpju un vitalitātes sfēras punktu skaits. Statistiski ticams noguruma mazināšanās, kas noteikta ar funkcionālu hroniskas slimības terapijas vērtējumu (FACIT), punktu skaits bija visos trijos pētījumos, kuros tas tika vērtēts (RA pētījumi I, III, IV).

RA pētījumā III vairumam pacientu, kuriem tika sasniegta fizikālo funkciju uzlabošanās un kuri turpināja ārstēšanu, uzlabošanās tika novērota visa pētījuma atvērtās fāzes laikā līdz pat 520. nedēļai (120 mēnešiem). Dzīves kvalitātes uzlabošanās tika mērīta līdz 156. nedēļai (36 mēnešiem), un šajā laikā tās paaugstināšanās saglabājās.

RA pētījumā V HAQ darba spēju zuduma indeksa un SF 36 fiziskā komponentes uzlabošanās pēc 52 nedēļām adalimumaba/metotreksāta kombinētās terapijas gadījumā bija lielāka ($p < 0,001$) nekā metotreksāta monoterapijas un adalimumaba monoterapijas gadījumā, kas saglabājās līdz 104. nedēļai. No 250 pacientiem, kas pabeidza pētījuma atvērtās fāzes pagarinājumu, fiziskās funkcijas uzlabošanās saglabājās visos 10 ārstēšanās gados.

Pereklainā psoriāze bērniem

Adalimumabs efektivitāte tika vērtēta randomizētā, dubultaklā, kontrolētā pētījumā ar 114 pediatrikajiem pacientiem no 4 gadu vecuma ar smagu hronisku perēklainu psoriāzi (kā noteikts $\bar{A}VN, \geq 4$ vai $> 20\%$ BSA iesaiste vai $> 10\%$ BSA iesaiste ar ļoti lieliem bojājumiem vai PASI ≥ 20 vai ≥ 10 ar attiecīgu klīnisku sejas, genitālo vai plaukstu/pēdu iesaisti), kas netika atbilstoši kontrolēti ar sistēmisko terapiju un helioterapiju vai fototerapiju.

Pacienti saņēma adalimumabu 0,8 mg/kg katru otro nedēļu (līdz 40 mg), 0,4 mg/kg katru otro nedēļu (līdz 20 mg) vai metotreksātu 0,1 - 0,4 mg/kg katru nedēļu (līdz 25 mg). 16. nedēļā vairāk pacientiem, kas bija nejaušināt iedalīti adalimumaba 0,8 mg/kg lietošanai, bija pozitīva efektivitātes atbildes reakcija (piemēram PASI 75), nekā tiem, kas tika nejaušināti iedalīti 0,4 mg/kg lietošanai reizi divas nedēļas vai MTX lietošanai.

13. tabula. Perēklainās psoriāzes bērniem efektivitātes rezultāti 16. nedēļā

	MTX ^a N = 37	Adalimumabs 0,8 mg/kg katru 2. nedēļu N = 38
PASI 75 ^b	12 (32,4%)	22 (57,9%)
$\bar{A}VN$: tīrais/minimālais ^c	15 (40,5%)	23 (60,5%)

^a MTX = metotreksāts.

^b $P = 0,027$, adalimumabs 0,8 mg/kg, salīdzinot ar MTX.

^c $P = 0,083$, adalimumabs 0,8 mg/kg, salīdzinot ar MTX.

Pacientiem, kas sasniedza PASI 75 un $\bar{A}VN$ skaidrās vai minimālās atbildes reakcijas, tika pārtraukta ārstēšana līdz 36 nedēļām un tika novērots slimības kontroles trūkums (t.i., $\bar{A}VN$ pasliktināšanās vismaz par 2 vienībām). Šādiem pacientiem tika dots adalimumabs 0,8 mg/kg katru otro nedēļu vēl 16 nedēļas un novērotie atbildes reakciju rādītāji bija vienādi ar iepriekšējo dubultaklo periodu: PASI 75

atbildes reakcija 78,9% gadījumu (15 no 19 subjektiem) un ĀVN skaidrā vai minimālā atbildes reakcija 52,6% gadījumu (10 no 19 subjektiem).

Pētījuma atvērta daļā PASI 75 un ĀVN skaidrās vai minimālās atbildes reakcijas tika saglabātas vēl papildu 52 nedēļas bez jauniem drošuma atklājumiem.

Psoriāze pieaugušajiem

Adalimumaba lietošanas drošums un efektivitāte tika pētīta pieaugušiem pacientiem ar hronisku perēkļaino psoriāzi ($\geq 10\%$ BSA iesaiste un Psoriāzes laukuma un smaguma pakāpes indekss (*Psoriasis Area and Severity Index* - PASI) ≥ 12 vai ≥ 10), kuri randomizētos, dubultmaskētos pētījumos bija kandidāti sistēmiskai terapijai vai fototerapijai. 73% Psoriāzes pētījumos I un II iekļauto pacientu iepriekš bija saņēmuši sistēmisku terapiju vai fototerapiju. Adalimumaba lietošanas drošums un efektivitāte tika pētīta arī pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu hronisku perēkļaino psoriāzi un vienlaicīgu plauktu un/vai pēdu psoriāzi, kuri randomizētos, dubultmaskētos pētījumos bija kandidāti sistēmiskai terapijai (Psoriāzes pētījums III).

Psoriāzes pētījumā I (REVEAL) tika vērtēti 1212 pacienti trijos ārstēšanas periodos. A periodā pacienti saņēma placebo vai adalimumabu 80 mg sākotnējā devā, pēc tam katru otro nedēļu pa 40 mg, sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas. Pēc 16 ārstēšanas nedēļām pacienti, kuri sasniedza vismaz PASI 75 atbildes reakcijas (PASI punktu skaita uzlabošanās par vismaz 75% salīdzinājumā ar sākotnējo), sāka B periodu un atklāti saņēma 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu. Pacienti, kuriem saglabājās $\geq$ PASI 75 atbildes reakcijas 33. nedēļā un sākotnēji bija nejaušināti iedalīti aktīvajai terapijai A periodā, tika atkārtoti randomizēti C periodā 40 mg adalimumaba saņemšanai katru otro nedēļu vai placebo vēl papildus 19 nedēļas. Visās ārstēšanas grupās vidējais sākotnējais PASI punktu skaits bija 18,9 un sākotnējais Ārsta vispārējā novērtējuma (ĀVN) punktu skaits bija no "mērena" (53% iekļauto subjektu) līdz "smagam" (41%) un "ļoti smagam" (6%).

Psoriāzes pētījums II (CHAMPION) 271 pacientam salīdzināja adalimumaba lietošanas efektivitāti un drošumu salīdzinājumā ar metotreksātu un placebo. Pacienti saņēma placebo, sākotnējo MTX 7,5 mg un pēc tam līdz 12. nedēļai devu palielināja līdz maksimālajai devai 25 mg, vai sākotnējo 80 mg adalimumaba devu un pēc tam katru otro nedēļu pa 40 mg (sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas ievadīšanas) 16 nedēļas. Nav pieejami dati, kas salīdzinātu adalimumaba un MTX pēc 16. terapijas nedēļas. Pacienti, kuri saņēma MTX un sasniedza $\geq$ PASI 50 atbildes reakciju 8. un/vai 12. nedēļā, deva vairāk netika palielināta. Visās ārstēšanas grupās vidējais sākotnējais PASI punktu skaits bija 19,7 un sākotnējais ĀVN punktu skaits variēja no "viegla" ($<1\%$) līdz "mērenam" (48%), "smagam" (46%) un "ļoti smagam" (6%).

Pacienti, kuri piedalījās visos 2. un 3. fāzes psoriāzes pētījumos bija tiesīgi iekļauties atklātā pētījuma pagarinājumā, kurā adalimumabs tika nozīmēts papildus vismaz 108 nedēļas.

Psoriāzes pētījumos I un II primārais mērķa kritērijs bija pacientu procentuālais īpatsvars, kuri sasniedza PASI 75 atbildes reakciju no sākotnējā brīža līdz 16. nedēļai (skatīt 14. un 15. tabulu).

14. tabula. Ps pētījuma I (REVEAL) efektivitātes rezultāti 16. nedēļā

	Placebo N = 398 n (%)	Adalimumabs 40 mg kon N = 814 n (%)
$\geq$PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
ĀVN: tīrais/minimālais	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

kon - katru otro nedēļu

^a Procentuālais pacientu īpatsvars, kuri sasniedza PASI 75 atbildes reakciju, tika aprēķināts kā pēc centra pielāgotais skaits.

^b $p < 0,001$, adalimumaba, salīdzinot ar placebo.

15. tabula. Ps pētījuma II (CHAMPION) efektivitātes rezultāti 16. nedēļā

	Placebo N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	Adalimumabs 40 mg kon N = 108 n (%)
>PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c d}
ĀVN: tīrais/minimālais	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a b}

kon - katru otro nedēļu

^a p < 0,001 adalimumabs, salīdzinot ar placebo.

^b p < 0,001 adalimumabs, salīdzinot ar metotreksātu.

^c p < 0,01 adalimumabs, salīdzinot ar placebo.

^d p < 0,05 adalimumabs, salīdzinot ar metotreksātu.

Psoriāzes pētījumā I 28% pacientu, kuriem bija atbildes reakcija PASI 75 un kuri 33. nedēļā tika atkārtoti randomizēti saņemt placebo, salīdzinot ar 5%, kuri turpināja lietot adalimumabu, p<0,001, bija "adekvātas atbildes reakcijas zudums" (PASI punktu skaits pēc 33. nedēļas un vēlāk vai pirms 52. nedēļas, kura rezultātā bija <PASI 50 atbildes reakcija salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli ar minimālu PASI punktu skaita palielināšanos par 6 punktiem salīdzinājumā ar 33. nedēļu). No pacientiem, kuriem nebija adekvātas atbildes reakcijas pēc atkārtotās randomizācijas placebo saņemšanai un kuri tad tika iekļauti atklātajā pētījuma pagarinājumā, 38% (25/66) un 51% (36/66) atguva PASI 75 atbildes reakciju pēc attiecīgi 12 un 24 atkārtotas ārstēšanas nedēļām.

Kopā 233 pacienti, kuriem 16. nedēļā un 33. nedēļā bija atbildes reakcija PASI 75, 52 nedēļas turpināja saņemt adalimumaba terapiju psoriāzes pētījumā I un turpināja saņemt adalimumabu atvērta pētījuma pagarinājumā. Šiem pacientiem, pēc papildus 108 nedēļu atvērta tipa terapijas (kopumā 160 nedēļas), PASI 75 un ĀVN skaidrās vai minimālās atbildes reakcijas biežums bija, attiecīgi 74,7% un 59,0%. Analīzē, kurā visi pacienti, kuri izstājās no pētījuma blakusparādību vai efektivitātes trūkuma dēļ, vai, kuriem pieauga devas, tika uzskatīti par tādiem, kuriem nav atbildes reakcijas; šiem pacientiem, pēc papildus 108 nedēļu atklātas terapijas (kopumā 160 nedēļas), PASI 75 un ĀVN skaidrās vai minimālās atbildes reakcijas biežums bija, attiecīgi 69,6% un 55,7%.

Atvērta pētījuma pagarinājumos, pārtraucot lietošanu, un atkārtotas ārstēšanas izvērtēšanā kopumā piedalījās 347 stabilas atbildes reakcijas respondenti. Atcelšanas perioda laikā psoriāzes simptomi atkārtojās, ar vidējo laiku līdz recidīvam („vidēja” vai sliktāka ĀVN samazināšanās) apmēram 5 mēneši. Atcelšanas perioda laikā neviens no šiem pacientiem nepiedzīvoja rikošeta efektu. Pēc 16 nedēļu atkārtotas terapijas, kopumā 76,5% (218/285) pacientu, kuri reģistrējās atkārtotas terapijas periodam bija „skaidras” vai „minimālas” atbildes reakcija uz ĀVN, neatkarīgi no tā vai viņiem bija vai nebija recidīvs pārtraucot lietošanu (attiecīgi, pacienti, kuriem bija recidīvs vai nebija recidīvs pārtraucot lietošanu 69,1% [123/178] un 88,8% [95/107]). Līdzīgs drošuma profils tika novērots atkārtotas terapijas laikā kā atcelšanas periodā.

Nozīmīga uzlabošanās 16. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli un placebo (pētījums I un II) un MTX (pētījums II), tika pierādīta DDKI (Dermatoloģijas dzīves kvalitātes indeksā). Pētījumā I bija arī nozīmīga fiziskā un mentālā kopīgā SF-36 punktu skaita uzlabošanās salīdzinājumā ar placebo.

Atvērta pētījuma pagarinājumā pacientiem, kuriem deva tika palielināta no 40 mg katru otro nedēļu līdz 40 mg katru nedēļu PASI atbildes reakcijas dēļ zem 50% (26,4%) (92/349) un 37,8% (132/349) pacientu sasniedza PASI 75 atbildes reakciju atbilstoši 12. un 14. nedēļā.

Psoriāzes pētījumā III (REACH) 72 pacientiem ar vidēji smagu vai smagu hronisku perēkļaino psoriāzi un plaukstu un/vai pēdu psoriāzi tika salīdzināta adalimumaba efektivitāte un drošums ar placebo. Pacienti sākumā saņēma 80 mg adalimumaba devu un pēc tam katru otro nedēļu pa 40 mg (vienu nedēļu pēc sākotnējās devas) vai placebo 16 nedēļas. 16. nedēļā, statistiski būtiski lielāka pacientu daļa, kas saņēma adalimumabu, sasniedza ĀVN atbildes reakciju „tīra” vai „gandrīz tīra” uz

rokām un/vai pēdām salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo (30,6%, salīdzinot ar 4,3%, attiecīgi [P = 0,014]).

Psoriāzes pētījumā IV tika salīdzināta adalimumaba efektivitāte un drošums ar placebo 217 pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu nagu psoriāzi. Pacienti saņēma 80 mg adalimumaba sākuma devu un pēc tam 40 mg katru otro nedēļu (sākot vienu nedēļu pēc sākuma devas) vai placebo 26 nedēļas. Pēc tam sekoja nemaskēta ārstēšana ar adalimumabu vēl 26 nedēļas. Nagu psoriāzes novērtējums ietvēra Modificētu nagu psoriāzes smaguma pakāpes indeksu (*Modified Nail Psoriasis Severity Index*; mNAPSI), Ārsta vispārējo roku nagu psoriāzes novērtējumu (*Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis*; PGA-F) un Nagu psoriāzes smaguma pakāpes indeksu (*Nail Psoriasis Severity Index*; NAPSI) (skatīt 16. tabulu). Adalimumaba lietošana uzlaboja stāvokli pacientiem ar nagu psoriāzi un dažādas pakāpes ādas bojājumiem (BSA>10% (60% pacientu) un BSA<10% un >5% (40% pacientu)).

16. tabula. Ps pētījuma IV efektivitātes rezultāti 16., 26. un 52. nedēļā

Mērķa kritērijs	16. nedēļa Ar placebo kontrolgrupu		26. nedēļa Ar placebo kontrolgrupu		52. nedēļa Nemaskēts
	Placebo N=108	Adalimumabs 40 mg katru 2. ned. N=109	Placebo N=108	Adalimumabs 40 mg katru 2. ned. N=109	Adalimumabs 40 mg katru 2. ned. N=80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F tīrais/minimālais un >2. pakāpes uzlabošanās (%)	2,9	29,7 ^a	6,6	48,9 ^a	61,3
Procentuālā kopējā roku nagu NAPSI pārmaiņa (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a p < 0.001, adalimumab vs. placebo

Ar adalimumabu ārstētiem pacientiem 26. nedēļā konstatēta statistiski nozīmīga DLQI uzlabošanās, salīdzinot ar placebo.

Krona slimība bērniem

Adalimumabs tika vērtēts caudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā klīniskā pētījumā, kas bija plānots, lai vērtētu indukcijas un balstterapijas efektivitāti un drošumu, lietojot devas atkarībā no ķermeņa masas (< 40 kg vai ≥ 40 kg) 192 pediatriem pacientiem 6 - 17 (ieskaitot) gadu vecumā ar vidēji smagu vai smagu Krona slimību (KS), definētu kā Pediatrikā Krona slimības aktivitātes indeksa (PKSAI) punktu skaits > 30. Pētāmajām personām bija jābūt neveiksmīgai KS konvencionālajai terapijai (arī ar kortikosteroīdu un/vai imūnmodulatoru). Pētāmajām personām varēja arī iepriekš būt izzudusi atbildes reakcija uz infliksimabu vai tā nepanesamība.

Visas pētāmās personas saņēma atklātu indukcijas terapiju devā, kas bija atkarīga no ķermeņa masas pētījuma sākumā: 160 mg 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā pētāmajām personām ar ķermeņa masu ≥40 kg un attiecīgi 80 mg un 40 mg pētāmajām personām ar ķermeņa masu < 40 kg.

Ceturtajā nedēļā pētāmās personas tika randomizētas attiecībā 1 : 1 atkarībā no ķermeņa masas saņemt vai nu mazas devas vai standarta devas balstterapijas shēmu, kā parādīts 17. tabulā.

17. tabula. Balstterapijas shēma

Pacienta ķermeņa masa	Maza deva	Standarta deva
< 40 kg	10 mg kon	20 mg kon
≥ 40 kg	20 mg kon	40 mg kon

Efektivitātes rezultāti

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija klīniska remisija 26. nedēļā, kas definēta kā PKSAI punktu skaits ≤ 10 .

Klīniskas remisijas un klīniskas atbildes reakcijas (definētas kā PKSAI punktu skaita samazinājums par vismaz 15 punktiem, salīdzinot ar sākumstāvokli) biežums parādīts 18. tabulā. Kortikosteroīdu vai imūnmodulatoru lietošanas pārtraukšanas biežums parādīts 19. tabulā.

18. tabula Pediatriskais KS pētījums PKSAI klīniskā remisija un atbildes reakcija

	Standarta deva 40/20 mg reizi 2 ned. N = 93	Maza deva 20/10 mg reizi 2 ned. N = 95	p vērtība*
26. nedēļa			
Klīniska remisija	38.7%	28.4%	0.075
Klīniska atbildes reakcija	59.1%	48.4%	0.073
52. nedēļa			
Klīniska remisija	33.3%	23.2%	0.100
Klīniska atbildes reakcija	41.9%	28.4%	0.038

* salīdzināta p vērtība standarta devai pret mazu devu.

19. tabula Pediatriskais KS pētījums kortikosteroīdu vai imūnmodulatoru lietošanas pārtraukšana un fistulas remisija

	Standarta deva 40/20 mg reizi 2 ned.	Maza deva 20/10 mg reizi 2 ned.	p vērtība¹
Pārtraukta kortikosteroīdu lietošana	N= 33	N=38	
26. nedēļa	84.8%	65.8%	0.066
52. nedēļa	69.7%	60.5%	0.420
Pārtraukta imūnmodulatoru lietošana²	N=60	N=57	
52. nedēļa	30.0%	29.8%	0.983
Fistulas remisija³	N=15	N=21	
26. nedēļa	46.7%	38.1%	0.608
52. nedēļa	40.0%	23.8%	0.303

¹ Salīdzināta p vērtība standarta devai pret mazu devu.

² Ārstēšanu ar imūnsupresantu varēja pārtraukt 26.nedēļā vai vēlāk pēc pētnieka ieskaitiem, ja pētāmā persona bija sasniegusi klīniskās atbildes reakcijas kritēriju.

³ Definēta kā visu fistulu slēgšanās, kas bija sulojušas sākumā, vismaz divās secīgās vizītēs vēlāk.

Abās ārstēšanas grupās līdz 26. un 52. nedēļai novēroja statistiski nozīmīgu ķermeņa masas indeksa un augšanas ātruma palielinājumu (uzlabošanos), salīdzinot ar sākumstāvokli.

Abās ārstēšanas grupās novēroja arī statistiski un klīniski nozīmīgu dzīves kvalitātes raksturlielumu (arī IMPACT III) uzlabošanos, salīdzinot ar sākumstāvokli.

Viens simts pacientu (n = 100), kuri bija piedalījušies pētījumā par Krona slimības ārstēšanu bērniem, turpināja piedalīties ilgstošā nemaskētā pētījuma pagarinājumā. Pēc piecus gadus ilgas adalimumaba terapijas 74,0% pacientu jeb 37 no 50 pētījumā palikušajiem pacientiem turpinājās klīniska remisija, un 92,0% pacientu jeb 46 no 50 pacientiem, vērtējot pēc bērnu Krona slimības aktivitātes indeksa (BKSAI), turpinājās klīniska atbildes reakcija.

Krona slimība pieaugušajiem

Adalimumaba lietošanas drošums un efektivitāte randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos tika vērtēta vairāk nekā 1500 pacientiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu Krona slimību (Krona slimības aktivitātes indekss (CDAI) > 220 un < 450). Bija atļauta vienlaicīga stabila aminosalicilātu, kortikosteroīdu un/vai imūnmodulējošo līdzekļu devu lietošana, un 80% pacientu turpināja saņemt vismaz vienu no šiem līdzekļiem.

Klīniskās remisijas indukcija (definēta kā CDAI < 150) tika vērtēta divos pētījumos - CD pētījumā I (CLASSIC I) un CD pētījumā II (GAIN). CD pētījumā I, 299 TNF antagonistus iepriekš nelietojuši pacienti tika nejaušināti iedalīti vienā no četrām terapijas grupām: placebo 0. un 2. nedēļā, 160 mg adalimumaba 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā, 80 mg 0. nedēļā un 40 mg 2. nedēļā, 40 mg 0. nedēļā un 20 mg 2. nedēļā. CD pētījumā II 325 pacienti, kuriem bija izzdusi atbildes reakcija vai kuriem bija infliksimaba nepanesamība, tika nejaušināti iedalīti saņemt vai nu 160 mg adalimumaba 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā, vai placebo 0. un 2. nedēļā. Pacienti bez primāras atbildes reakcijas tika izslēgti no pētījumiem, tāpēc šie pacienti netika turpmāk novērtēti.

Klīniskās remisijas saglabāšanās tika vērtēta CD pētījumā III (CHARM). CD pētījumā III 854 pacienti atklāti saņēma 80 mg 0. nedēļā un 40 mg 2. nedēļā. 4. nedēļā pacienti tika nejaušināti iedalīti saņemt 40 mg katru otro nedēļu, 40 mg katru nedēļu vai placebo, un kopējais pētījuma ilgums bija 56 nedēļas. Pacienti ar klīnisku atbildes reakciju (CDAI samazināšanās ≥ 70) 4. nedēļā tika stratificēti un analizēti atsevišķi no tiem, kuriem 4. nedēļā nebija atbildes reakcijas. Pakāpeniska kortikosteroīdu lietošanas pārtraukšana tika atļauta pēc 8. nedēļas.

CD pētījuma I un CD pētījuma II remisijas indukcija un atbildes reakcijas raksturlielumi parādīti 20. tabulā.

20. tabula. Klīniskās remisijas indukcija un atbildes reakcija (pacientu procentuālais īpatsvars)

	CD pētījums I: Infliksimabu iepriekš nesaņēmuši pacienti			CD pētījums II: Infliksimabu iepriekš saņēmuši pacienti	
	Placebo N = 74	Adalimumabs 80/40 mg N = 75	Adalimumabs 160/80 mg N = 76	Placebo N = 166	Adalimumabs 160/80 mg N = 159
4. nedēļa					
Klīniska remisija	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klīniska atbildes reakcija (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Visas p vērtības attiecas uz sapārotiem procentuālā īpatsvara salīdzinājumiem adalimumabam ar placebo

* $p < 0,001$

** $p < 0,01$

Lietojot 160/80 mg un 80/40 mg indukcijas shēmas, 8. nedēļā tika novēroti līdzīgi remisijas raksturlielumi, blakusparādības biežāk tika konstatētas 160/80 mg grupā.

CD pētījumā III 4. nedēļā 58% (499/854) pacientu bija klīniska atbildes reakcija un viņi tika novērtēti primārajā analizē. No tiem, kuriem 4. nedēļā bija klīniska atbildes reakcija, 48% iepriekš bija saņēmuši citu TNF-antagonistu. Remisijas saglabāšanās un atbildes reakcijas raksturlielumi parādīti 21. tabulā. Klīniskās remisijas rezultāti saglabājās relatīvi nemainīgi neatkarīgi no iepriekšējās ārstēšanas ar TNF-antagonistu.

Ar adalimumabu ārstētiem salīdzinājumā ar placebo 56. nedēļā tika statistiski ticami samazināts ar slimību saistītu hospitalizāciju un ķirurģiskās iejaukšanās biežums.

**21. tabula. Klīniskās remisijas saglabāšanās un atbildes reakcija
(pacientu procentuālais īpatsvars)**

	Placebo	40 mg adalimumaba katru otro nedēļu	40 mg adalimumaba katru nedēļu
26. nedēļa	N = 170	N = 172	N = 157
Klīniska remisija	17%	40%*	47%*
Klīniska atbildes reakcija (CR-100)	27%	52%*	52%*
Pacienti ar bezsteroidu remisiju $\geq$ 90 dienas ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
56. nedēļa	N = 170	N = 172	N = 157
Klīniska remisija	12%	36%*	41%*
Klīniska atbildes reakcija (CR-100)	17%	41%*	48%*
Pacienti ar bezsteroidu remisiju $\geq$ 90 dienas ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* $p < 0,001$ adalimumabs, salīdzinot ar placebo sapārotiem attiecības salīdzinājumiem.

** $p < 0,02$ adalimumabs, salīdzinot ar placebo sapārotiem attiecības salīdzinājumiem.

^a No tiem, kuri sākotnēji saņēma kortikosteroīdus.

No pacientiem, kuriem 4. nedēļā nebija atbildes reakcijas, 43% adalimumaba balstterapiju saņēmušo pacientu bija atbildes reakcija līdz 12. nedēļai, salīdzinot ar 30% pacientu, kuri saņēma placebo balstterapiju. Šie rezultāti liecina, ka dažiem pacientiem, kuriem līdz 4. nedēļai nav bijis atbildes reakcijas, var būt noderīga balstterapija līdz 12. nedēļai. Terapijas turpināšana pēc 12. nedēļas neizraisīja nozīmīgi vairāk atbildes reakciju (skatīt 4.2. apakšpunktu).

117/276 pacienti no CD pētījuma I un 272/777 pacienti no CD pētījuma II un III tika novēroti vismaz 3 gadus atklātā adalimumaba terapijas pētījumā. Attiecīgi, 88 un 189 pacienti, turpināja būt klīniskā remisijā. Klīniskā atbildes reakcija (CR-100) tika saglabāta, attiecīgi, 102 un 233 pacientiem.

Dzīves kvalitāte

CD pētījumā I un CD pētījumā II 4. nedēļā pacientiem, kuri tika nejaušināti iedalīti saņemt adalimumabu 80/40 mg un 160/80 mg, tika sasniegta statistiski ticama slimībai specifiskā iekaisīgās zarnu slimības aptaujas (IBDQ) kopējā punktu skaita uzlabošanās salīdzinājumā ar placebo, kā arī tā tika novērota 26. un 56. nedēļā CD pētījumā III adalimumaba terapijas grupās, salīdzinot ar placebo grupu.

Uveīts bērniem

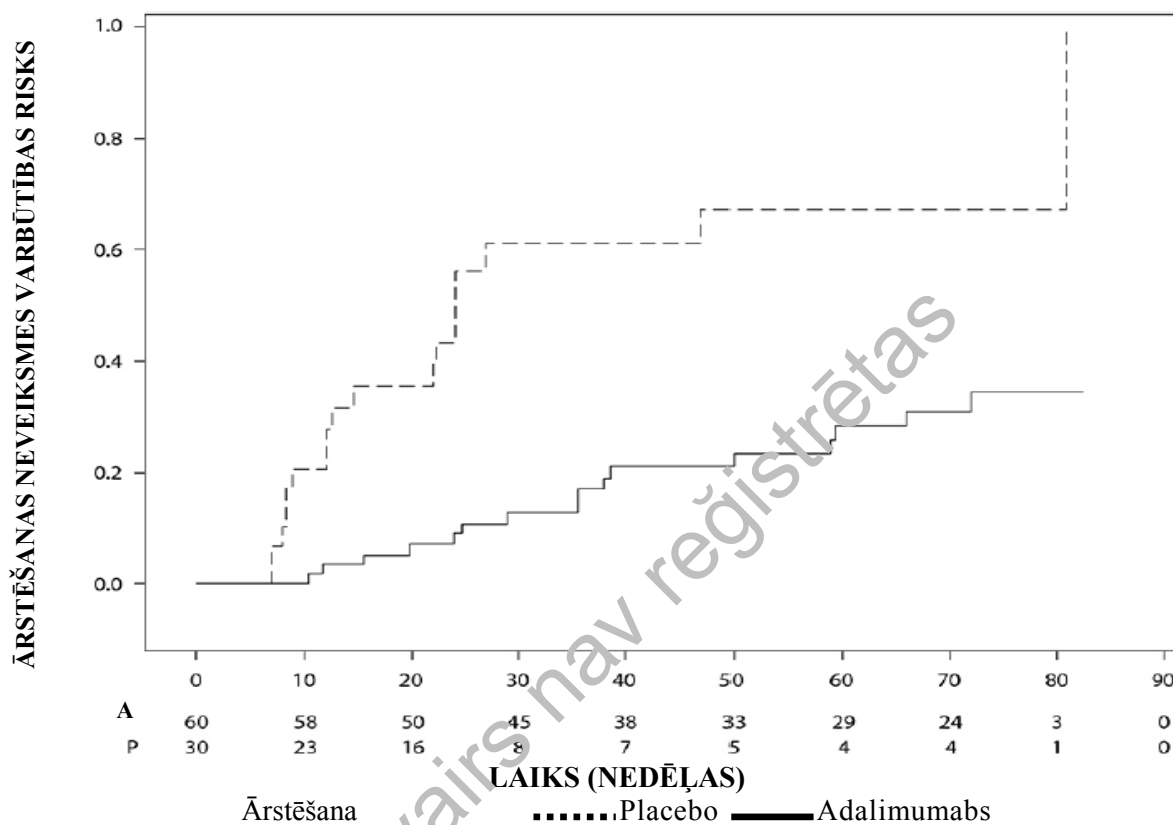
Adalimumaba drošums un efektivitāte ir vērtēta randomizētā dubultmaskētā kontrolētā pētījumā ar 90 pediatriem pacientiem vecumā no 2 līdz 18 gadiem, kuriem bija aktīvs, pret vismaz 12 nedēļas ilgu metotreksāta terapiju refraktārs, ar JIA saistīts neinfekciozs priekšējās kameras uveīts. Pacienti katru otro nedēļu kombinācijā ar sākotnējo metotreksāta devu saņēma placebo vai 20 mg adalimumaba devas (ja viņu ķermeņa masa bija < 30 kg) vai 40 mg adalimumaba devas (ja viņu ķermeņa masa bija ≥ 30 kg).

Primārais vērtēšanas kritērijs bija "laiks līdz ārstēšanas neveiksmei". Ārstēšanas neveiksmi raksturojošie faktori bija acu iekaisuma pastiprināšanās vai ilgstoša stāvokļa neuzlabošanās, stāvokļa daļēja uzlabošanās kopā ar noturīgu acu blakusslimību rašanos vai acu blakusslimību pastiprināšanos, pētījuma laikā neatļautu zāļu vienlaicīga lietošana un ilgstoša ārstēšanas pārtraukšana.

Klīniskā atbildes reakcija

Salīdzinājumā ar placebo adalimumabs nozīmīgi aizkavēja laiku līdz ārstēšanas neveiksmei (skatīt 1. attēlu, saskaņā ar *Log rank* testu p vērtība ir $< 0,0001$). Laika mediāna līdz ārstēšanas neveiksmei bija 24,1 nedēļa placebo saņēmušajiem pacientiem, bet pacientiem, kas tika ārstēti ar adalimumabu, laika mediāna nebija aprēķināma, jo ārstēšanas neveiksme tika novērota mazāk nekā pusei šo pacientu. Salīdzinājumā ar placebo, adalimumabs būtiski (par 75 %) samazināja ārstēšanas neveiksmes risku, un to pierāda riska attiecība ($RA = 0,25$ [95% TI: 0,12, 0,49]).

1. attēls. Kaplana-Meijera līkne, kas raksturo laiku līdz ārstēšanas neveiksmei pētījumā par uveītu bērniem



Piezīme. P - placebo (riskam pakļauto pacientu skaits); A - Adalimumabs (riskam pakļauto pacientu skaits).

Uveīts pieaugušajiem

Divos nejaušinātos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos (UV I un II) tika vērtēts adalimumaba drošums un efektivitāte pieaugušiem pacientiem ar neinfekciozu vidusslāņa, mugurējo uveītu un panuveītu, izņemot pacientus ar izolētu priekšējo uveītu. Pacienti saņēma placebo vai adalimumabu 80 mg sākuma devu, pēc tam vienu nedēļu pēc sākuma devas saņemšanas - adalimumabu 40 mg devu katru otro nedēļu. Tika pieļauta viena nebioloģiska imūnsupresīva līdzekļa stabilu devu vienlaicīga lietošana.

Pētījumā UV I vērtēja 217 pacientus ar aktīvu uveītu, neraugoties uz terapiju ar kortikosteroīdiem (perorāls prednizons devā 10 - 60 mg/dienā). Iekļaujoties pētījumā, visi pacienti 2 nedēļas saņēma standarta prednizona devu 60 mg/dienā ar sekojošu obligātu pakāpenisku devas samazināšanu un pilnīgu kortikosteroīdu lietošanas pārtraukšanu 15. nedēļā.

Pētījumā UV II vērtēja 226 pacientus ar neaktīvu uveītu, kuriem slimības kontrolei bija nepieciešama pastāvīga pamatterapija ar kortikosteroīdiem (perorāls prednizons devā 10 - 35 mg/dienā) ar sekojošu obligātu pakāpenisku devas samazināšanu un pilnīgu kortikosteroīdu lietošanas pārtraukšanu 19. nedēļā.

Primārais mērķa kritērijs abos pētījumos bija "laiks līdz terapijas neveiksmei". Terapijas neveiksme definēta kā multifaktoriāls iznākums, pamatojoties uz iekaisīgiem horioiretināliem un/vai tīklenes asinsvadu bojājumiem, priekšējā kambara (PK) šūnu pakāpes, stiklveida ķermeņa apduļķošanās (SKA) pakāpes un vislabāk koriģētā redzes asuma (VKRA).

Klīniskā atbildes reakcija

Abu klīnisko pētījumu rezultāti demonstrēja statistiski nozīmīgu terapijas neveiksmes riska samazināšanos pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo (skatīt 22. tabulu). Abos pētījumos konstatēja agrīnu un stabilu adalimumaba ietekmi attiecībā uz terapijas neveiksmi, salīdzinot ar placebo (skatīt 2. attēlu).

22. tabula. Laiks līdz terapijas neveiksmei pētījumos UV I un UV II

Analīze Terapija	N	Neveiksme N (%)	Mediānas laiks līdz neveiksmei (mēneši)	RA ^a	TI 95% RA ^a	P vērtība ^b
Laiks līdz terapijas neveiksmei 6. nedēļā vai pēc tam pētījumā UV I						
Primārā analīze (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0			
Adalimumabs	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
Laiks līdz terapijas neveiksmei 2. nedēļā vai pēc tam pētījumā UV II						
Primārā analīze (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3			
Adalimumabs	115	45 (39,1)	NN ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

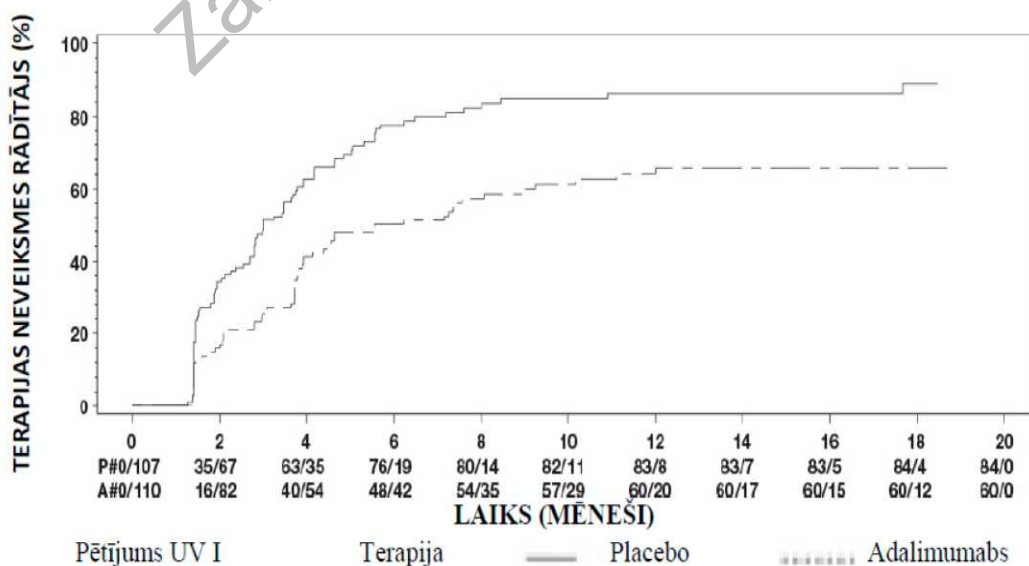
Piezīme: laiks līdz terapijas neveiksmei 6. nedēļā vai pēc tam (pētījums UV I), vai 2. nedēļā vai pēc tam (pētījums UV II), tika uzskaitīts kā notikums izslēgšana no pētījuma citu iemeslu dēļ nekā terapijas neveiksme tika cenzēta izslēgšanas laikā.

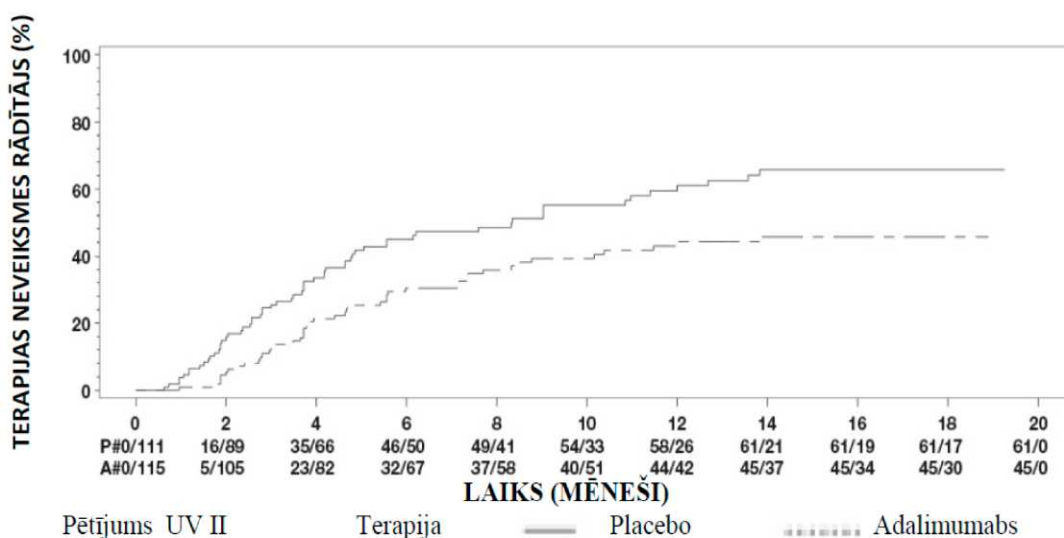
^a adalimumaba un placebo RA no proporcionālas riska regresijas, kur ārstēšana ir faktors.

^b divpusēja p vērtība no *log rank* testa.

^c NN = nav nosakāms. Notikumu konstatēja mazāk nekā pusei riska personu.

2. attēls. Kaplana-Meijera līkne, kas apkopo laiku līdz terapijas neveiksmei 6. nedēļā vai pēc tam (pētījums UV I), vai 2. nedēļā vai pēc tam (pētījums UV II)





Piezīme: P# = Placebo (notikumu skaits/riska personu skaits); A# = adalimumabs (notikumu skaits/riska personu skaits).

Pētījumā UV I statistiski ticamu atšķirību par labu adalimumabam, salīdzinot ar placebo, novēroja katrai terapijas neveiksmes sastāvdaļai. Pētījumā UV II statistiski ticamu atšķirību novēroja vienīgi redzes asumam, citi sastāvdaļu rādītāji skaitliski bija labāki adalimumaba grupā.

No 417 personām, kas tika iekļautas pētījumā UV I un UV II nekontrolētos ilgstošajos pagarinājumos, 46 personas tika atzītas par nepiemērotām (piemēram, tāpēc, ka šīm personām diabētiskas retinopātijas dēļ vai pēc kataraktas operācijas vai vitrektomijas radās komplikācijas) un izslēgtas no efektivitātes primārās analīzes. No 371 atlikušā pacienta 276 vērtējamie pacienti sasniedza 78 nedēļas ilgu nemaskētu ārstēšanu ar adalimumabu. Saskaņā ar novēroto datu principu, 222 pacienti (80,4%) bija iestājusies remisija (nebija aktīvu iekaisīgu bojājumu, AC šūnu pakāpe < 0,5+, VH pakāpe < 0,5+), vienlaikus lietojot < 7,5 mg lielas steroīdu dienas devas, un 184 pacienti (66,7%) bija iestājusies remisija bez steroīdu lietošanas. 78. nedēļā 88,4% acu labākais koriģētais redzes asums (BCVA) bija vai nu uzlabojies vai palicis nemainīgs (pēc pasliktināšanās par < 5 zīmēm). No pacientiem, kas dalību pētījumā pārtrauca pirms 78. nedēļas, ar 11% pacientu tas notika nevēlamo blakusparādību dēļ, un 5% pacientu - nepietiekamas adalimumaba izraisītas atbildes reakcijas dēļ.

Dzīves kvalitāte

Abos pētījumos pacientu ziņotie iznākumi attiecībā uz ar redzi saistītām funkcijām tika mērīti, izmantojot NEI VFQ-25. Vairumā adalimumabu apakšgrupu bija skaitliski labāki rezultāti, taču statistiski ticamas atšķirības novēroja vispārējās redzes, sāpju acīs, redzes tuvumā, psihiskās veselības un kopējā punktu skaita apakšgrupās pētījumā UV I un vispārējās redzes un psihiskās veselības apakšgrupās pētījumā UV II. Ar redzi saistīta ietekme adalimumaba grupā nebija skaitliski pārāka krāsu redzes apakšgrupā pētījumā UV I un krāsu redzes, perifēriskās redzes un redzes tuvumā apakšgrupās pētījumā UV II.

Imūngenitāte

Ārstēšanas ar adalimumabu laikā var attīstīties antivielas pret adalimumabu. Antivielu veidošanās pret adalimumabu ir saistīta ar palielinātu adalimumaba klīrensu un samazinātu efektivitāti. Nav acīmredzamas sakarības starp antivielu klātbūtni pret adalimumabu un blakusparādību rašanos.

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt adalimumaba pētījumu rezultātus vienā vai vairākās pediātriskās populācijas apakšgrupās čūlainā kolīta gadījumā; informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās un izkļiede

Pēc 24 mg/m² (maksimāli līdz 40 mg) devas subkutānas ievadīšanas katru otro nedēļu pacientiem ar poliartikulāru juvenilu idiopātisko artrītu (JIA) vecumā no 4-17 gadiem vidējā zemākā adalimumaba līdzsvara koncentrācija serumā (vērtības izmērītas no 20. līdz 48. nedēļai) bija $5,6 \pm 5,6$ µg/ml (102% CV) adalimumaba terapijas gadījumā bez vienlaikus metotreksāta un $10,9 \pm 5,2$ µg/ml (47,7% CV), vienlaikus lietojot metotreksātu.

Pacientiem ar poliartikulāro JIA, kas bija vecumā no 2 līdz <4 gadiem vai 4 gadus veci un vecāki ar ķermeņa masu < 15 kg, saņemot adalimumabu 24 mg/m² vidējā zemākā adalimumaba līdzsvara koncentrācija serumā bija $6,0 \pm 6,1$ µg/ml (101% CV) adalimumaba terapijas gadījumā bez vienlaikus metotreksāta un $7,9 \pm 5,6$ µg/ml (71,2 % CV), vienlaikus lietojot metotreksātu.

Pēc 24 mg/m² (maksimāli līdz 40 mg) lietošanas subkutāni katru otro nedēļu ar entezītu saistīta artrīta pacientiem 6 - 17 gadu vecumā vidējā minimālā adalimumaba koncentrācija serumā līdzsvara stāvoklī (noteikta 24. nedēļā) bija $8,8 \pm 6,6$ µg/ml, lietojot adalimumabu bez vienlaicīga metotreksāta, un $11,8 \pm 4,3$ µg/ml, lietojot kopā ar metotreksātu.

Pēc 0,8 mg/kg (maksimāli līdz 40 mg) lietošanas subkutāni katru otro nedēļu pediatriiskajiem pacientiem ar hronisku perēkļaino psoriāzi, vidējā ± SN zemākā adalimumaba līdzsvara koncentrācija bija aptuveni $7,4 \pm 5,85$ µg/ml (79% CV).

Adalimumaba iedarbība pusaudžu vecuma HS pacientiem tika prognozēta, izmantojot populācijas farmakokinētikas modelēšanu un simulāciju, pamatojoties uz farmakokinētiku citās pediatriisko pacientu indikācijās (psoriāze bērniem, juvenils idiopātiskais artrīts, Krona slimība bērniem un ar entezītu saistīts artrīts) citiem bērnu vecuma pacientiem. Ieteicamā devu lietošanas shēma pusaudžiem ar HS ir 40 mg katru otro nedēļu, kas, kā parādās, nodrošinās līdzīgu iedarbību kā pieaugušiem HS pacientiem, kas saņem pieaugušajiem ieteicamo devu - 40 mg reizi nedēļā.

Bērnu vecuma pacientiem ar vidēji smagu vai smagu KS atklāti lietotā adalimumaba indukcijas deva bija 160/80 mg vai 80/40 mg attiecīgi 0. un 2. nedēļā atkarībā no ķermeņa masas 40 kg atskaites punkta. Ceturtajā nedēļā pacienti tika nejaušināti iedalīti attiecībā 1 : 1, lai saņemtu vai nu standarta devu (40/20 mg reizi 2 nedēļā vai mazu devu (20/10 mg reizi 2 nedēļā), balstterapijas grupās atkarībā no ķermeņa masas. Ceturtajā nedēļā sasniegtā vidējā (±SN) adalimumaba minimālā koncentrācija serumā bija $15,7 \pm 6,6$ µg/ml pacientiem ar ķermeņa masu > 40 kg (160/80 mg) un $10,6 \pm 6,1$ µg/ml pacientiem ar ķermeņa masu < 40 kg (80/40 mg).

Pacientiem, kas turpināja nejaušināti iedalīto terapiju, vidējā (± SN) adalimumaba minimālā koncentrācija 52. nedēļā bija $9,5 \pm 5,6$ µg/ml standarta devas grupā un $3,5 \pm 2,2$ µg/ml mazās devas grupā. Vidējā minimālā koncentrācija pacientiem, kas turpināja saņemt ārstēšanu ar adalimumabu reizi 2 nedēļās 52 nedēļas, saglabājās. Pacientiem, kam deva tika palielināta no ievadīšanas reizi 2 nedēļās līdz iknedēļas shēmai, vidējā (± SN) adalimumaba minimālā koncentrācija 52. nedēļā bija $15,3 \pm 11,4$ µg/ml (40/20 mg katru nedēļu) un $6,7 \pm 3,5$ µg/ml (20/10 mg katru nedēļu).

Adalimumaba iedarbība bērniem ar uveītu tika prognozēta, izmantojot populācijas farmakokinētiko modelēšanu un simulāciju, pamatojoties uz krustenisko indikāciju farmakokinētikas datiem ar citiem pediatriiskajiem pacientiem (bērniem, kam ir psoriāze, juvenils idiopātisks artrīts, Krona slimība un ar entezītu saistīts artrīts). Nav pieejami klīniski dati par piesātinošās devas izmantošanu bērniem līdz sešu gadu vecumam. Prognozētā iedarbības intensitāte liecina, ka tad, ja netiek lietots metotreksāts, piesātinošā deva var izraisīt sākotnējās sistēmiskās iedarbības intensitātes pastiprināšanos.

Iedarbības intensitātes un atbildes reakcijas sakarība pediatriiskajā populācijā

Pamatojoties uz klīnisko pētījumu datiem par pacientiem ar JIA (pJIA un ERA), sakarība starp iedarbības intensitāti un atbildes reakciju ir noteikta, vērtējot saistību starp aktīvās vielas koncentrāciju plazmā un pēc PedACR 50 vērtētu atbildes reakciju. Adalimumaba šķietamā koncentrācija plazmā, kura rada pusi maksimālās varbūtības, ka būs PedACR 50 atbildes reakcija (EC50), bija 3 µg/ml (95% TI 1-6 µg/ml).

Sakarība starp adalimumaba koncentrāciju un efektivitāti bērniem ar smagu hronisku perēkļainu psoriāzi ir noteikta attiecīgi saistībā ar PASI 75 un minimālu slimību vai slimības neesamību pēc ārsta kopējā novērtējuma. PASI 75 un minimālas slimības vai slimības neesamības (pēc ārsta kopējā novērtējuma) sastopamība palielinājās, palielinoties adalimumaba koncentrācijai, un saistībā ar abiem novērtējumiem šķietamā EC50 bija līdzīga - aptuveni 4,5 µg/ml (95% TI attiecīgi 0,4-47,6 un 1,9-10,5).

Pieaugušie

Pēc subkutānas vienas 40 mg devas ievadīšanas adalimumaba uzsūkšanās un izkliede ir lēna, maksimālā koncentrācija serumā tiek sasniegta aptuveni 5 dienas pēc ievadīšanas. Vidējā absolūtā adalimumaba bioloģiskā pieejamība, kas noteikta trijos pētījumos pēc vienas 40 mg subkutānas devas ievadīšanas, ir 64%. Pēc vienas intravenozas devas, kas bija no 0,25 līdz 10 mg/kg, koncentrācija bija proporcionāla devai. Pēc 0,5 mg/kg (~40 mg) devas ievadīšanas klīrenss variēja no 11 līdz 15 ml/stundā, izplatīšanās tilpums (Vss) bija no 5 līdz 6 litriem un vidējais terminālās fāzes pusperiods bija aptuveni divas nedēļas. Adalimumaba koncentrācija sinoviālā šķidruma vairākiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu bija 31 - 96% no koncentrācijas serumā.

Pēc subkutānas 40 mg adalimumaba ievadīšanas pieaugušiem reimatoīdā artrīta (RA) pacientiem katru otro nedēļu vidējā minimālā koncentrācija līdzsvara stāvoklī bija attiecīgi aptuveni 5 µg/ml (bez vienlaicīgas metotreksāta lietošanas) un 8 - 9 µg/ml (ar vienlaicīgu metotreksāta lietošanu). Pēc 20, 40 un 80 mg subkutānas ievadīšanas katru otro nedēļu un katru nedēļu adalimumaba minimālā koncentrācija līdzsvara stāvoklī serumā palielinājās apmēram proporcionāli devai.

Pieaugušajiem pacientiem ar psoriāzi, saņemot adalimumabu pa 40 mg katru otro nedēļu monoterapijā, vidējā minimālā līdzsvara koncentrācija bija 5 µg/ml.

Pieaugušiem pacientiem ar hidradenitis suppurativa, ar adalimumaba devu 160 mg 0. nedēļā, un pēc tam 2. nedēļā 80 mg adalimumaba, minimālā adalimumaba koncentrācija serumā indukcijas periodā tika sasniegta aptuveni 7 līdz 8 µg/ml pēc 2. un 4. nedēļas. Līdzsvara koncentrācija serumā pēc 12. nedēļas līdz 36. nedēļai bija aptuveni 8 līdz 10 µg/ml, saņemot ārstēšanu ar adalimumabu pa 40 mg katru nedēļu.

Pacientiem ar Krona slimību, ievadot 80 mg adalimumaba piesātinošo devu 0. nedēļā un pēc tam 2. nedēļā 40 mg adalimumaba, minimālā adalimumaba koncentrācija serumā indukcijas periodā bija aptuveni 5,5 µg/ml. Ievadot 160 mg adalimumaba piesātinošo devu 0. nedēļā un pēc tam 2. nedēļā 80 mg adalimumaba, minimālā adalimumaba koncentrācija serumā indukcijas periodā bija aptuveni 12 µg/ml. Pacientiem ar Krona slimību, kuri kā balstdevu saņēma 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu, konstatētais vidējais līdzsvara stāvokļa minimālais līmenis bija aptuveni 7 µg/ml.

Pieaugušiem pacientiem ar uveītu adalimumaba piesātinošā deva 80 mg 0. nedēļā ar sekojošu adalimumaba devu 40 mg katru otro nedēļu, sākot ar 1. nedēļu, nodrošināja vidējo līdzsvara koncentrāciju aptuveni 8 - 10 µg/ml.

Populācijas farmakokinētikas un farmakokinētikas/farmakodinamikas modelēšana un simulācija paredzēja līdzīgu adalimumaba iedarbību un efektivitāti pacientiem, kuri katru otro nedēļu tika ārstēti ar 80 mg, salīdzinot ar 40 mg katru nedēļu (ieskaitot pieaugušos pacientus ar reimatoīdo artrītu, hidradenitis suppurativa, čūlaino kolītu, Krona slimību vai psoriāzi, kā arī pusaudzus ar hidradenitis suppurativa un bērnus > 40 kg ar Krona slimību).

Eliminācija

Farmakokinētikas analīzes ar vairāk nekā 1300 RA pacientu datiem atklāja noslieci uz augstāku šķīstamo adalimumaba klīrensu līdz ar ķermeņa masas palielināšanos. Pēc ķermeņa masas atšķirību korekcijas, dzimumam un vecumam bija minimāla ietekme uz adalimumaba klīrensu. Brīva adalimumaba (nesaistīta ar antivielām pret adalimumabu, AAA) līmenis serumā pacientiem ar nosakāmām AAA bija zemāks.

Aknu un nieru darbības traucējumi

Adalimumabs nav pētīts pacientiem ar aknu un nieru darbības traucējumiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Toksiskā ietekme uz embriofetālo attīstību/perinatālo attīstību pētīta Makaka sugas pērtiņiem ar 0, 30 un 100 mg/kg (9 - 17 pērtiņi grupā), un netika atklātas nekādas adalimumaba izraisītas kaitīgas ietekmes pazīmes uz augli. Netika veikti ne kancerogenitātes pētījumi, ne standarta auglības un postnatālās toksicitātes vērtējumi ar adalimumabu, jo nav piemērotu modeļu antivielām ar ierobežotu krustenisku reaktivitāti pret grauzēju TNF un pret neitralizējošu antivielu veidošanos grauzējiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija dihidrogēnfosfāta dihidrāts,
nātrija hidrogēnfosfāta dihidrāts,
mannīts,
nātrija hlorīds,
citronskābes monohidrāts,
nātrija citrāts,
polisorbāts 80,
nātrija hidroksīds (pH regulēšanai),
ūdens injekcijām.

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ, šīs zāles nedrīkst sajaukt ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā kartona iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Kromeja 40 mg/0,8 ml šķīdumu injekcijām lietošanai bērniem var uzglabāt līdz 14 dienām, nepārsniedzot maksimālo temperatūru 25 °C. Flakonu jāsaug no gaismas un jāiznīcina, ja netiek izlietots 14 dienu laikā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Kromeja 40 mg/0,8 ml šķīdums injekcijām lietošanai bērniem vienreizējas lietošanas flakonos

0,8 ml šķīdums flakonos (I tipa stikls) ar gumijas aizbāzni (sintētiska gumija) un gofrētu alumīnija vāciņu.

Katrā iepakojumā ir viens flakons, 1 sterila šļirce injekcijām, 1 sterila adata, 1 flakona adapteris un 2 spirta salvetes.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai <un citi norādījumi par rīkošanos>

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/19/1357/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2019. gada 02. aprīlis.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. **BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZSTRĀDI**
- B. **IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. **CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. **NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

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

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
Austrijā

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunktu).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pacienta atgādinājuma kartītes (pieaugušo un bērnu) satur informāciju par:

- infekcijām, ieskaitot tuberkulozi;
- vēzi;
- nervu sistēmas slimībām;
- vakcīnām.

Zāles vairs nav reģistrētas

III PIELIKUMS
MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Kromeja 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
Adalimumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra 0,8 mL pilnšļirce satur 40 mg adalimumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrijs dihidrogēnfosfāta dihidrāts, nātrijs hidrogēnfosfāta dihidrāts, mannīts, nātrijs hlorīds, citronskābes monohidrāts, nātrijs citrāts, polisorbāts 80, nātrijs hidroksīds un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

2 pilnšļirces

2 spirta salvetes

6 pilnšļirces

6 spirta salvetes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai lietošanai

Tikai vienai lietošanas reizei

Atvērt šeit

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

Informāciju par citiem uzglabāšanas apstākļiem skatīt lietošanas instrukcijā.

Uzglabāt pilnšļirci ārējā kartona iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1357/002

EU/1/19/1357/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Kromeja 40 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:

SN:

NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠA IEPAKOJUMA ŠĻIRCES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Kromeja 40 mg injekcija
Adalimumabum
SC

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. DAUDZUMS SVARĀ, APJOMĀ VAI VIENĪBĀS

0,8 mL

6. CITA INFORMĀCIJA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kromeja 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
Adalimumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra 0,8 mL pildspalvveida pilnšļirce satur 40 mg adalimumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrijs dihidrogēnfosfāta dihidrāts, nātrijs hidrogēnfosfāta dihidrāts, mannīts, nātrijs hlorīds, citronskābes monohidrāts, nātrijs citrāts, polisorbāts 80, nātrijs hidroksīds un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

2 pildspalvveida pilnšļirces

2 spirta salvetes

6 pildspalvveida pilnšļirces

6 spirta salvetes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai lietošanai

Tikai vienai lietošanas reizei

Atvērt šeit

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

Informāciju par citiem uzglabāšanas apstākļiem skatīt lietošanas instrukcijā.

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci ārējā kartona iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1357/003

EU/1/19/1357/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Kromeja 40 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:

SN:

NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠA IEPAKOJUMA PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCES ETIĶETE
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Kromeja 40 mg injekcija
adalimumabum
SC

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

0,8 mL

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Kromeja 40 mg/0,8 mL šķīdums injekcijām lietošanai bērniem
adalimumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Viens 0,8 mL flakons satur 40 mg adalimumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija dihidrogēnfosfāta dihidrāts, nātrija hidrogēnfosfāta dihidrāts, mannīts, nātrija hlorīds, citronskābes monohidrāts, nātrija citrāts, polisorbāts 80, nātrija hidroksīds un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

1 flakons

1 sterila šļirce injekcijām

1 sterila adata

1 flakona adapteris

2 spirta salvetes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai lietošanai

Katra vienība tikai vienai lietošanas reizei

Atvērt šeit

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā kartona iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/19/1357/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Kromeja 40 mg/0,8 mL

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠA IEPAKOJUMA ETIĶETE FLAKONAM
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Kromeja 40 mg/0,8 mL injekcija
Adalimumabum
SC

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

40 mg/0,8 mL

6. CITA INFORMĀCIJA

Tikai vienai lietošanas reizei

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija lietotajam

Kromeja 40 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē Adalimumabum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Jūsu ārsts Jums iedos arī Pacienta atgādinājuma kartīti, kas satur svarīgu informāciju par drošu lietošanu, ar ko Jums jāiepazīstas pirms Kromeja lietošanas un ārstēšanās laikā ar Kromeja. Glabājiet pie sevis šo Pacienta atgādinājuma kartīti ārstēšanas laikā un 4 mēnešus pēc Jūsu (vai Jūsu bērna) pēdējās Kromeja injekcijas.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Kromeja un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Kromeja lietošanas
3. Kā lietot Kromeja
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Kromeja
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Lietošanas norādījumi

1. Kas ir Kromeja un kādam nolūkam to lieto

Kromeja satur aktīvo vielu adalimumabu - - selektīvu imunitāti nomācošu līdzekli.

Kromeja paredzēta turpmāk minēto iekaisuma slimību ārstēšanai:

- reimatoīdais artrīts;
- poliarikulārs juvenils idiopātisks artrīts;
- ar entezītu saistīts artrīts;
- ankilozējošais spondilīts;
- aksiāls spondiloartrīts bez ankilozējošā spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma;
- psoriātiskais artrīts,
- psoriāze,
- Krona slimība;
- čūlainais kolīts un
- neinfekciozais uveīts.

Kromeja aktīvā viela, adalimumabs, ir monoklonālā antivielā. Monoklonālās antivielas ir olbaltumvielas, kas saistās pie noteikta mērķa ķermenī.

Adalimumaba mērķis ir vēl viena olbaltumviela, ko sauc par audzēja nekrozes faktoru (TNFα), kura līmenis ir paaugstināts iepriekš minēto iekaisuma slimību gadījumā. Piesaistoties TNFα, Kromeja bloķē tā darbību un mazina iekaisuma procesu šo slimību gadījumā.

Reimatoīdais artrīts

Reimatoīdais artrīts ir iekaisīga locītavu slimība.

Kromeja lieto, lai ārstētu reimatoīdo artrītu pieaugušiem. Ja Jums ir vidēji smags vai smags aktīvs reimatoīdais artrīts, Jums vispirms var parakstīt citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksātu. Ja Jums nav pietiekami labas atbildes reakcijas uz šīm zālēm, Jums tiks nozīmēta Kromeja, lai ārstētu reimatoīdo artrītu.

Kromeja var lietot arī lai ārstētu smagu, aktīvu un progresējošu reimatoīdo artrītu, ja iepriekš nav saņemta ārstēšana ar metotreksātu.

Kromeja palēnina slimības izraisīto locītavu skrimšļu un kaulu bojājumu attīstību un uzlabo locītavu fiziskās funkcijas.

Parasti Kromeja lieto kopā ar metotreksātu. Ja Jūsu ārsts nosaka, ka metotreksāts nav piemērots, Kromeja var lietot vienu pašu.

Poliartikulārs juvenils idiopātisks artrīts un ar entezītu saistīts artrīts

Poliartikulārs juvenils idiopātisks artrīts un ar entezītu saistīts artrīts ir locītavu iekaisuma slimības, kas parasti vispirms rodas bērnībā.

Kromeja tiek lietota poliartikulāra juvenila idiopātiska artrīta ārstēšanai pusaudžiem un bērniem no divu gadu līdz 17 gadiem vecumā. Pacientam vispirms var tikt nozīmētas citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, pacientam tiks nozīmēta Kromeja, lai ārstētu poliartikulāru juvenilo idiopātisko artrītu vai ar entezītu saistīto artrītu.

Ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondiloartrīts bez ankilozejošā spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma

Ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondiloartrīts bez ankilozejošā spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma ir mugurkaula iekaisuma slimības.

Kromeja lieto, lai ārstētu pieaugušajiem šādas slimības. Ja Jums ir ankilozejošais spondilīts vai aksiāls spondiloartrīts bez ankilozejošā spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma, vispirms Jūs saņemsiet citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija uz šīm zālēm, Jums nozīmēs Kromeja, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

Psoriātiskais artrīts

Psoriātiskais artrīts ir locītavu iekaisums, kas saistīts ar psoriāzi.

Kromeja lieto, lai ārstētu psoriātisku artrītu pieaugušajiem. Kromeja palēnina slimības izraisīto skrimšļa un locītavu kaulu bojājuma attīstību un uzlabo fiziskās funkcijas.

Perēklainā psoriāze pieaugušajiem un bērniem

Perēklainā psoriāze ir ādas iekaisuma slimība, kurai raksturīgi sārti, plēkšņaini, sabiezējuši ādas plankumi, kas pārklāti ar sudraboti baltām zvīņām. Perēklainā psoriāze var skart arī nagus, tos sadrupinot, padarot biezus un atdalot no naga gultnes, kas var būt sāpīgi. Uzskata, ka psoriāzi izraisa organisma imūnās sistēmas traucējumi, kas rada pastiprinātu ādas šūnu veidošanos.

Kromeja lieto, lai ārstētu vidēji smagu un smagu perēklaino psoriāzi pieaugušajiem. Kromeja arī lieto, lai ārstētu smagu perēklaino psoriāzi pusaudžiem un bērniem no 4 līdz 17 gadiem vecumā, kuriem lokāla terapija un fototerapija nav devusi gaidīto rezultātu vai nav piemērota.

Krona slimība pieaugušajiem un bērniem

Krona slimība ir gremošanas trakta iekaisuma slimība.

Kromeja lieto, lai ārstētu Krona slimību pieaugušiem un bērniem vecumā no 6 līdz 17 gadiem. Ja Jums ir Krona slimība, vispirms Jums dos citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija uz šīm zālēm, Jums nozīmēs Kromeja, lai mazinātu Krona slimības pazīmes un simptomus.

Čūlainais kolīts

Čūlais kolīts ir zarnu iekaisuma slimība.

Kromeja lieto, lai ārstētu čūlains kolītu pieaugušajiem. Ja Jums ir čūlais kolīts, tad vispirms Jums tiks dotas citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija uz šīm zālēm, Jums nozīmēs Kromeja, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

Neinfekciozs uveīts pieaugušajiem un bērniem

Neinfekciozs uveīts ir iekaisuma slimība, kas bojā noteiktas acs daļas. Šis iekaisums pasliktina redzi un/vai rada plankumus acī (melnus punktus vai smalkas līnijas, kas kļūst redzes laukā). Kromeja darbojas, samazinot šo iekaisumu.

Kromeja tiek lietota, lai ārstētu

- pieaugušos, kam ir neinfekciozs uveīts kopā ar acs mugurējās daļas iekaisumu;
- vismaz divus gadus vecus bērnus, kuriem ir hronisks neinfekciozs uveīts kopā ar acs priekšējās daļas iekaisumu.

2. Kas Jums jāzina pirms Kromeja lietošanas

Nelietojiet Kromeja šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret adalimumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jums ir smaga infekcija, tostarp aktīva tuberkuloze, sepse (asins saindēšanās) vai citas oportūnistiskas infekcijas (neparastas infekcijas, kas saistītas ar pavājinātu imūnsistēmu). Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, nogurums, bojāti zobi (skatīt "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā").
- Ja Jums ir vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir bijusi vai ir nopietna sirds slimība (skatīt "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā").

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Kromeja lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Alerģiskas reakcijas

- Ja Jums ir alerģiskas reakcijas ar tādiem simptomiem kā spiediena sajūta krūškurvī, sēkšana, reibonis, tūska vai izsitumi, pārtrauciet Kromeja injicēšanu un nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, jo retos gadījumos šīs reakcijas var būt dzīvībai bīstamas.

Infekcijas

- Ja Jums ir infekcija, arī ilgstoša vai vienas ķermeņa daļas infekcija (piemēram, čūla uz kājas), pirms uzsākt Kromeja lietošanu, konsultējieties ar savu ārstu. Ja Jums kaut kas nav skaidrs, sazinieties ar savu ārstu.

- Jūs varat vieglāk iegūt infekciju, kamēr ārstējaties ar Kromeja. Šis risks var paaugstināties, ja Jums ir traucēta plaušu funkcija. Šīs infekcijas var būt smagas, un tās var būt, piemēram, tuberkuloze, vīrusu, sēnīšu, parazītu vai baktēriju izraisītas infekcijas vai citas oportūnistiskas infekcijas un sepse (asins saindēšanās), kas retos gadījumos var būt dzīvībai bīstamas. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums rodas tādi simptomi kā drudzis, brūces, nogurums vai bojāti zobi. Ārsts var ieteikt īslaicīgi pārtraukt Kromeja lietošanu.

Tuberkuloze (TB)

- Tā kā pacientiem, kas ārstējās ar adalimumabu, ir ziņots par tuberkulozes gadījumiem, ārsts pirms ārstēšanas ar Kromeja pārbaudīs, vai Jums nav tuberkulozes pazīmes vai simptomi. Pārbaude ietvers medicīnisku novērtēšanu, kas ietver pilnu slimību vēstures ievākšanu un atbilstošus sijājošus izmeklējumus (piemēram, krūškurvju daļas rentgenuzņēmumu un tuberkulīna testu). Pārbaudes veikšana un rezultāti jāieraksta Jūsu Pacienta atgādinājuma kartītē. Ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums kādreiz ir bijusi tuberkuloze vai ja Jūs esat bijis ciešā kontaktā ar kādu, kuram bijusi tuberkuloze. Ārstēšanas laikā var rasties tuberkuloze, pat ja Jūs esat saņēmis profilaktisku prettuberkulozes terapiju. Ja tuberkulozes simptomi (pastāvīgs klepus, ķermeņa masas samazināšanās, gurdums, viegls drudzis) vai jebkura cita infekcija rodas ārstēšanas laikā vai pēc tās, nekavējoties pastāstiet par to ārstam.

Ceļošana/atkārtota infekcija

- Informējiet ārstu, ja Jūs dzīvojat vai ceļojat pa apvidiem, kur sēnīšu infekcijas, piemēram, histoplazmoze, kokcidioidomikoze vai blastomikoze ir endēmiskas.
- Informējiet ārstu, ja Jums bijušas periodiskas infekcijas vai citi stāvokļi, kas paaugstina infekcijas risku.

B hepatīta vīruss

- Pastāstiet ārstam, ja esat B hepatīta vīrusa (HBV) nēsātājs, ja Jums ir aktīvs B hepatīts vai domājat, ka Jums ir risks inficēties ar HBV. Ārstam ir jāveic Jums HBV tests. Adalimumab var izraisīt HBV reaktivāciju cilvēkiem, kuri ir šī vīrusa nēsātāji. Dažos retos gadījumos, īpaši, ja lietojat citas zāles, kas nomāc imūno sistēmu, HBV reaktivācija var būt dzīvībai bīstama.

Vecums lielāks par 65 gadiem

- Ja Jūs esat vecāks par 65 gadiem, Kromeja lietošanas laikā Jūs varat būt vairāk uzņēmīgs pret infekcijām. Kromeja terapijas laikā Jums un ārstam jāvelta īpaša uzmanība infekcijas pazīmēm. Ja Jums parādās infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, nogurums vai zobu bojājumi, ir svarīgi par to pastāstīt ārstam.

Operācija vai stomatoloģiska procedūra

- Ja Jums tiek plānotas operācijas vai stomatoloģiskas procedūras, informējiet ārstu, ka Jūs saņemat Kromeja. Ārsts var ieteikt īslaicīgi pārtraukt Kromeja lietošanu.

Demielinizējoša slimība

- Ja Jums ir vai attīstās tāda demielinizējoša slimība (slimība, kas skar izolējošo audu slāni ap nerviem, kā multiplā skleroze), ārsts izlems, vai Jūs varat lietot vai turpināt lietot Kromeja. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas tādi simptomi kā redzes izmaiņas, nespēks kājās vai rokās, nejutīgums vai tirpšana kādā ķermeņa daļā.

Vakcinācija

- Noteiktas vakcīnas satur dzīvas, bet novājinātas slimību izraisīto baktēriju vai vīrusu formas, un tādas vakcīnas nedrīkst lietot, kamēr ārstējaties ar Kromeja. Lūdzu, konsultējieties ar ārstu pirms saņemam jebkādu vakcīnu. Bērniem pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Kromeja, ja iespējams, jānodrošina visas imunizācijas veikšana saskaņā ar spēkā esošajām imunizācijas vadlīnijām. Ja Jūs esat saņēmusi Kromeja grūtniecības laikā, Jūsu bērnam var būt paaugstināts infekcijas attīstības risks aptuveni līdz pieciem mēnešiem pēc pēdējās devas, ko Jūs esat saņēmusi grūtniecības laikā. Ir svarīgi pastāstīt Jūsu bērna ārstam un citiem veselības aprūpes speciālistiem par to, ka grūtniecības laikā esat lietojusi Kromeja, lai viņi var izlemt, kad Jūsu bērnam ir jāsaņem jebkāda vakcīna.

Sirds mazspēja

- Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir bijušas vai ir nopietnas sirds slimības. Ja Jums ir viegla sirds mazspēja un Jūs tiek ārstēti ar Kromeja, ārstam rūpīgi jākontrolē Jūsu sirds mazspējas gaita. Ja Jums rodas jauni vai pastiprinās sirds mazspējas simptomi (piemēram, elpas trūkums, kāju pietūkums), nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana, bāla ādas krāsa

- Dažiem pacientiem organisms var neveidot pietiekami daudz asins šūnu, kas cīnās pret infekcijām vai palīdz apturēt asiņošanu. Ja Jums sākas drudzis, kas nepāriet, vai viegli rodas zilumi vai sākas asiņošana, vai izskatāties ļoti bāls, nekavējoties pasakiet to ārstam. Ārsts var izlemt pārtraukt ārstēšanu.

Vēzis

- Bērniem un pieaugušiem pacientiem, kuri lietojuši adalimumabu vai citus TNF α -blokatorus, ir bijuši ļoti reti noteikta vēža veida rašanās gadījumi. Cilvēkiem, kuriem ir smagāks reimatoīdais artrīts jau ilgstoši, var būt augstāks vidējais risks saslimt ar limfomu un leikozi (noteikta veida vēzi, kas ietekmē asins šūnas un kaulu smadzenes). Ja lietojat Kromeja, var paaugstināties limfomas, leikozes un cita veida vēža saslimšanas risks. Retos gadījumos pacientiem, kuri lieto adalimumabu, tika novērota specifiska un smagas formas limfoma. Daži no šiem pacientiem tika ārstēti arī ar azatiopriņu vai merkaptopurīnu. Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs lietojat azatiopriņu vai merkaptopurīnu kopā ar Kromeja.
- Turklāt pacientiem, kuri lieto adalimumabu, novēroti nemelanomas ādas vēža gadījumi. Ja terapijas laikā vai pēc tās rodas jauni ādas bojājumi vai ja mainās jau esošo bojājumu izskats, pastāstiet par to savam ārstam.
- Ar citu TNF α -blokatoru ārstētiem pacientiem ar specifiska veida plaušu slimību, ko sauc par hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), bijuši cita vēža, nevis limfomas, gadījumi. Ja Jums ir HOPS vai daudz smēķējat, Jums jāapspriež ar ārstu, vai ārstēšana ar TNF α -blokatoru Jums ir piemērota.
- Retos gadījumos ārstēšana ar Kromeja var izraisīt vilkēdei līdzīgu sindromu. Sazinieties ar ārstu, ja rodas šādi simptomi: ilgstoši, neizskaidrojamas izcelsmes izsitumi, drudzis, locītavu sāpes vai nogurums.

Bērni un pusaudži

- Vakcinācija: ja iespējams, bērniem pirms Kromeja lietošanas uzsākšanas ir jāsaņem visas nepieciešamās vakcīnas.
- Nedodiet Kromeja bērniem ar poliartikulāru juvenilo idiopātisko artrītu, kas jaunāki par 2 gadiem.
- Nelietojiet 40 mg pilnšļirci vai 40 mg pildspalvveida pilnšļirci, ja ir ieteikta cita, nevis 40 mg, deva.

Citas zāles un Kromeja

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Kromeja var lietot kopā ar metotreksātu vai noteiktiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (sulfasalazīns, hidroksihlorohīns, leflunomīds un injicējamie zelta preparāti), kortikosteroīdiem vai pretsāpju līdzekļiem, tai skaitā nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL).

Kromeja nedrīkst lietot kopā ar zālēm, kas satur aktīvo vielu anakinru vai abataceptu, jo paaugstinās nopietnu infekciju attīstības risks. Adalimumaba, kā arī citu TNF-antagonistu lietošana kombinācijā ar anakinru vai abataceptu nav ieteicama tāpēc, ka iespējams paaugstināts risks infekciju, tostarp nopietnu infekciju attīstībai un citu veidu iespējamai farmakoloģiskai mijiedarbībai. Ja Jums ir jautājumi, lūdzu, uzdodiet tos ārstam.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Jums ieteicams izsargāties no grūtniecības, un jāizmanto piemēroti kontracepcijas līdzekļi Kromeja lietošanas laikā un vēl vismaz 5 mēnešus pēc pēdējās Kromeja injekcijas. Ja Jums iestājas grūtniecība, konsultējieties ar ārstu.

Kromeja grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja tas ir nepieciešams.

Saskaņā ar grūtniecības pētījumu, iedzimtu defektu risks gadījumos, kad mātes grūtniecības laikā bija saņēmusi adalimumabu, nepārsniedza risku, kāds bija tad, ja mātes ar to pašu slimību adalimumabu nesāņēma.

Kromeja drīkst lietot bērna barošanas ar krūti periodā.

Ja Jūs esat saņēmusi Kromeja grūtniecības laikā, Jūsu bērnam var būt paaugstināts infekcijas attīstības risks. Pirms Jūsu bērns saņem jebkādu vakcīnu (sīkāku informāciju skatīt punktā par vakcināciju), ir svarīgi pastāstīt bērna ārstam un citiem veselības aprūpes speciālistiem par to, ka grūtniecības laikā esat lietojusi Kromeja.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Kromeja var nedaudz ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli, braukt ar velosipēdu vai apkalpot mehānismus. Pēc Kromeja lietošanas iespējama istabas rotēšanas sajūta (vertigo) un redzes traucējumi.

Kromeja satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 0,8 ml devā, t.i., būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

3. Kā lietot Kromeja

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiert ārstam vai farmaceitam.

Kromeja injicē zem ādas (subkutāni). Pacientiem, kam nepieciešama mazāka par 40 mg deva, jāizmanto citu šo zāļu veidu – Kromeja 40 mg šķīdums injekcijām flakonā.

Kromeja ieteicamās devas katrā apstiprinātajā lietojumā ir norādītas tabulā zemāk.

Reimatoīdais artrīts, psoriātiskais artrīts, ankilozējošais spondilīts vai aksiāls spondiloartrīts bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Pieaugušie	40 mg katru otro nedēļu	Reimatoīdā artrīta gadījumā metotreksāta lietošana tiek turpināta, kamēr tiek lietots Kromeja. Ja Jūsu ārsts noteicis, ka metotreksāts nav piemērots, Kromeja var lietot vienu pašu. Ja Jums ir reimatoīdais artrīts un Jūs nesaņemat metotreksātu ar Kromeja, Jūsu ārsts var izlemt nozīmēt 40 mg Kromeja katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Poliartikulārs juvenils idiopātiskais artrīts		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Bērni no 2 gadu vecuma, pusaudži un pieaugušie ar ķermeņa masu 30 kg un vairāk	40 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams
Bērni no 2 gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu no 10 kg līdz 30 kg	20 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams

Ar entezītu saistīts artrīts		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Bērni no 6 gadu vecuma, pusaudži un pieaugušie ar ķermeņa masu 30 kg un vairāk	40 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams
Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu no 15 kg līdz 30 kg	20 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams

Perēkļainā psoriāze		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Pieaugušie	Sākmudeva ir 80 mg (ievadītas divu 40 mg injekciju veidā vienā dienā), pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas ievadīšanas. Jums jāturpina injicēt Kromeja tik ilgi, cik ārsts Jums teicis.	Atbilstoši Jūsu atbildes reakcijai ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.
No 4 līdz 17 gadus veci bērni un pusaudži ar ķermeņa masu 30 kg un vairāk	Pirmā deva ir 40 mg, kam seko 40 mg pēc vienas nedēļas. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Nav piemērojams
No 4 līdz 17 gadus veci bērni un pusaudži ar ķermeņa masu no 15 kg līdz 30 kg	Pirmā deva ir 20 mg, kam seko 20 mg pēc vienas nedēļas. Pēc tam parastā deva ir 20 mg	Nav piemērojams

	katru otro nedēļu.	
--	--------------------	--

Krona slimība		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Bērni no 6 gadu vecuma, pusaudži un pieaugušie ar ķermeņa masu 40 kg un vairāk	Sākmdeva ir 80 mg (kā divas 40 mg injekcijas vienā dienā), kam seko 40 mg katru otro nedēļu, sākot pēc divām nedēļām. Ja nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, ārsts var nozīmēt sākotnējo devu 160 mg (kā četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai divas 40 mg injekcijas dienā divas dienas pēc kārtas), tad 80 mg (kā divas 40 mg injekcijas vienā dienā) pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas, ārsts var palielināt devu ievadīšanas biežumu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.
No 6 līdz 17 gadus veci bērni un pusaudži ar ķermeņa masu līdz 40 kg	Pirmā deva ir 40 mg, kam seko 20 mg pēc divām nedēļām. Ja nepieciešama straujāka atbildes reakcija, ārsts var nozīmēt sākotnējo devu 80 mg (kā divas 40 mg injekcijas vienā dienā), kam seko 40 mg pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.	Atkarībā no atbildes reakcijas, Jūsu bērna ārsts var palielināt devu ievadīšanas biežumu līdz 20 mg katru nedēļu.

Čūlainais kolīts		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Pieaugušie	Sākmdeva ir 160 mg (devu var ievadīt kā četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai kā divas 40 mg injekcijas dienā divas dienas pēc kārtas), kam seko 80 mg (kā divas 40 mg injekcijas vienā dienā) divas nedēļas vēlāk. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Neinfekciozais uveīts		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Pieaugušie	Sākotnējā deva ir 80 mg (kā divas 40 mg injekcijas vienā dienā), pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas.	Kromeya lietošanas laikā var turpināt lietot kortikosteroīdus vai citas zāles, kas ietekmē imūno sistēmu. Kromeya var lietot arī vienu pašu.

	Jums jāturpina injicēt Kromeja tik ilgi, cik norādījis Jūsu ārsts.	
Bērni no 2 gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu līdz 30 kg	20 mg katru otro nedēļu	Jūsu ārsts var nozīmēt 40 mg sākuma devu, kas var tikt lietota vienu nedēļu pirms parasto devu lietošanas uzsākšanas. Kromeja ieteicams lietot kombinācijā ar metotreksātu.
Bērni no 2 gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 30 kg	40 mg katru otro nedēļu	Jūsu ārsts var nozīmēt 80 mg sākuma devu, kas var tikt lietota vienu nedēļu pirms parasto devu lietošanas uzsākšanas. Kromeja ieteicams lietot kombinācijā ar metotreksātu.

Lietošanas metode un ievadīšanas veids

Kromeja ievada injekcijas veidā zem ādas (subkutāna injekcija).

Sīkāki norādījumi par to, kā injicēt Kromeja, ir 7. sadaļā "Lietošanas norādījumi".

Ja esat lietojis Kromeja vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat injicējis Kromeja biežāk nekā noteikts, Jums jāazinās ar ārstu vai farmaceitu un jāizstāsta, ka esat ievadījis vairāk, nekā vajadzīgs. Paņemiet līdzi šo zāļu ārējo iepakojumu, pat ja tas ir tukšs.

Ja esat aizmirsis lietot Kromeja

Ja esat aizmirsis veikt sev injekciju, injicējiet to uzreiz, kad atceraties. Tad lietojiet nākamo devu pēc sākumā noteiktā grafika, it kā Jūs nebūtu aizmirsis injicēt devu.

Ja pārtraucat lietot Kromeja

Lēmums par Kromeja lietošanas pārtraukšanu ir jāapspriež ar ārstu. Pēc lietošanas pārtraukšanas simptomi var atjaunoties.

Ja Jums ir kādi jauni ājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Lielākā daļa blakusparādību ir vieglas vai vidēji smagas. Taču dažas var būt tik nopietnas, ka nepieciešama ārstēšana. Blakusparādības var parādīties laikā līdz 4 mēnešiem vai vēlāk pēc pēdējās Kromeja injekcijas.

Nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību, ja pamanāt kādu no šīm alerģiskas reakcijas vai sirds mazspējas pazīmēm:

- izteikti izsitumi, nātrene;
- pietūkusi seja, rokas, kājas;
- apgrūtināta elpošana, rīšana;
- elpas trūkums slodzes laikā vai atguļoties, vai kāju pietūkums.

Konsultējieties ar savu ārstu pēc iespējas ātrāk, ja pamanāt:

- infekcijas pazīmes un simptomus - drudzis, slikta dūša, brūces, bojāti zobi, dedzinoša sajūta urinējot, vājums vai nogurums, vai klepus;
- tādi nervu darbības traucējumu simptomi kā tirpšana, nejutīgums, redzes dubultošanās vai roku vai kāju vājums;
- tādas ādas vēža pazīmes kā uztūkums vai vaļējs jēlums, kas nedzīst;
- pazīmes un simptomi, kas liecina par asins sastāva pārmaiņām, piemēram, nepārejošs drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana, bālums.

Tālāk nosauktās blakusparādības novērotas adalimumaba lietošanas gadījumā.

Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- reakcijas injekcijas vietā (tai skaitā sāpes, pietūkums, apsārtums vai nieze);
- elpceļu infekcijas (tai skaitā saaukstēšanās, iesnas, deguna blakusdobumu infekcija, pneimoniya);
- galvassāpes;
- abdominālas (vēdera) sāpes;
- slikta dūša un vemšana;
- izsitumi;
- sāpes muskuļos.

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- nopietnas infekcijas (tai skaitā asins saindēšanās un gripa);
- zarnu infekcijas (tai skaitā gastroenterīts);
- ādas infekcijas (tai skaitā celulīts un jostas roze);
- ausu infekcijas;
- mutes dobuma infekcijas (tai skaitā zobu infekcijas un aukstumpumpas);
- dzimumceļu infekcijas;
- urīnceļu infekcijas;
- sēnīšinfekcijas;
- locītavu infekcijas;
- labdabīgi audzēji;
- ādas vēzis;
- alerģiskas reakcijas (tai skaitā sezonāla alerģija);
- dehidratācija;
- garastāvokļa pārmaiņas (tai skaitā depresija);
- trauksme;
- grūtības iemigt;
- jušanas traucējumi, piemēram, tirpšana, durstīšanas sajūta vai nejutība;
- migrēna;
- nervu saknīšu nospieduma simptomi (tai skaitā muguras lejasdaļas sāpes un kāju sāpes);
- redzes traucējumi;
- acu iekaisums;
- plakstiņu iekaisums un acu pietūkums;
- reibonis (telpas rotēšanas sajūta);
- sajūta, ka sirds darbojas ļoti ātri;
- augsts asinsspiediens;
- pietvīkums;
- hematoma (blīvs pietūkums ar receklainām asinīm);
- klepus;
- astma;
- elpas trūkums;
- kuņģa un zarnu trakta asiņošana;
- dispepsija (gremošanas traucējumi, meteorisms, dedzināšana aiz krūšu kaula);
- skābes atvīļņa slimība;
- sausais sindroms (tai skaitā sausas acis un sausa mute);
- nieze;
- niezoši izsitumi;

- asinsizplūdumi;
- ādas iekaisums (piemēram, ekzēma);
- roku un kāju pirkstu nagu lūšana;
- pastiprināta svīšana;
- matu izkrišana;
- psoriāzes rašanās vai pastiprināšanās;
- muskuļu spazmas;
- asinis urīnā;
- nieru darbības traucējumi;
- sāpes krūtīs;
- tūska (šķidruma uzkrāšanās ķermenī, kuras dēļ pietūkst audi);
- drudzis;
- trombocītu skaita mazināšanās asinīs ar paaugstinātu asiņošanas vai asinsizplūdumu risku;
- dzīšanas traucējumi.

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- neparastas infekcijas (tai skaitā tuberkuloze un citas infekcijas), kas rodas, ja samazināta organisma pretošanās spēja slimībai);
- neiroloģiskas infekcijas (tai skaitā vīrusu meningīts);
- acu infekcijas;
- bakteriālas infekcijas;
- divertikulīts (resno zarnu iekaisums un infekcija);
- vēzis, piemēram, vēzis, kas skar limfātisko sistēmu (limfoma), un melanoma (ādas vēža paveids);
- imūni traucējumi, kas var skart plaušas, ādu un limfmezglus (visbiežāk izpaužas kā stāvoklis, ko sauc par sarkoidozi);
- vaskulīts (iekaisums asinsvados);
- trīce;
- neiropātija (nervu bojājums);
- insults;
- redzes dubultošanās;
- dzirdes zudums, dzīkstēšana;
- neregulāra sirdsdarbība, piemēram, sirds pārsitieni;
- sirdsdarbības traucējumi, kuri rezultātā var rasties elpas trūkums vai potīšu pietūkums;
- sirdslēkme;
- maisījums lielas artērijas sienā, vēnas iekaisums un trombs, asinsvada aizsprostošanās;
- plaušu slimības, kas izraisa elpas trūkumu (tai skaitā iekaisums);
- plaušu embolija (aizsprotojums plaušu artērijā);
- izvīdums pleiras telpā (pārmērīga šķidruma uzkrāšanās pleiras dobumā);
- aizkuņģa dziedzera iekaisums, kas rada smagas sāpes vēderā un mugurā;
- rīšanas traucējumi;
- sejas tūska (pietūkums);
- žultspūšļa iekaisums, žultsakmeņi;
- aknu aptaukošanās (tauku uzkrāšanās aknu šūnās);
- svīšana naktīs;
- rētas;
- patoloģiska muskuļu noārdīšanās;
- sistēmiska sarkanā vilkēde (imūnsistēmas darbības traucējums ar ādas, sirds, plaušu, locītavu un citu orgānu sistēmu iekaisumu);
- miega traucējumi;
- impotence;
- iekaisumi.

Reti (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- leikoze (vēzis, kas skar asinis un kaulu smadzenes);
- smaga alerģiska reakcija ar šoku;
- multiplā skleroze;

- nervu darbības traucējumi (piemēram, redzes nerva iekaisums un Guillain-Barré sindroms, stāvoklis, kas var izraisīt muskuļu vājumu, dīvainas sajūtas, tirpšanu rokās un ķermeņa augšdaļā);
- sirdsdarbības apstāšanās;
- plaušu fibroze (rētošanās plaušās);
- zarnu plīsums (caurums zarnu sienā);
- hepatīts (aknu iekaisums);
- B hepatīta infekcijas reaktivācija;
- autoimūnais hepatīts (aknu iekaisums, ko izraisījusi paša organisma imūnā sistēma);
- ādas vaskulīts (asinsvadu iekaisums ādā);
- Stīvensa-Džonsona sindroms (dzīvību apdraudoša reakcija ar gripai līdzīgiem simptomiem un tūlnainiem izsitumiem);
- sejas tūska (pietūkums), kas saistīta ar alerģiskām reakcijām;
- *erythema multiforme* (iekaisuši ādas izsitumi);
- sarkanajai vilkēdei līdzīgs sindroms;
- angioedēma (lokāls ādas pietūkums);
- lihenoida ādas reakcija (niezoši sarkanbrūni izsitumi uz ādas).

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- hepatolienāla T-šūnu limfoma (reti sastopams asins vēzis, bieži ar leikālu iznākumu);
- Merkela šūnu karcinoma (ādas vēža paveids);
- aknu mazspēja;
- stāvokļa, ko sauc par dermatomiozītu, pasliktināšanās (kad izsitumiem uz ādas pievienojas muskuļu vājums).

Dažām adalimumaba lietotājiem novērotajām blakusparādībām nav simptomu, un tās var atklāt, tikai veicot asins analīzes. Šādas ir zemāk minētas blakusparādības.

Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- mazs leukocītu skaits asinīs;
- mazs eritrocītu skaits asinīs;
- paaugstināts lipīdu līmenis asinīs;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- liels leukocītu skaits asinīs;
- mazs trombocītu skaits asinīs;
- paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs;
- patoloģisks nātrija līmenis asinīs;
- zems kalcijs līmenis asinīs;
- zems fosfātu līmenis asinīs;
- augsts cukura līmenis asinīs;
- augsts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs;
- autoantivielas asinīs;
- zems kālija līmenis asinīs

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- paaugstināts bilirubīna līmenis (asinsanalīzes, kas liecina par aknu darbību).

Reti (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- mazs leukocītu, eritrocītu un trombocītu skaits asinīs

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Kromeja

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirci ārējā kartona iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Alternatīva uzglabāšana

Nepieciešamības gadījumā (piemēram, ceļojot), vienu Kromeja pilnšļirci var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) ne ilgāk kā 14 dienas, noteikti sargājot no gaismas. Tiklīdz pilnšļirce izņemta no ledusskapja uzglabāšanai istabas temperatūrā, Jūsu pilnšļirce **jāizlieto ne vēlāk kā pēc 14 dienām vai jāiznīcina** – pat ja tā vēlāk ir atlikta atpakaļ ledusskapī. Jums ir jāpieraksta datums, kad pilnšļirce pirmoreiz izņemta no ledusskapja, un datums, pēc kura tā jāiznīcina.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet ārstam vai farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Kromeja satur

- Aktīvā viela ir adalimumabs. Katra pilnšļirce satur 40 mg adalimumaba 0,8 ml šķīdumā.
- Citas sastāvdaļas ir nātrija dihidrogēn fosfāta dihidrāts, nātrija hidroģēnfosfāta dihidrāts, mannīts, nātrija hlorīds, citronskābes monohidrāts, nātrija citrāts, polisorbāts 80, nātrija hidroksīds un ūdens injekcijām.

Kromeja ārējais izskats un iepakojums

Kromeja 40 mg šķīdums injekcijām (injekcija) pilnšļircē tiek piegādāts kā sterils 0,8 ml dzidrs bezkrāsains 40 mg adalimumaba šķīdums.

Kromeja pilnšļirci tiek piegādāta stikla šļircē ar adatas aizsargmehānismu un pirkstu atlokiem. Iepakojumā ir 2 vai 6 pilnšļirces un 2 vai 6 spirta salvetes.

Kromeja šķīdums injekcijām ir pieejams stikla flakonā, pilnšļircē un pildspalvveida pilnšļircē.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

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

Ražotājs:

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz

Austrijā

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Itālija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

7. Lietošanas norādījumi

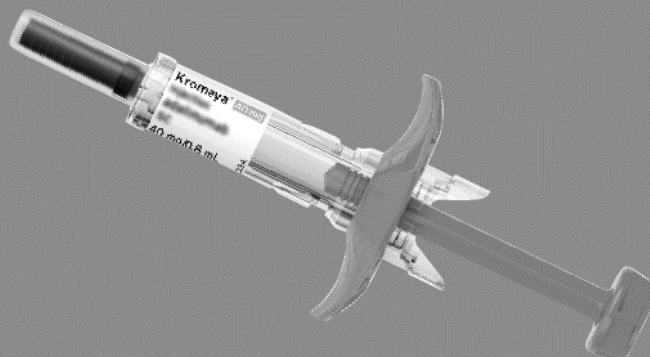
Pirms Kromeya injicēšanas noteikti jāizlasa šie norādījumi par lietošanu, tie jāievēro un jāizpilda. Veselības aprūpes speciālista uzdevums – pirms Jūsu patstāvīgās injicēšanas pirmoreiz – ir parādīt, kā pareizi sagatavot un injicēt Kromeya, izmantojot pilnšļirci. Jautājumu gadījumā apspriedieties ar savu veselības aprūpes speciālistu.

Zāles vairs nav reģistrētas

7. Lietošanas norādījumi

Kromeya[®]

vienreizlietojamā šļircē
(adalimumabum) subkutānai
injekcijai 40 mg



Piezīme: attēli ir tikai ilustratīviem nolūkiem

Pirms Kromeya pilnšļirces lietošanas uzmanīgi izlasiet tālāk sniegtos norādījumus.

Svarīga informācija

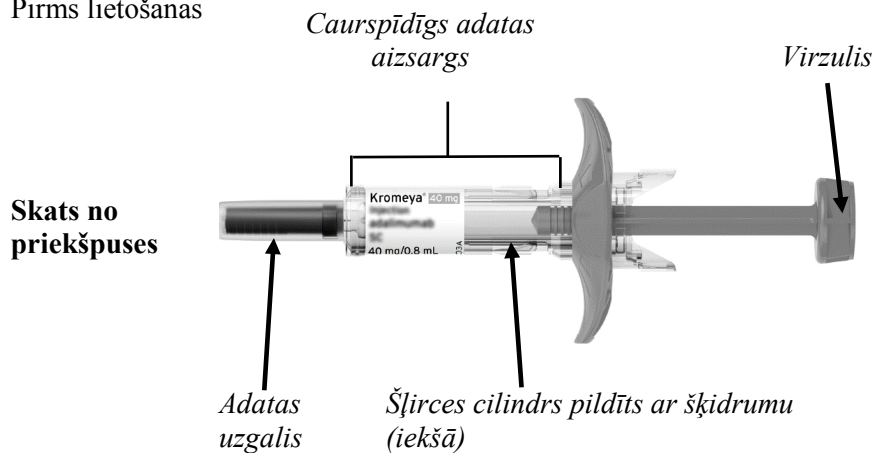
- Lietojiet Kromeya pilnšļirci tikai tad, ja Jūsu veselības aprūpes speciālists ir apmācījis Jūs, kā pareizi lietot pilnšļirci.
- Kromeya ir pilnšļirce, kura paredzēta tikai vienai lietošanas reizei.
- Kromeya pilnšļircei ir caurspīdīgs adatas aizsargs, kas nosegs adatu pēc injekcijas pabeigšanas.
- Bērniem līdz 12 gadu vecumam nav atļauts izdarīt injekcijas pašiem sev, un injekciju jāveic apmācītam pieaugušajam.
- Uzglabājiet Kromeya pilnšļirci un asu priekšmetu iznīcināšanas atkritumu trauku bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- **Nesakratīt.** Kraušana var sabojāt pilnšļirci un zāles.
- **Nelietojiet** Kromeya pilnšļirci, ja šķidrums ir duļķains vai mainījis krāsu, vai tajā ir daļiņas vai pārsļas. Šķidrumam jābūt dzidram un bezkrāsainam.
- **Nemēģiniet** iedarbināt caurspīdīgo adatas aizsargu pirms injicēšanas.
- **Nelieciet** pirkstus caurspīdīgā adatas aizsarga atverē.
- **Nelietojiet** Kromeya pilnšļirci, ja tā ir sasalusi vai atstāta tiešos saules staros.
- **Nelietojiet** Kromeya pilnšļirci, ja tā nokrita vai ir saspiesta, jo pilnšļirce var būt salauzta pat tad, ja Jūs neredzat lūzumu. Tās vietā izmantojiet jaunu pilnšļirci.

Uzglabāšanas nosacījumi

- Uzglabājiet pilnšļirci oriģinālajā kartona kastītē, lai pasargātu no gaismas.
- Uzglabājiet pilnšļirci ledusskapī temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C.
- Ja nepieciešams, piemēram, ceļojot, vienu pilnšļirci var uzglabāt istabas temperatūrā līdz 14 dienām.

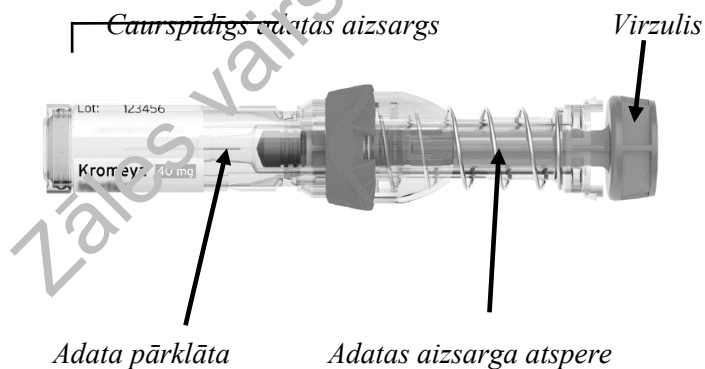
Iepazīstieties ar savu Kromeja pilnšļirci

Pirms lietošanas



Skats no mugurpuses

Pēc lietošanas



1. solis. Sagatavojieties Jūsu injekcijai

Katra Kromeja pilnšļirces kastīte satur divas vai sešas pilnšļirces.

1.1. Labi apgaismotā vietā sagatavojiet tīru, horizontālu virsmu, piemēram, galdu vai darba virsmu.

1.2. Jums būs arī nepieciešami (Zīmējums A):

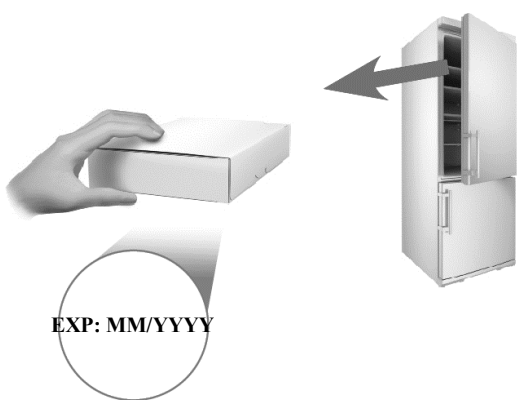
- spirta salvete (iekļauta kastītē)
- kokvilnas bumbiņa vai marle, un
- atkritumu trauks asu priekšmetu iznīcināšanai.



Atveriet trauku asu priekšmetu iznīcināšanai tā, lai tas būtu gatavs lietošanai.

Zīmējums A

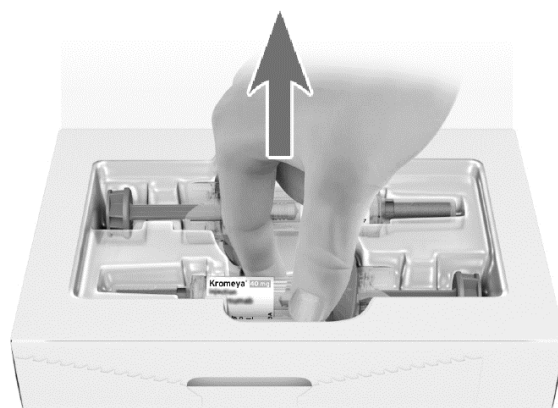
1.3. Izņemiet kastīti no ledusskapja (Zīmējums B).



Zīmējums B

1.4. Pārbaudiet derīguma termiņu uz kastītes sānā (Zīmējums B).

Brīdinājums: nelietojiet, ja derīguma termiņš ir beidzies.



Zīmējums C

1.5. Uzmanību: neņemiet šļirci no iepakojuma aiz virzuļa vai adatas uzgaļa. Šādi rīkojoties, šļirce var tikt bojāta vai caurspīdīgais adatas aizsargs tiks iedarbināts priekšlaicīgi.

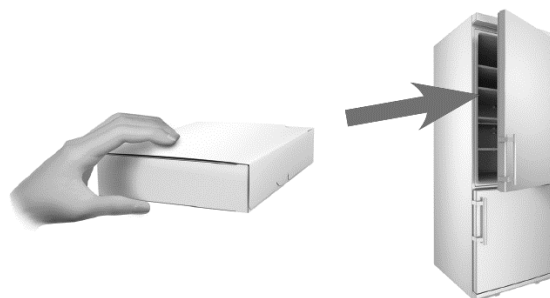
Izņemiet šļirci no oriģinālā iepakojuma:

- ar diviem pirkstiem satveriet caurspīdīgā adatas aizsarga vidū
- velciet šļirci taisni uz augšu un izņemiet no iepakojuma (Zīmējums C).

Novietojiet tās uz tīras horizontālas virsmas.

1.6. Novietojiet atlikušo(-ās) šļirci(-ces) (to) oriģinālajā kastītē atpakaļ ledusskapī (Zīmējums D).

Informāciju par glabāšanu skatiet sadaļā kā uzglabāt neizlietoto šļirci.



Zīmējums D

1.7. Atstājiet šļirci istabas temperatūrā uz 30 minūtēm, lai sasildītu zāles. Aukstu zāļu injicēšana var būt sāpīga (Zīmējums E).

Brīdinājums: nesildiet šļirci citā veidā, piemēram, mikroviļņu krāsnī, karstā ūdenī vai tiešos saules staros.

Brīdinājums: nenoņemiet adatas uzgali, lai ļautu šļircei sasniegt istabas temperatūru.



Zīmējums E

2.solis. Nomazgājiet rokas

2.1. Rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni (Zīmējums F) un nosusiniet tās.

Brīdinājums: cimdi neaizstāj nepieciešamību nomazgāt rokas.

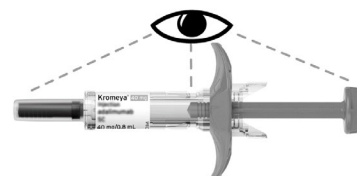


Zīmējums F

3.solis. Pārbaudiet pilnšļirci

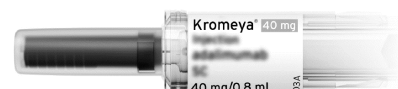
3.1. Pārbaudiet šļirci, lai pārliecinātos ka:

- šļirce, adatas caurspīdīgais aizsargs un adatas uzgalis nav ieklīsuši un nav bojāti (Zīmējums G)



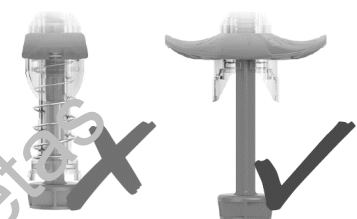
Zīmējums G

- Adata uzgalis ir stingri pievienots (Zīmējums H)



Zīmējums H

- Adata aizsarga atspere nav izstiepusies (Zīmējums I)



Zīmējums I

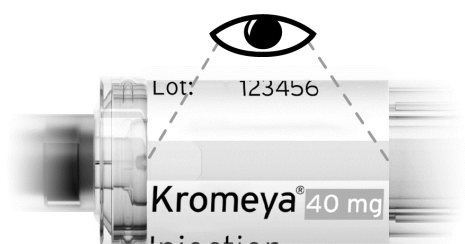
Brīdinājums: nelietojiet šļirci, ja tai ir jebkādas bojājuma pazīmes.

Ja tas tā ir, izmetiet šļirci asu priekšmetu iznīcināšanas traukā un sazinieties ar savu veselības aprūpes speciālistu vai farmaceitu.

3.2. Pārbaudiet šķidrumu, lai pārliecinātos ka:

- šķidrums ir caurspīdīgs, bezkrāsains, un nesatur daļiņas (Zīmējums J).

Brīdinājums: nelietojiet šļirci, ja šķidrums satur daļiņas, vai ir duļķains, krāsains vai tajā ir pārsļas.



Zīmējums J

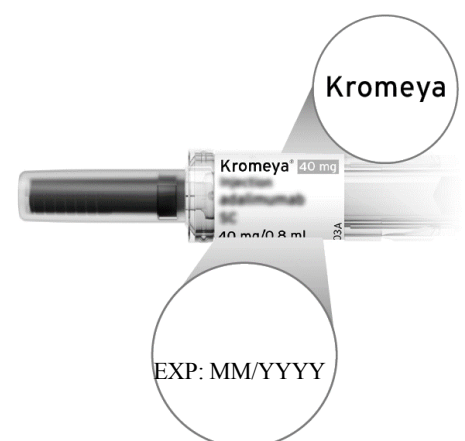
3.3. Pārbaudiet etiķeti, lai pārliecinātos ka:

- šļirces nosaukums ir Kromeja (Zīmējums K)
- šļirces derīguma termiņš nav beidzies (Zīmējums K).

Brīdinājums: nelietojiet šļirci, ja:

- šļirces nosaukums nav Kromeja
- šļirces derīguma termiņš ir beidzies.

Ja tas tā ir, izmetiet šļirci asu priekšmetu iznīcināšanas traukā un sazinieties ar savu veselības aprūpes speciālistu vai farmaceitu.

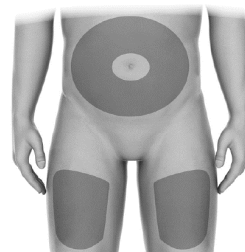


Zīmējums K

4.solis. Izvēlieties injekcijas vietu

4.1. Izvēlieties injekcijas vietu (Zīmējums L):

- augšstilba augšdaļā;
- vēderā (injicējiet vismaz 5 centimetrus attālumā no joslas ap nabu).



Zīmējums L

4.2. Katrā nākamajā reizē izvēlieties atšķirīgu vietu (vismaz 2,5 cm attālumā no iepriekšējās injekcijas vietas) lai samazinātu apsārtumu, kairinājumu vai citas ādas problēmas.

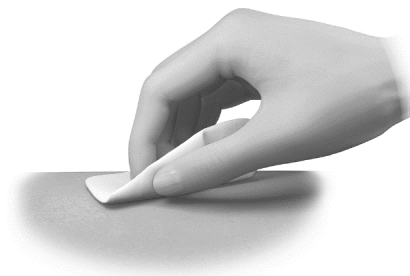
Brīdinājums: neinjicējiet ādas zonā, kura ir sāpīga (jutīga), nobrāzta, sarkana, sacietējusi, kur ir rēta vai kur Jums ir strijas.

Brīdinājums: ja Jums ir psoriāze, neinjicējiet vietās ar bojājumiem vai sarkanām, biezas, piepaceltas vai zvīņainos plankumus.

5.solis. Notīriet injekcijas vietu

5.1. Notīriet injekcijas vietu ar spirta salveti (Zīmējums M).

Brīdinājums: nepiespiediet un nepieskarieties injekcijas vietai pēc tīrīšanas.



Zīmējums M

6.solis. Injicējiet

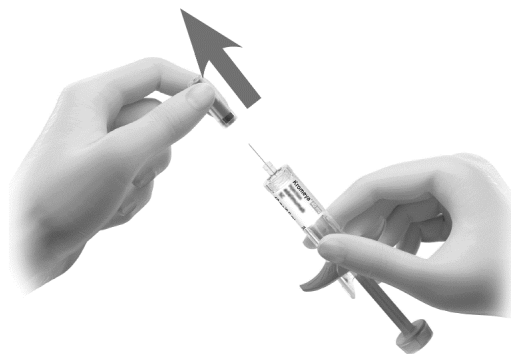
6.1. Noņemiet adatas uzgali

- Vienmēr turiet šļirci aiz caurspīdīgā adatas aizsarga.
- Turiet šļirci ar adatu uz augšu un novelciet adatas uzgali taisnā virzienā (Zīmējums N).

Jūs varat redzēt šķidruma pilienus adatas galā.

- Izmetiet vāciņu.

Brīdinājums: nepieskarieties adatai.



Zīmējums N

6.2. Satveriet ādu

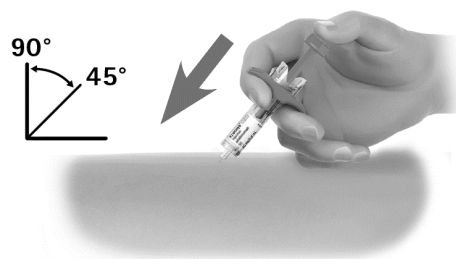
- Turiet šļirci kā zīmuli.
- Ar otru roku viegli satveriet ādu (bez saspiešanas), lai izvairītos no injicēšanas muskulī (Zīmējums O).



Zīmējums O

6.3. Ieduriet adatu ādā

- Ar ātru, īsu kustību leņķī no 45° līdz 90° ieduriet adatu ādā līdz galam (Zīmējums P).
- Kad adata ir iedurta atļaidiet satverto ādu.



Zīmējums P

6.4. Injicējiet

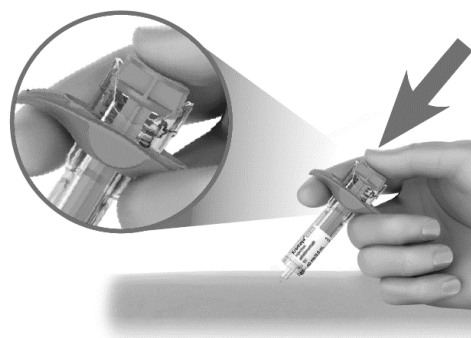
- Izmantojiet īkšķi, lai lēnām spiestu šļirces virzuli uz leju (Zīmējums Q).



Zīmējums Q

- Piešķiriet virzulim gala spiedienu, lai nodrošinātu pilnas devas ievadīšanu (Zīmējums R).
- Turiet šļirci stingri vienādā leņķī, nekustinot to (Zīmējums R).

Nevelciet adatu no ādas līdz virzulis sasniedzis galējo stāvokli.



Zīmējums R

Lēnām atlaidiet īkšķi uz augšu.

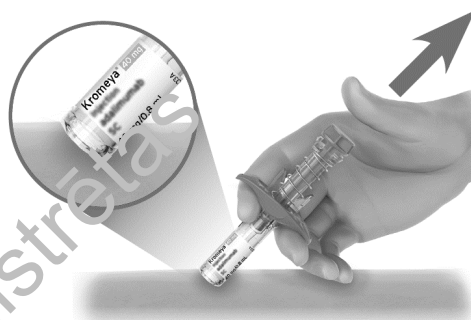
Tas ļaus adai pārvietoties uz augšu adatas caurspīdīgajā aizsargā līdz tas ietvers visu adatu (Zīmējums S).

Brīdinājums: zvaniet savam veselības aprūpes speciālistam vai farmaceitam, ja:

- Jūs neesat injicējis pilnu devu vai
- caurspīdīgais adatas aizsargs nenostrādāja pēc injicēšanas.

Brīdinājums: nepilnas injekcijas gadījumā **nedrīkst** atkārtoti izmantot šļirci.

Nemēģiniet atkārtoti uzlikt adatas uzgali, jo tas var izraisīt adatas pamatnes bojājumu.



Zīmējums S

6.5. Ja injekcijas vietā ir asinis vai šķidrums, viegli piespiediet ādai kokvilnas bumbiņu vai marli (Zīmējums T).



Zīmējums T

7.solis. Izmetiet savu šļirci

7.1. Izmetiet izlietoto šļirci traukā asu priekšmetu iznīcināšanai uzreiz pēc lietošanas (Zīmējums U).



Zīmējums U

Brīdinājums: glabājiet savu asu priekšmetu iznīcināšanas atkritumu trauku bērniem nepieejamā vietā.

Brīdinājums: neizmetiet šļirci sadzīves atkritumu konteinerī.

Ja Jums nav speciālā asu priekšmetu iznīcināšanas atkritumu trauka, Jūs varat izmantot mājsaimniecības tvertni, kura ir:

- izgatavota no stingras plastmasas;
- kuru var aizvērt ar cieši pieguļošu, pret dūļiem izturīgu vāku, kas pasargās asus priekšmetus no izkrišanas,
- taisna un stabila lietošanas laikā,
- noturīga pret noplūdi un
- atbilstoši marķēta, lai brīdinātu par bīstamajiem atkritumiem tvertnes iekšienē.

7.2. Kad Jūsu asu priekšmetu iznīcināšanas tvertne ir gandrīz pilna, Jums jāievēro vietējās vadlīnijas, kā pareizi atbrīvoties no asu priekšmetu iznīcināšanas atkritumu tvertnes.

Nedodiet pārstrādāšanai izmantoto asu atkritumu tvertni.

8.solis. Ierakstiet savu injekciju

8.1. Lai palīdzētu Jums atcerēties kad un kur izdarīt nākamo injekciju Jums vajadzētu saglabāt pierakstus par injekcijas datumiem un vietām (Zīmējums V).



Zīmējums V

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Kromeja 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē Adalimumabum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Jūsu ārsts Jums iedos arī Pacienta atgādinājuma kartīti, kas satur svarīgu informāciju par drošu lietošanu, ar ko Jums jāiepazīstas pirms Kromeja lietošanas un ārstēšanās laikā ar Kromeja. Glabājiet pie sevis šo Pacienta atgādinājuma kartīti ārstēšanas laikā un 4 mēnešus pēc Jūsu (vai Jūsu bērna) pēdējās Kromeja injekcijas.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Kromeja un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Kromeja lietošanas
3. Kā lietot Kromeja
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Kromeja
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Lietošanas norādījumi

1. Kas ir Kromeja un kādam nolūkam to lieto

Kromeja satur aktīvo vielu adalimumabu - - selektīvu imunitāti nomācošu līdzekli.

Kromeja paredzēta turpmāk minēto iekaisuma slimību ārstēšanai:

- reimatoīdais artrīts;
- poliartrikulārs juvenils idiopātisks artrīts;
- ar entezītu saistīts artrīts;
- ankilozējošais spondilīts;
- aksiāls spondiloartrīts bez ankilozējošā spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma;
- psoriātiskais artrīts,
- psoriāze,
- Krona slimība;
- čūlainais kolīts un
- neinfekciozais uveīts.

Kromeja aktīvā viela, adalimumabs, ir monoklonālā antivielā. Monoklonālās antivielas ir olbaltumvielas, kas saistās pie noteikta mērķa ķermenī.

Adalimumaba mērķis ir vēl viena olbaltumviela, ko sauc par audzēja nekrozes faktoru (TNFα), kura līmenis ir paaugstināts iepriekš minēto iekaisuma slimību gadījumā. Piesaistoties TNFα, Kromeja bloķē tā darbību un mazina iekaisuma procesu šo slimību gadījumā.

Reimatoīdais artrīts

Reimatoīdais artrīts ir iekaisīga locītavu slimība.

Kromeja lieto, lai ārstētu reimatoīdo artrītu pieaugušiem. Ja Jums ir vidēji smags vai smags aktīvs reimatoīdais artrīts, Jums vispirms var parakstīt citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksātu. Ja Jums nav pietiekami labas atbildes reakcijas uz šīm zālēm, Jums tiks nozīmēta Kromeja, lai ārstētu reimatoīdo artrītu.

Kromeja var lietot arī, lai ārstētu smagu, aktīvu un progresējošu reimatoīdo artrītu, ja iepriekš nav saņemta ārstēšana ar metotreksātu.

Kromeja palēnina slimības izraisīto locītavu skrimšļu un kaulu bojājumu attīstību un uzlabo locītavu fiziskās funkcijas.

Parasti Kromeja lieto kopā ar metotreksātu. Ja Jūsu ārsts nosaka, ka metotreksāts nav piemērots, Kromeja var lietot vienu pašu.

Poliartikulārs juvenils idiopātisks artrīts un ar entezītu saistīts artrīts

Poliartikulārs juvenils idiopātisks artrīts un ar entezītu saistīts artrīts ir locītavu iekaisuma slimības, kas parasti vispirms rodas bērnībā.

Kromeja tiek lietota poliartikulāra juvenila idiopātiska artrīta ārstēšanai pusaudžiem un bērniem no divu gadu līdz 17 gadiem vecumā. Pacientam vispirms var tikt nozīmētas citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, pacientam tiks nozīmēts Kromeja, lai ārstētu poliartikulāru juvenilo idiopātisko artrītu vai ar entezītu saistīto artrītu.

Ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondiloartrīts bez ankilozējošā spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma

Ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondiloartrīts bez ankilozējošā spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma ir mugurkaula iekaisuma slimības.

Kromeja lieto, lai ārstētu pieaugušajiem šādas slimības. Ja Jums ir ankilozējošais spondilīts vai aksiāls spondiloartrīts bez ankilozējošā spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma, vispirms Jūs saņemsiet citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija uz šīm zālēm, Jums nozīmēs Kromeja, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

Psoriātiskais artrīts

Psoriātiskais artrīts ir locītavu iekaisums, kas saistīts ar psoriāzi.

Kromeja lieto, lai ārstētu psoriātisku artrītu pieaugušajiem. Kromeja palēnina slimības izraisīto skrimšļa un locītavu kaulu bojājuma attīstību un uzlabo fiziskās funkcijas.

Perēkļainā psoriāze pieaugušajiem un bērniem

Perēkļainā psoriāze ir ādas iekaisuma slimība, kurai raksturīgi sārti, plēkšņaini, sabiezējuši ādas plankumi, kas pārklāti ar sudraboti baltām zvīņām. Perēkļainā psoriāze var skart arī nagus, tos sadrupinot, padarot biežus un atdalot no naga gultnes, kas var būt sāpīgi. Uzskata, ka psoriāzi izraisa organisma imūnās sistēmas traucējumi, kas rada pastiprinātu ādas šūnu veidošanos.

Kromeja lieto, lai ārstētu vidēji smagu un smagu perēkļaino psoriāzi pieaugušajiem. Kromeja arī lieto, lai ārstētu smagu perēkļaino psoriāzi pusaudžiem un bērniem no 4 līdz 17 gadiem vecumā, kuriem lokāla terapija un fototerapija nav devusi gaidīto rezultātu vai nav piemērota.

Krona slimība pieaugušajiem un bērniem

Krona slimība ir gremošanas trakta iekaisuma slimība.

Kromeya lieto, lai ārstētu Krona slimību pieaugušiem un bērniem vecumā no 6 līdz 17 gadiem. Ja Jums ir Krona slimība, vispirms Jums dos citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija uz šīm zālēm, Jums nozīmēs Kromeya, lai mazinātu Krona slimības pazīmes un simptomus.

Čūlainais kolīts

Čūlainais kolīts ir zarnu iekaisuma slimība.

Kromeya lieto, lai ārstētu čūlains kolītu pieaugušajiem. Ja Jums ir čūlainais kolīts, tad vispirms Jums tiks dotas citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija uz šīm zālēm, Jums nozīmēs Kromeya, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

Neinfekciozs uveīts pieaugušajiem un bērniem

Neinfekciozs uveīts ir iekaisuma slimība, kas bojā noteiktas acs daļas. Šis iekaisums pasliktina redzi un/vai rada plankumus acī (melnus punktus vai smalkas līnijas, kas kustas redzes laukā). Kromeya darbojas, samazinot šo iekaisumu.

Kromeya tiek lietota, lai ārstētu

- pieaugušos, kam ir neinfekciozs uveīts kopā ar acs mugurējās daļas iekaisumu;
- vismaz divus gadus vecus bērnus, kuriem ir hronisks neinfekciozs uveīts kopā ar acs priekšējās daļas iekaisumu.

2. Kas Jums jāzina pirms Kromeya lietošanas

Nelietojiet Kromeya šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret adalimumābu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jums ir smaga infekcija, tostarp aktīva tuberkuloze, sepse (asins saindēšanās) vai citas oportūnistiskas infekcijas (nenarastas infekcijas, kas saistītas ar pavājinātu imūnsistēmu). Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, nogurums, bojāti zobi (skatīt "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā").
- Ja Jums ir vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir bijusi vai ir nopietna sirds slimība (skatīt "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā").

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Kromeya lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Alerģiskas reakcijas

- Ja Jums ir alerģiskas reakcijas ar tādiem simptomiem kā spiediena sajūta krūškurvī, sēkšana, reibonis, tūska vai izsitumi, pārtrauciet Kromeya injicēšanu un nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, jo retos gadījumos šīs reakcijas var būt dzīvībai bīstamas.

Infekcijas

- Ja Jums ir infekcija, arī ilgstoša vai vienas ķermeņa daļas infekcija (piemēram, čūla uz kājas), pirms uzsākt Kromeya lietošanu, konsultējieties ar savu ārstu. Ja Jums kaut kas nav skaidrs, sazinieties ar savu ārstu.
- Jūs varat vieglāk iegūt infekciju, kamēr ārstējaties ar Kromeya. Šis risks var paaugstināties, ja Jums ir traucēta plaušu funkcija. Šīs infekcijas var būt smagas, un tās var būt, piemēram,

tuberkuloze, vīrusu, sēnīšu, parazītu vai baktēriju izraisītas infekcijas vai citas oportūnistiskas infekcijas un sepse (asins saindēšanās), kas retos gadījumos var būt dzīvībai bīstamas. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums rodas tādi simptomi kā drudzis, brūces, nogurums vai bojāti zobi. Ārsts var ieteikt īslaicīgi pārtraukt Kromeja lietošanu.

Tuberkuloze (TB)

- Tā kā pacientiem, kas ārstējās ar adalimumabu, ir ziņots par tuberkulozes gadījumiem, ārsts pirms ārstēšanas ar Kromeja pārbaudīs, vai Jums nav tuberkulozes pazīmes vai simptomi. Pārbaude ietvers medicīnisku novērtēšanu, kas ietver pilnu slimību vēstures ievākšanu un atbilstošus sijājošus izmeklējumus (piemēram, krūškurvju daļas rentgenuzņēmumu un tuberkulīna testu). Pārbaudes veikšana un rezultāti jāieraksta Jūsu Pacienta atgādinājuma kartītē. Ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums kādreiz ir bijusi tuberkuloze vai ja Jūs esat bijis ciešā kontaktā ar kādu, kuram bijusi tuberkuloze. Ārstēšanas laikā var rasties tuberkuloze, pat ja Jūs esat saņēmis profilaktisku prettuberkulozes terapiju. Ja tuberkulozes simptomi (pastāvīgs klepus, ķermeņa masas samazināšanās, gurdums, viegls drudzis) vai jebkura cita infekcija rodas ārstēšanas laikā vai pēc tās, nekavējoties pastāstiet par to ārstam.

Ceļošana/atkārtota infekcija

- Informējiet ārstu, ja Jūs dzīvojat vai ceļojat pa apvidiem, kur sēnīšu infekcijas, piemēram, histoplazmoze, kokcidioidomikoze vai blastomikoze, ir endēmiskas.
- Informējiet ārstu, ja Jums bijušas periodiskas infekcijas vai citi stāvokļi, kas paaugstina infekcijas risku.

B hepatīta vīruss

- Pastāstiet ārstam, ja esat B hepatīta vīrusa (HBV) nēsātājs, ja Jums ir aktīvs B hepatīts vai domājat, ka Jums ir risks inficēties ar HBV. Ārstam ir jāveic Jums HBV tests. Adalimumab var izraisīt HBV reaktivāciju cilvēkiem, kuri ir šī vīrusa nēsātāji. Dažos retos gadījumos, īpaši, ja lietojat citas zāles, kas nomāc imūno sistēmu, HBV reaktivācija var būt dzīvībai bīstama.

Vecums lielāks par 65 gadiem

- Ja Jūs esat vecāks par 65 gadiem, Kromeja lietošanas laikā Jūs varat būt vairāk uzņēmīgs pret infekcijām. Kromeja terapijas laikā Jums un ārstam jāvelta īpaša uzmanība infekcijas pazīmēm. Ja Jums parādās infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, nogurums vai zobu bojājumi, ir svarīgi par to pastāstīt ārstam.

Operācija vai stomatoloģiska procedūra

- Ja Jums tiek plānotas operācijas vai stomatoloģiskas procedūras, informējiet ārstu, ka Jūs saņemat Kromeja. Ārsts var ieteikt īslaicīgi pārtraukt Kromeja lietošanu.

Demielinizējoša slimība

- Ja Jums ir vai attīstās tāda demielinizējoša slimība (slimība, kas skar izolējošo audu slāni ap nerviem, kā multiplā skleroze), ārsts izlems, vai Jūs varat lietot vai turpināt lietot Kromeja. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas tādi simptomi kā redzes izmaiņas, nespēks kājās vai rokās, nejutīgums vai tirpšana kādā ķermeņa daļā.

Vakcinācija

- Noteiktas vakcīnas satur dzīvas, bet novājinātas slimību izraisošo baktēriju vai vīrusu formas, un tādas vakcīnas nedrīkst lietot, kamēr ārstējaties ar Kromeja. Lūdzu, konsultējieties ar ārstu

pirms saņemam jebkādu vakcīnu. Bērniem pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Kromeja, ja iespējams, jānodrošina visas imunizācijas veikšana saskaņā ar spēkā esošajām imunizācijas vadlīnijām. Ja Jūs esat saņēmusi Kromeja grūtniecības laikā, Jūsu bērnam var būt paaugstināts infekcijas attīstības risks aptuveni līdz pieciem mēnešiem pēc pēdējās devas, ko Jūs esat saņēmusi grūtniecības laikā. Ir svarīgi pastāstīt Jūsu bērna ārstam un citiem veselības aprūpes speciālistiem par to, ka grūtniecības laikā esat lietojusi Kromeja, lai viņi var izlemt, kad Jūsu bērnam ir jāsaņem jebkāda vakcīna.

Sirds mazspēja

- Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir bijušas vai ir nopietnas sirds slimības. Ja Jums ir viegla sirds mazspēja un Jūs tiekat ārstēti ar Kromeja, ārstam rūpīgi jākontrolē Jūsu sirds mazspējas gaita. Ja Jums rodas jauni vai pastiprinās sirds mazspējas simptomi (piemēram, elpas trūkums, kāju pietūkums), nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana, bāla ādas krāsa

- Dažiem pacientiem organisms var neveidot pietiekami daudz asins šūnu, kas cīnās pret infekcijām vai palīdz apturēt asiņošanu. Ja Jums sākas drudzis, kas nepāriet, vai viegli rodas zilumi vai sākas asiņošana, vai izskatāties ļoti bāls, nekavējoties pasakiet to ārstam. Ārsts var izlemt pārtraukt ārstēšanu.

Vēzis

- Bērniem un pieaugušiem pacientiem, kuri lietojuši adalimumabu vai citus TNF α -blokatorus, ir bijuši ļoti reti noteikta vēža veida rašanās gadījumi. Cilvēkiem, kuriem ir smagāks reimatoīdais artrīts jau ilgstoši, var būt augstāks vidējais risks saslimt ar limfomu un leikozī (noteikta veida vēzi, kas ietekmē asins šūnas un kaulu smadzenes). Ja lietojat Kromeja, var paaugstināties limfomas, leikozes un cita veida vēža saslimšanas risks. Retos gadījumos pacientiem, kuri lieto adalimumabu, tika novērota specifiska un smagas formas limfoma. Daži no šiem pacientiem tika ārstēti arī ar azatiopriņu vai merkaptopurīnu. Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs lietojat azatiopriņu vai merkaptopurīnu kopā ar Kromeja.
- Turklāt pacientiem, kuri lieto adalimumabu, novēroti nemelanomas ādas vēža gadījumi. Ja terapijas laikā vai pēc tās rodas jauni ādas bojājumi vai ja mainās jau esošo bojājumu izskats, pastāstiet par to savam ārstam.
- Ar citu TNF α -blokatoru ārstētiem pacientiem ar specifiska veida plaušu slimību, ko sauc par hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), bijuši cita vēža, nevis limfomas, gadījumi. Ja Jums ir HOPS vai daudz smēķējat, Jums jāapspriež ar ārstu, vai ārstēšana ar TNF α -blokatoru Jums ir piemērota.
- Retos gadījumos ārstēšana ar Kromeja var izraisīt vilkēdei līdzīgu sindromu. Sazinieties ar ārstu, ja rodas šādi simptomi: ilgstoši, neizskaidrojamas izcelsmes izsitumi, drudzis, locītavu sāpes vai nogurums.

Bērni un pusaudži

- Vakcinācija: ja iespējams, bērniem pirms Kromeja lietošanas uzsākšanas ir jāsaņem visas nepieciešamās vakcīnas.
- Nedodiet Kromeja bērniem ar poliartikulāru juvenilo idiopātisko artrītu, kas jaunāki par 2 gadiem.
- Nelietojiet 40 mg pilnšļirci vai 40 mg pildspalvveida pilnšļirci, ja ir ieteikta cita, nevis 40 mg, deva.

Citas zāles un Kromeja

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Kromeja var lietot kopā ar metotreksātu vai noteiktiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (sulfasalazīns, hidroksihlorohīns, leflunomīds un injicējamie zelta preparāti), kortikosteroīdiem vai pretsāpju līdzekļiem, tai skaitā nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL).

Kromeja nedrīkst lietot kopā ar zālēm, kas satur aktīvo vielu anakinru vai abataceptu, jo paaugstinās nopietnu infekciju attīstības risks. Adalimumaba, kā arī citu TNF-antagonistu lietošana kombinācijā ar anakinru vai abataceptu nav ieteicama tāpēc, ka iespējams paaugstināts risks infekciju, tostarp nopietnu infekciju attīstībai un citu veidu iespējamai farmakoloģiskai mijiedarbībai. Ja Jums ir jautājumi, lūdzu, uzdodiet tos ārstam.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Jums ieteicams izsargāties no grūtniecības, un jāizmanto piemēroti kontracepcijas līdzekļi Kromeja lietošanas laikā un vēl vismaz 5 mēnešus pēc pēdējās Kromeja injekcijas. Ja Jums iestājas grūtniecība, konsultējieties ar ārstu.

Kromeja grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja tas ir nepieciešams.

Saskaņā ar grūtniecības pētījumu, iedzimtu defektu risks gadījumos, kad mātes grūtniecības laikā bija saņēmusi adalimumabu, nepārsniedza risku, kāds bija tad, ja mātes ar to pašu slimību adalimumabu nesaņēma.

Kromeja drīkst lietot bērna barošanas ar krūti periodā.

Ja Jūs esat saņēmusi Kromeja grūtniecības laikā, Jūsu bērnam var būt paaugstināts infekcijas attīstības risks. Pirms Jūsu bērns saņem jebkādu vakcīnu (sīkāku informāciju skatīt punktā par vakcināciju), ir svarīgi pastāstīt bērna ārstam un citiem veselības aprūpes speciālistiem par to, ka grūtniecības laikā esat lietojusi Kromeja.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Kromeja var nedaudz ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli, braukt ar velosipēdu vai apkalpot mehānismus. Pēc Kromeja lietošanas iespējama istabas rotēšanas sajūta (vertigo) un redzes traucējumi.

Kromeja satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 0,8 ml devā, t.i., būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

3. Kā lietot Kromeja

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Kromeja injicē zem ādas (subkutāni). Pacienti, kam nepieciešama mazāka par 40 mg deva, jāizmanto citu šo zāļu veidu – Kromeja 40 mg šķīdums injekcijām flakonā.

Kromeja ieteicamās devas katrā apstiprinātajā lietojumā ir norādītas tabulā zemāk.

Reimatoīdais artrīts, psoriātiskais artrīts, ankilozējošais spondilīts vai aksiāls spondiloartrīts bez

ankilozējošā spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Pieaugušie	40 mg katru otro nedēļu	Reimatoīdā artrīta gadījumā metotreksāta lietošana tiek turpināta, kamēr tiek lietots Kromeja. Ja Jūsu ārsts noteicis, ka metotreksāts nav piemērots, Kromeja var lietot vienu pašu. Ja Jums ir reimatoīdais artrīts un Jūs nesaņemat metotreksātu ar Kromeja, Jūsu ārsts var izlemt nozīmēt 40 mg Kromeja katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Poliartikulārs juvenils idiopātiskais artrīts		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Bērni no 2 gadu vecuma, pusaudži un pieaugušie ar ķermeņa masu 30 kg un vairāk	40 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams
Bērni no 2 gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu no 10 kg līdz 30 kg	20 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams

Ar entezītu saistīts artrīts		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Bērni no 6 gadu vecuma, pusaudži un pieaugušie ar ķermeņa masu 30 kg un vairāk	40 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams
Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu no 15 kg līdz 30 kg	20 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams

Perēklainā psoriāze		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Pieaugušie	Sākmdeva ir 80 mg (ievadītas divu 40 mg injekciju veidā vienā dienā), pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas ievadīšanas. Jums jāturpina injicēt Kromeja tik ilgi, cik ārsts Jums teicis.	Atbilstoši Jūsu atbildes reakcijai ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.
No 4 līdz 17 gadus veci bērni un pusaudži ar ķermeņa masu 30 kg un vairāk	Pirmā deva ir 40 mg, kam seko 40 mg pēc vienas nedēļas. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Nav piemērojams
No 4 līdz 17 gadus veci bērni un pusaudži ar ķermeņa masu no 15 kg līdz 30 kg	Pirmā deva ir 20 mg, kam seko 20 mg pēc vienas nedēļas. Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.	Nav piemērojams

Krona slimība		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Bērni no 6 gadu vecuma, pusaudzī un pieaugušie ar ķermeņa masu 40 kg un vairāk	Sākusmdeva ir 80 mg (kā divas 40 mg injekcijas vienā dienā), kam seko 40 mg katru otro nedēļu, sākot pēc divām nedēļām. Ja nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, ārsts var nozīmēt sākotnējo devu 160 mg (kā četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai divas 40 mg injekcijas dienā divas dienas pēc kārtas), tad 80 mg (kā divas 40 mg injekcijas vienā dienā) pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas, ārsts var palielināt devu ievadīšanas biežumu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.
No 6 līdz 17 gadus veci bērni un pusaudzī ar ķermeņa masu līdz 40 kg	Pirmā deva ir 40 mg, kam seko 20 mg pēc divām nedēļām. Ja nepieciešama straujāka atbildes reakcija, ārsts var nozīmēt sākotnējo devu 80 mg (kā divas 40 mg injekcijas vienā dienā), kam seko 40 mg pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.	Atkarībā no atbildes reakcijas, Jūsu bērna ārsts var palielināt devu ievadīšanas biežumu līdz 20 mg katru nedēļu.

Čūlainais kolīts		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Pieaugušie	Sākusmdeva ir 160 mg (devu var ievadīt kā četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai kā divas 40 mg injekcijas dienā divas dienas pēc kārtas), kam seko 80 mg (kā divas 40 mg injekcijas vienā dienā) divas nedēļas vēlāk. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Neinfekciozais uveīts		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Pieaugušie	Sākotnējā deva ir 80 mg (kā divas 40 mg injekcijas vienā dienā), pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas. Jums jāturpina injicēt Kromeya	Kromeya lietošanas laikā var turpināt lietot kortikosteroīdus vai citas zāles, kas ietekmē imūno sistēmu. Kromeya var lietot arī vienu pašu.

	tik ilgi, cik norādījis Jūsu ārsts.	
Bērni no 2 gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu līdz 30 kg	20 mg katru otro nedēļu	Jūsu ārsts var nozīmēt 40 mg sākuma devu, kas var tikt lietota vienu nedēļu pirms parasto devu lietošanas uzsākšanas. Kromeja ieteicams lietot kombinācijā ar metotreksātu.
Bērni no 2 gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 30 kg	40 mg katru otro nedēļu	Jūsu ārsts var nozīmēt 80 mg sākuma devu, kas var tikt lietota vienu nedēļu pirms parasto devu lietošanas uzsākšanas. Kromeja ieteicams lietot kombinācijā ar metotreksātu.

Lietošanas metode un ievadīšanas veids

Kromeja ievada injekcijas veidā zem ādas (subkutāna injekcija).

Sīkāki norādījumi par to, kā injicēt Kromeja, ir 7. sadaļā "Lietošanas norādījumi".

Ja esat lietojis Kromeja vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat injicējis Kromeja biežāk nekā noteikts, Jums jāsazinās ar ārstu vai farmaceitu un jāizstāsta, ka esat ievadījis vairāk, nekā vajadzīgs. Paņemiet līdzi šo zāļu ārējo iepakojumu, pat ja tas ir tukšs.

Ja esat aizmirsis lietot Kromeja

Ja esat aizmirsis veikt sev injekciju, injicējiet to uzreiz, kad atceraties. Tad lietojiet nākamo devu pēc sākumā noteiktā grafika, it kā Jūs nebūtu aizmirsis injicēt devu.

Ja pārtraucat lietot Kromeja

Lēmums par Kromeja lietošanas pārtraukšanu ir jāapspiež ar ārstu. Pēc lietošanas pārtraukšanas simptomi var atjaunoties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Lielākā daļa blakusparādību ir vieglas vai vidēji smagas. Taču dažas var būt tik nopietnas, ka nepieciešama ārstēšana. Blakusparādības var parādīties laikā līdz 4 mēnešiem pēc pēdējās Kromeja injekcijas.

Nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību, ja pamanāt kādu no šīm alerģiskas reakcijas vai sirds mazspējas pazīmēm:

- izteikti izsitumi, nātrene;
- pietūkusi seja, rokas, kājas;
- apgrūtināta elpošana, rīšana;
- elpas trūkums slodzes laikā vai atguļoties, vai kāju pietūkums.

Konsultējieties ar savu ārstu pēc iespējas ātrāk, ja pamanāt:

- infekcijas pazīmes un simptomus - drudzis, slikta dūša, brūces, bojāti zobi, dedzinoša sajūta urinējot, vājums vai nogurums, vai klepus;

- tādi nervu darbības traucējumu simptomi kā tirpšana, nejutīgums, redzes dubultošanās vai roku vai kāju vājums;
- tādas ādas vēža pazīmes kā uztūkums vai vaļējs jēlums, kas nedzīst;
- pazīmes un simptomi, kas liecina par asins sastāva pārmaiņām, piemēram, nepārejošs drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana, bālums.

Tālāk nosauktās blakusparādības novērotas adalimumaba lietošanas gadījumā.

Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- reakcijas injekcijas vietā (tai skaitā sāpes, pietūkums, apsārtums vai nieze);
- elpceļu infekcijas (tai skaitā saaukstēšanās, iesnas, deguna blakusdobumu infekcija, pneimonija);
- galvassāpes;
- abdominālas (vēdera) sāpes;
- slikta dūša un vemšana;
- izsitumi;
- sāpes muskuļos.

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- nopietnas infekcijas (tai skaitā asins saindēšanās un gripa);
- zarnu infekcijas (tai skaitā gastroenterīts);
- ādas infekcijas (tai skaitā celulīts un jostas roze);
- ausu infekcijas;
- mutes dobuma infekcijas (tai skaitā zobu infekcijas un aukstumpumpas);
- dzimumceļu infekcijas;
- urīnceļu infekcijas;
- sēnīšinfekcijas;
- locītavu infekcijas;
- labdabīgi audzēji;
- ādas vēzis;
- alerģiskas reakcijas (tai skaitā sezonāla alerģija);
- dehidratācija;
- garastāvokļa pārmaiņas (tai skaitā depresija);
- trauksme;
- grūtības iemigt;
- jušanas traucējumi, piemēram, tirpšana, durstīšanas sajūta vai nejutība;
- migrēna;
- nervu saknīšu nospieduma simptomi (tai skaitā muguras lejasdaļas sāpes un kāju sāpes);
- redzes traucējumi;
- acu iekaisums;
- plakstiņu iekaisums un acu pietūkums;
- reibonis (telpas rotēšanas sajūta);
- sajūta, ka sirds darbojas ļoti ātri;
- augsts asinsspiediens;
- pietvīkums;
- hematoma (blīvs pietūkums ar recekļainām asinīm);
- klepus;
- astma;
- elpas trūkums;
- kuņģa un zarnu trakta asiņošana;
- dispepsija (gremošanas traucējumi, meteorisms, dedzināšana aiz krūšu kaula);
- skābes atvīļņa slimība;
- saussais sindroms (tai skaitā sausas acis un sausa mute);
- nieze;
- niezoši izsitumi;
- asinsizplūdumi;
- ādas iekaisums (piemēram, ekzēma);

- roku un kāju pirkstu nagu lūšana;
- pastiprināta svīšana;
- matu izkrišana;
- psoriāzes rašanās vai pastiprināšanās;
- muskuļu spazmas;
- asinis urīnā;
- nieru darbības traucējumi;
- sāpes krūtīs;
- tūska (šķidrums uzkrāšanās ķermenī, kuras dēļ pietūkst audi);
- drudzis;
- trombocītu skaita mazināšanās asinīs ar paaugstinātu asiņošanas vai asinsizplūdumu risku;
- dzīšanas traucējumi.

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- neparastas infekcijas (tai skaitā tuberkuloze un citas infekcijas), kas rodas, ja samazināta organisma pretošanās spēja slimībai);
- neiroloģiskas infekcijas (tai skaitā vīrusu meningīts);
- acu infekcijas;
- bakteriālas infekcijas;
- divertikulīts (resno zarnu iekaisums un infekcija);
- vēzis, piemēram, vēzis, kas skar limfātisko sistēmu (limfoma), un melanoma (ādas vēža paveids);
- imūni traucējumi, kas var skart plaušas, ādu un limfmezglus (visbiežāk izpaužas kā stāvoklis, ko sauc par sarkoidozi);
- vaskulīts (iekaisums asinsvados);
- trīce;
- neiropātija (nervu bojājums);
- insults;
- redzes dubultošanās;
- dzirdes zudums, dzīkstēšana;
- neregulāra sirdsdarbība, piemēram, sirds pārsitieni;
- sirdsdarbības traucējumi, kuru rezultātā var rasties elpas trūkums vai potīšu pietūkums;
- sirdslēkme;
- maisījā lielas artērijas sieninā, vēnas iekaisums un trombs, asinsvada aizsprostošanās;
- plaušu slimības, kas izraisa elpas trūkumu (tai skaitā iekaisums);
- plaušu embolija (aizsprostojums plaušu artērijā);
- izsvīdums pleiras dobumā (pārmērīga šķidrums uzkrāšanās pleiras dobumā);
- aizkuņģa dziedzera iekaisums, kas rada smagas sāpes vēderā un mugurā;
- rīšanas traucējumi;
- sejas tūska (pietūkums);
- žultspūšļa iekaisums, žultsakmeņi;
- aknu aptaukošanās (tauku uzkrāšanās aknu šūnās);
- svīšana naktīs;
- rētas;
- patoloģiska muskuļu noārdīšanās;
- sistēmiska sarkanā vilkēde (imūnsistēmas darbības traucējums ar ādas, sirds, plaušu, locītavu un citu orgānu sistēmu iekaisumu);
- miega traucējumi;
- impotence;
- iekaisumi.

Reti (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- leikoze (vēzis, kas skar asinis un kaulu smadzenes);
- smaga alerģiska reakcija ar šoku;
- multiplā skleroze;

- nervu darbības traucējumi (piemēram, redzes nerva iekaisums un Guillain-Barré sindroms, stāvoklis, kas var izraisīt muskuļu vājumu, dīvainas sajūtas, tirpšanu rokās un ķermeņa augšdaļā);
- sirdsdarbības apstāšanās;
- plaušu fibroze (rētošanās plaušās);
- zarnu plīsums (caurums zarnu sienā);
- hepatīts (aknu iekaisums);
- B hepatīta infekcijas reaktivācija;
- autoimūnais hepatīts (aknu iekaisums, ko izraisījusi paša organisma imūnā sistēma);
- ādas vaskulīts (asinsvadu iekaisums ādā);
- Stīvensa-Džonsona sindroms (dzīvību apdraudoša reakcija ar gripai līdzīgiem simptomiem un tūlnainiem izsitumiem);
- sejas tūska (pietūkums), kas saistīta ar alerģiskām reakcijām;
- *erythema multiforme* (iekaisuši ādas izsitumi);
- sarkanajai vilkēdei līdzīgs sindroms;
- angioedēma (lokāls ādas pietūkums);
- lihenoida ādas reakcija (niezoši sarkanbrūni izsitumi uz ādas).

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- hepatolienāla T-šūnu limfoma (reti sastopams asins vēzis, bieži ar leikālu iznākumu);
- Merkela šūnu karcinoma (ādas vēža paveids);
- aknu mazspēja;
- stāvokļa, ko sauc par dermatomiozītu, pasliktināšanās (kad izsitumiem uz ādas pievienojas muskuļu vājums).

Dažām adalimumaba lietotājiem novērotajām blakusparādībām nav simptomu, un tās var atklāt, tikai veicot asins analīzes. Šādas ir zemāk minētas blakusparādības.

Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- mazs leukocītu skaits asinīs;
- mazs eritrocītu skaits asinīs;
- paaugstināts lipīdu līmenis asinīs;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- liels leukocītu skaits asinīs;
- mazs trombocītu skaits asinīs;
- paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs;
- patoloģisks nātrija līmenis asinīs;
- zems kalcijs līmenis asinīs;
- zems fosfāta līmenis asinīs;
- augsts cukura līmenis asinīs;
- augsts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs;
- autoantivielas asinīs;
- zems kālija līmenis asinīs

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- paaugstināts bilirubīna līmenis (asinsanalīzes, kas liecina par aknu darbību).

Reti (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- mazs leukocītu, eritrocītu un trombocītu skaits asinīs

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Kromeja

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). Nesasaldēt.

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci ārējā kartona iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Alternatīva uzglabāšana

Nepieciešamības gadījumā (piemēram, ceļojot), vienu Kromeja pildspalvveida pilnšļirci var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) ne ilgāk kā 14 dienas, noteikti sargājot no gaismas. Tiklīdz pildspalvveida pilnšļirce izņemta no ledusskapja uzglabāšanai istabas temperatūrā, Jūsu pildspalvveida pilnšļirci **jāizlieto ne vēlāk kā pēc 14 dienām vai jāiznīcina** – pat tad, ja vēlāk tā atlikta atpakaļ ledusskapī. Jums ir jāpieraksta datums, kad pildspalvveida pilnšļirce pirmoreiz izņemta no ledusskapja, un datums, pēc kura tā jāiznīcina.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt ārstam vai farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Kromeja satur

- Aktīvā viela ir adalimumabs. Katra pildspalvveida pilnšļirce satur 40 mg adalimumaba 0,8 ml šķīdumā.
- Citas sastāvdaļas ir nātrijs dihidrogēnfosfāta dihidrāts, nātrijs hidrogēnfosfāta dihidrāts, mannīts, nātrijs hlorīds, citronskābes monohidrāts, nātrijs citrāts, polisorbāts 80, nātrijs hidroksīds un ūdens injekcijām.

Kromeja ārējais izskats un iepakojums

Kromeja 40 mg šķīdums injekcijām (injekcija) pildspalvveida pilnšļircē tiek piegādāts kā sterils 0,8 ml dzidrs bezkrāsains 40 mg adalimumaba šķīdums.

Kromeja pildspalvveida pilnšļirce satur pilnšļirci ar Kromeja šķīdumu injekcijām. Iepakojumā 2 vai 6 pildspalvveida pilnšļirces un 2 vai 6 spirta salvetes.

Kromeja šķīdums injekcijām ir pieejams flakonā, pilnšļircē un pildspalvveida pilnšļircē.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

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

Ražotājs:

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,

8055 Graz
Austrijā

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Itālija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

7. Lietošanas norādījumi

Pirms Kromeja injicēšanas noteikti jāizlasa šie norādījumi par lietošanu, tie jāievēro un jāizpilda. Veselības aprūpes speciālista uzdevums – pirms Jūsu patstāvīgās injicēšanas pirmoreiz – ir parādīt, kā pareizi sagatavot un injicēt Kromeja, izmantojot pildspalvveida pilnšļirci. Iautājumu gadījumā apspriedieties ar savu veselības aprūpes speciālistu.

Zāles vairs nav reģistrētas

7. Lietošanas norādījumi

Kromeya[®]

vienreizlietojamā pildspalvveida
pilnšļirce (adalimumabum)
subkutānai injekcijai
40mg



Piezīme: attēli ir tikai ilustratīviem nolūkiem

Pirms Kromeya pildspalvveida pilnšļirces lietošanas uzmanīgi izlasiet tālāk sniegtos norādījumus.

Svarīga informācija

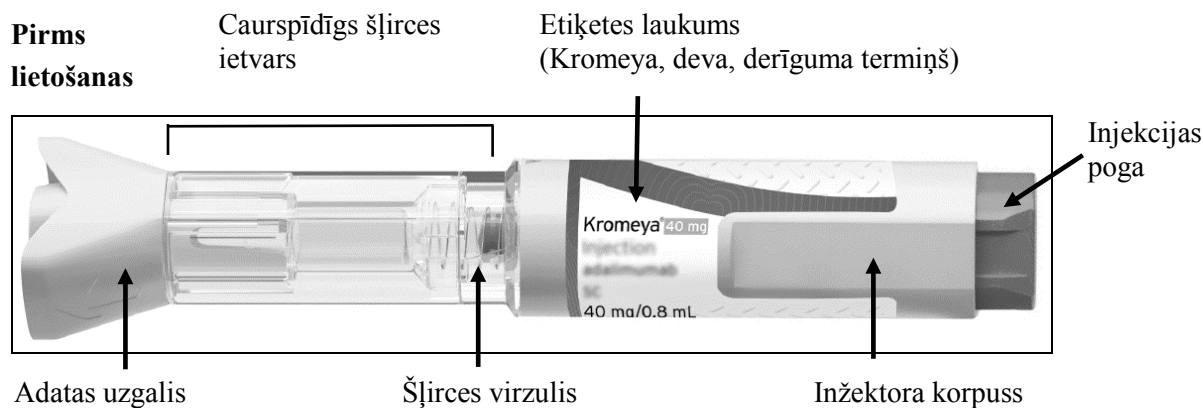
Lietojiet Kromeya pilnšļirci tikai tad, ja Jūsu veselības aprūpes speciālists ir apmācījis Jūs, kā pareizi lietot pildspalvveida pilnšļirci.

- Kromeya pildspalvveida pilnšļirce ir gatava lietošanai pildspalvveida pilnšļirce vienreizējai injekcijai, lai iegūtu pilnu adalimumaba devu.
- Vienmēr injicējiet, izmantojot tehniku, kuru Jūsu veselības aprūpes speciālists Jums iemācīja.
- Bērniem līdz 12 gadu vecumam nav atļauts izdarīt injekcijas pašiem sev, un injekciju jāveic apmācītam pieaugušajam.
- Uzglabājiet Kromeya pildspalvveida pilnšļirci bērniem nepieejamā vietā.
- **Nelieciet** pirkstus caurspīdīga adatas aizsarga atverē.
- **Nelietojiet** Kromeya pildspalvveida pilnšļirci ja tā ir sasalusi vai atstāta tiešos saules staros.
- Ja Jums ir kādi jautājumi vai problēmas, sazinieties ar savu veselības aprūpes speciālistu.

Uzglabāšanas nosacījumi

- Uzglabājiet pildspalvveida pilnšļirci oriģinālajā kartona kastītē, lai pasargātu no gaismas.
- Uzglabājiet pildspalvveida pilnšļirci ledusskapī temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C.
- Ja nepieciešams, piemēram, ceļojot, vienu pildspalvveida pilnšļirci var uzglabāt istabas temperatūrā līdz 14 dienām.

Iepazīstieties ar savu Kromeja pildspalvveida pilnšļirci



Pēc lietošanas



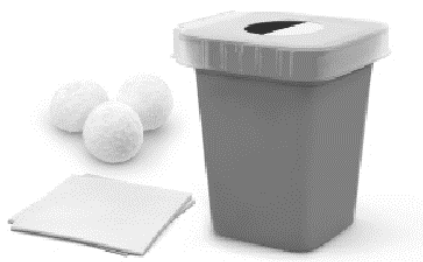
1.solis. Sagatavojieties Jūsu injekcijai

Katra Kromeja pildspalvveida pilnšļirces kastīte satur divas vai sešas pildspalvveida pilnšļirces.

1.1. Labi apgaismotā vietā sagatavojiet tīru, horizontālu virsmu, piemēram, galdu vai darba virsmu.

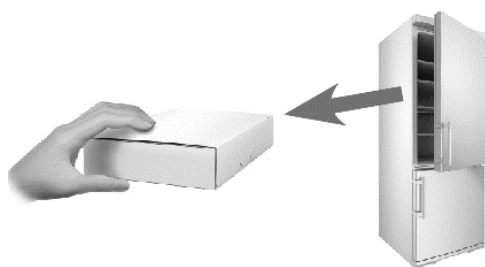
1.2. Jums būs arī nepieciešams (Zīmējums A):

- spirta salvete (iekļauta kastītē)
- kokvilnas bumba vai marle, un
- atkritumu trauks asu priekšmetu iznīcināšanai.



Zīmējums A

1.3. Izņemiet kastīti no ledusskapja (Zīmējums B).



Zīmējums B

1.4. Pārbaudiet derīguma termiņu uz kastītes sānā (Zīmējums C).

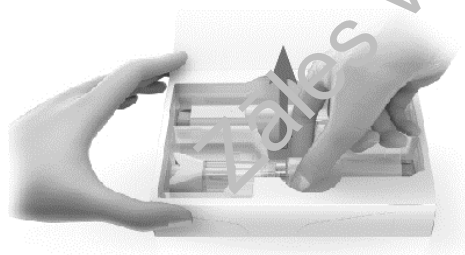


Zīmējums C

Brīdinājums: nelietojiet, ja derīguma termiņš ir beidzies.

1.5. Izņemiet pildspalvveida pilnšļirci no oriģinālā iepakojumā:

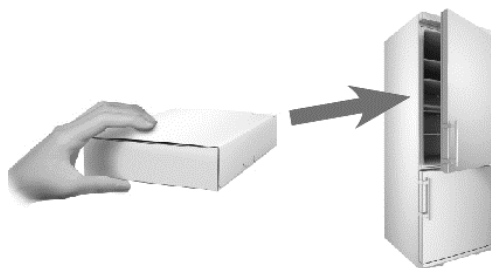
- ar diviem pirkstiem satveriet etiķetes laukumu
- velciet šļirci taisni uz augšu un izņemiet no iepakojuma (Zīmējums D).



Zīmējums D

Novietojiet uz tīras horizontālas virsmas.

1.6. Novietojiet atlikušo(-ās) pildspalvveida pilnšļirci(-ces) (to) oriģinālajā kastītē atpakaļ ledusskapī (Zīmējums E).



Zīmējums E

Informāciju par glabāšanu skatiet sadaļā kā uzglabāt neizlietoto šļirci.

1.7. Atstājiet pildspalvveida pilnšļirci istabas temperatūrā uz 30 minūtēm, lai sasildītu zāles (Zīmējums F).



Zīmējums F

Aukstu zāļu injicēšana var būt sāpīga.

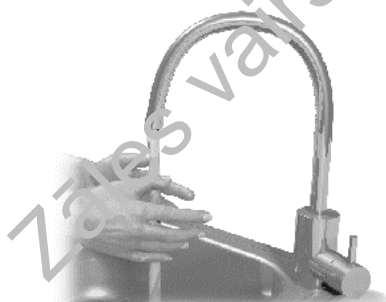
Brīdinājums: nesildiet pildspalvveida pilnšļirci citā veidā, piemēram, mikroviļņu krāsnī, karstā ūdenī vai tiešos saules staros.

Brīdinājums: nenovietojiet adatas uzgali, lai ļautu pildspalvveida pilnšļircei sasniegt istabas temperatūru.

2.solis. Nomazgājiet rokas

2.1. Rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni (Zīmējums G) un labi nosusiniet tās.

Brīdinājums: cimdus neizmantojiet, lai nomazgātu rokas.

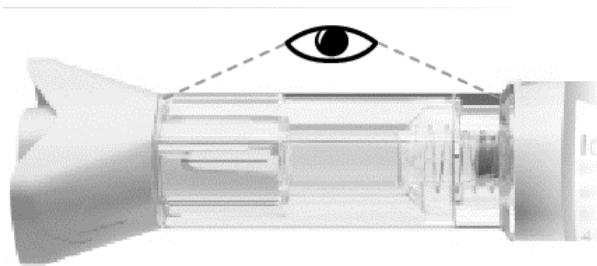


Zīmējums G

3.solis. Pārbaudiet pildspalvveida pilnšļirci

3.1. Pārbaudiet caurspīdīgo šļirces ietvaru, lai pārlicinātos ka:

- šķidrums ir caurspīdīgs, bezkrāsains, un nesatur daļiņas (Zīmējums H),
- stikla šļircē nav plaisu un tā nav salauzta (Zīmējums H).



Caurspīdīgs šļirces ietvars

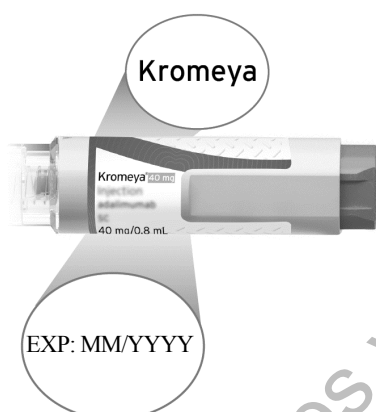
Zīmējums H

Brīdinājums: nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja tai ir jebkādas bojājuma pazīmes.

Ja tas tā ir, izmetiet šļirci asu priekšmetu iznīcināšanas traukā un sazinieties ar savu veselības aprūpes speciālistu vai farmaceitu.

3.3. Pārbaudiet etiķeti, lai pārliecinātos ka:

- pildspalvveida pilnšļirces nosaukums ir Kromeja (Zīmējums I),
- pildspalvveida pilnšļirces derīguma termiņš nav beidzies (Zīmējums I).



Zīmējums I

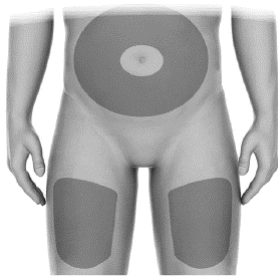
Brīdinājums: nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja nosaukums uz etiķetes nav Kromeja un/vai derīguma termiņš uz etiķetes ir pagājis.

Ja tas tā ir, izmetiet pildspalvveida pilnšļirci asu priekšmetu iznīcināšanas traukā un sazinieties ar savu veselības aprūpes speciālistu vai farmaceitu.

4.solis. Izvēlieties injekcijas vietu

4.1. Izvēlieties injekcijas vietu (Zīmējums J):

- augšstilba augšdaļā,
- vēderā (injicējiet vismaz 5 centimetrus attālumā no joslas ap nabu).



Zīmējums J

4.2. Katrā nākamajā reizē izvēlieties atšķirīgu vietu (vismaz 2,5 cm attālumā no iepriekšējās injekcijas vietas) lai samazinātu apsārtumu, kairinājumu vai citas ādas problēmas.

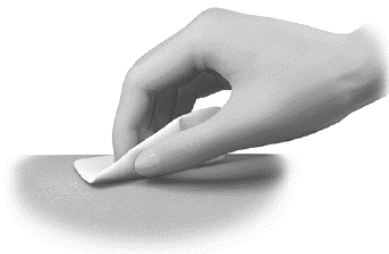
Brīdinājums: **neinjicējiet** ādas zonā, kura ir sāpīga (jutīga), nobrāzta, sarkana, sacietējusi, kur ir rēta vai kur Jums ir strijas.

Brīdinājums: ja Jums ir psoriāze, neinjicējiet vietās ar bojājumiem vai sarkanām, biezas, piepaceltas vai zvīņainos plankumus.

5.solis. Notīriet injekcijas vietu

5.1. Notīriet injekcijas vietu ar spirta salveti (Zīmējums K).

Brīdinājums: **nepiespiediet** un nepieskarieties injekcijas vietai pēc tīrīšanas.



Zīmējums K

6.solis. Injicējiet

6.1. Noņemiet adatas uzgali

- Turiet pildspalvveida pilnšļirci ar adatu uz augšu un novelciet adatas uzgali taisnā virzienā (Zīmējums L).



Zīmējums L

Jūs varat redzēt šķidruma pilienus adatas galā.

- Izmetiet adatas uzgali.

Brīdinājums: negrieziet uzgali.

Brīdinājums: nemēģiniet atkārtoti uzlikt adatas uzgali atpakaļ.

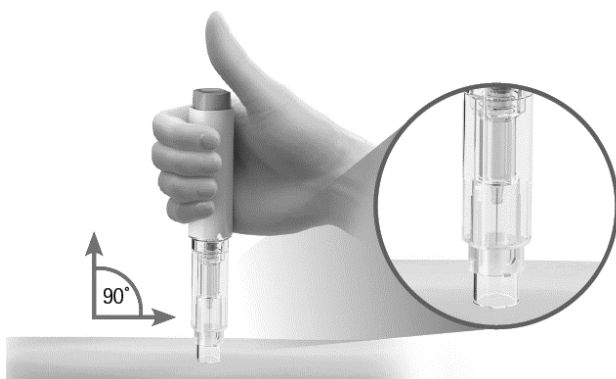
6.2. Pildspalvveida pilnšļirces pozīcija

- Turiet pildspalvveida pilnšļirci tā, lai Jūs varētu redzēt caurspīdīgo šļirces ietvaru.
- Novietojiet īkšķi (nepieskaroties) virs dzeltenas injekcijas pogas (Zīmējums M).



Zīmējums M

- Novietojiet pildspalvveida pilnšļirci pret ādu 90° leņķī (Zīmējums N).

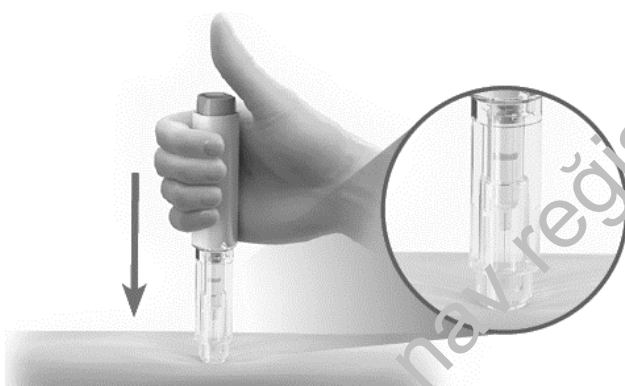


Zīmējums N

Pirms injekcijas

- Spiediet un turiet pildspalvveida pilnšļirci stingri pret ādu, līdz drošības aizsargs ir pilnībā nospiests.

Tas atbloķēs injekcijas pogu (Zīmējums O).

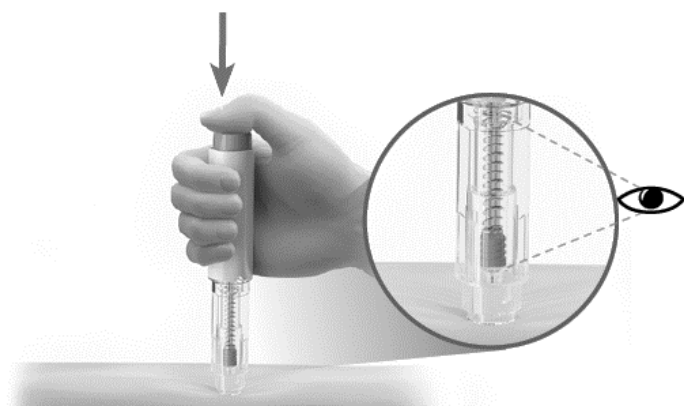


Zīmējums O

Pirms injekcijas

6.3. Injicējiet

- Nospiediet injekcijas pogu (Zīmējums P).
- Jūs dzirdēsiet skaļu klikšķi: tas nozīmē, ka injekcija ir sākusies.
- Turpiniet stingri TURĒT pildspalvveida pilnšļirci.
- VĒROJIET šļirces virzuli, lai pārliecinātos, ka tas pārvietojas taisni uz leju (Zīmējums P).



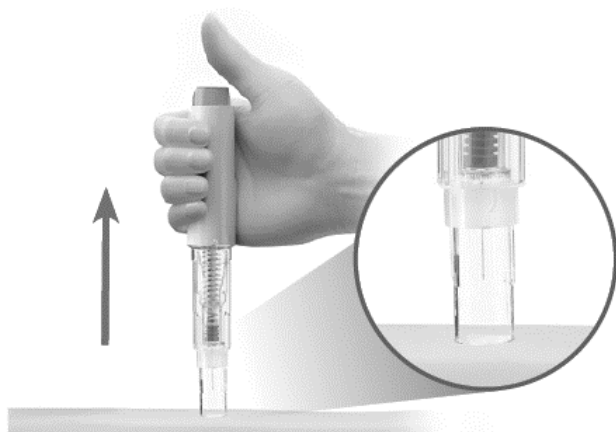
Zīmējums P

Pēc injekcijas

Brīdinājums: **nenovelciet** pildspalvveida pilnšļirci no ādas līdz virzulis izies visu ceļu uz leju un viss šķidrums ir injicēts.

- Kad šļirces virzulis ir izgājis visu ceļu uz leju un ir pārtraucis pārvietoties, turpiniet to turēt vēl 5 sekundes.
- Paceliet pildspalvveida pilnšļirci virs Jūsu ādas (Zīmējums Q).

Drošības aizsargs slīdes uz leju un noslēgsies vietā, lai pasargātu Jūs no adatas (Zīmējums Q).

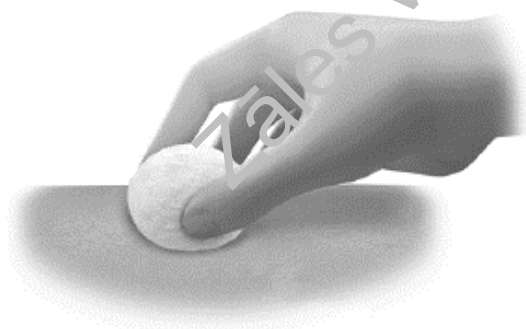


Zīmējums Q

Brīdinājums: zvaniet savam veselības aprūpes specialistam vai farmaceitam, ja Jums ir kāda problēma.

6.4. Ja injekcijas vietā ir asinis vai šķidrums.

viegli piespiediet kokvilnas bumbiņu vai marli ādai injekcijas vietā (Zīmējums R).



Zīmējums R

7.solis. Izmetiet savu pildspalvveida pilnšļirci

7.1. Izmetiet izlietoto šļirci atkritumu traukā asu priekšmetu iznīcināšanai uzreiz pēc lietošanas (Zīmējums S).



Zīmējums S

Brīdinājums: glabājiet savu asu priekšmetu iznīcināšanas atkritumu trauku bērniem nepieejamā vietā.

Brīdinājums: neizmetiet šļirci sadzīves atkritumu konteinerī.

Ja Jums nav speciālā asu priekšmetu iznīcināšanas atkritumu trauka, Jūs varat izmantot mājsaimniecības tvertni, kurai:

- izgatavota no stingras plastmasas,
- kuru var aizvērt ar cieši pieguļošu, izturīgu pret dūrieniem vāku, kas pasargās asus priekšmetus no izkrišanas,
- taisna un stabila lietošanas laikā,
- noturīga pret noplūdi un
- atbilstoši marķēta, lai brīdinātu par bīstamajiem atkritumiem tvertnes iekšienē.

7.2. Kad Jūsu asu priekšmetu iznīcināšanas tvertne ir gandrīz pilna, Jums jāievēro vietējās vadlīnijas, kā pareizi atbrīvoties no asu priekšmetu iznīcināšanas atkritumu tvertnes.

Nedodiet pārstrādāšanai izmantoto asu atkritumu tvertni.

8.solis. Ierakstiet savu injekciju

8.1. Lai palīdzētu Jums atcerēties kad un kur izdarīt nākamo injekciju Jums vajadzētu saglabāt pierakstus par injekcijas datumiem un vietām (Zīmējums V).



Zīmējums V

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Kromeja 40 mg šķīdums injekcijām lietošanai bērniem

Adalimumabum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Jūsu ārsts Jums iedos arī Pacienta atgādinājuma kartīti, kas satur svarīgu informāciju par drošu lietošanu, ar ko Jums jāiepazīstas pirms Kromeja lietošanas un ārstēšanās laikā ar Kromeja. Glabāiet pie sevis šo Pacienta atgādinājuma kartīti ārstēšanas laikā un 4 mēnešus pēc Jūsu (vai Jūsu bērna) pēdējās Kromeja injekcijas.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Kromeja un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Kromeja lietošanas
3. Kā lietot Kromeja
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Kromeja
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Lietošanas norādījumi

1. Kas ir Kromeja un kādam nolūkam to lieto

Kromeja satur aktīvo vielu adalimumabu - selektīvu imunitāti nomācošu līdzekli.

Kromeja paredzēts turpmāk minēto iekaisuma slimību ārstēšanai:

- poliartrikulārs juvenils idiopātisks artrīts;
- ar entezītu saistīts artrīts;
- perēkļainā psoriāze bērniem,
- Krona slimība bērniem;
- uveīts bērniem.

Kromeja aktīvā viela, adalimumabs, ir monoklonālā antiviela. Monoklonālās antivielas ir olbaltumvielas, kas saistās pie noteikta mērķa ķermenī.

Adalimumaba mērķis ir vēl viena olbaltumviela, ko sauc par audzēja nekrozes faktoru (TNFα), kura līmenis ir paaugstināts iepriekš minēto iekaisuma slimību gadījumā. Piesaistoties TNFα, Kromeja bloķē tā darbību un mazina iekaisuma procesu šo slimību gadījumā.

Poliartikulārs juvenils idiopātisks artrīts un ar entezītu saistīts artrīts

Poliartikulārs juvenils idiopātisks artrīts un ar entezītu saistīts artrīts ir locītavu iekaisuma slimības, kas parasti vispirms rodas bērnībā.

Kromeja tiek lietots poliartikulāra juvenila idiopātiska artrīta ārstēšanai pusaudžiem un bērniem no divu gadu līdz 17 gadiem vecumā. Pacientam vispirms var tikt nozīmētas citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, pacientam tiks nozīmēts Kromeja, lai ārstētu poliartikulāru juvenilo idiopātisko artrītu vai ar entezītu saistīto artrītu.

Perēklainā psoriāze bērniem

Perēklainā psoriāze ir ādas iekaisuma slimība, kurai raksturīgi sārti, plēkšņaini, sabiezējuši ādas plankumi, kas pārklāti ar sudraboti baltām zvīņām. Perēklainā psoriāze var skart arī nagus, tos sadrupinot, padarot biežus un atdalot no naga gultnes, kas var būt sāpīgi. Uzskata, ka psoriāzi izraisa organisma imūnās sistēmas traucējumi, kas rada pastiprinātu ādas šūnu veidošanos.

Kromeja lieto, lai ārstētu vidēji smagu un smagu perēklaino psoriāzi pieaugušajiem. Kromeja arī lieto, lai ārstētu smagu perēklaino psoriāzi pusaudžiem un bērniem no 4 līdz 17 gadiem vecumā, kuriem lokāla terapija un fototerapija nav devusi gaidīto rezultātu vai nav piemērota.

Krona slimība bērniem

Krona slimība ir gremošanas trakta iekaisuma slimība.

Kromeja lieto, lai ārstētu Krona slimību pieaugušiem un bērniem vecumā no 6 līdz 17 gadiem. Ja Jums ir Krona slimība, vispirms Jums dos citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija uz šīm zālēm, Jums nozīmēs Kromeja, lai mazinātu Krona slimības pazīmes un simptomus.

Uveīts bērniem

Neinfekciozs uveīts ir iekaisuma slimība, kas bojā noteiktas acs daļas. Šis iekaisums pasliktina redzi un/vai rada plankumus acī (melnus punktus vai smalkas līnijas, kas kustas redzes laukā). Kromeja darbojas, samazinot šo iekaisumu.

Kromeja tiek lietota, lai ārstētu vismaz divus gadus vecus bērnus, kuriem ir hronisks neinfekciozs uveīts kopā ar acs priekšējās daļas iekaisumu.

2. Kas Jums jāzina pirms Kromeja lietošanas

Nelietojiet Kromeja šādos gadījumos

- Ja Jūsu bērnam ir alerģija pret adalimumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu
- Ja Jūsu bērnam ir smaga infekcija, tostarp aktīva tuberkuloze, sepse (asins saindēšanās) vai citas oportūnistiskas infekcijas (neparastas infekcijas, kas saistītas ar pavājinātu imūnsistēmu). Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jūsu bērnam ir infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, nogurums, bojāti zobi (skatīt "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā").
- Ja Jūsu bērnam ir vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jūsu bērnam ir bijusi vai ir nopietna sirds slimība (skatīt "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā").

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Kromeja lietošanas konsultējieties ar Jūsu bērna ārstu vai farmaceitu.

Alerģiskas reakcijas

- Ja Jūsu bērnam ir alerģiskas reakcijas ar tādiem simptomiem kā spiediena sajūta krūškurvī, sēkšana, reibonis, tūska vai izsitumi, pārtrauciet Kromeja injicēšanu un nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, jo retos gadījumos šīs reakcijas var būt dzīvībai bīstamas.

Infekcijas

- Ja Jūsu bērnam ir infekcija, arī ilgstoša vai vienas ķermeņa daļas infekcija (piemēram, čūla uz kājas), pirms uzsākt Kromeya lietošanu, konsultējieties ar savu ārstu. Ja Jums kaut kas nav skaidrs, sazinieties ar savu ārstu.
- Jūsu bērns varat vieglāk iegūt infekciju, kamēr ārstējaties ar Kromeya. Šis risks var paaugstināties, ja viņa/viņas plaušu funkcija ir traucēta. Šīs infekcijas var būt smagas, un tās var būt, piemēram, tuberkuloze, vīrusu, sēnīšu, parazītu vai baktēriju izraisītas infekcijas vai citas oportūnistiskas infekcijas un sepse (asins saindēšanās), kas retos gadījumos var būt dzīvībai bīstamas. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jūsu bērnam rodas tādi simptomi kā drudzis, brūces, nogurums vai bojāti zobi. Ārsts var ieteikt īslaicīgi pārtraukt Kromeya lietošanu.

Tuberkuloze (TB)

- Tā kā pacientiem, kas ārstējās ar adalimumabu, ir ziņots par tuberkulozes gadījumiem, ārsts pirms ārstēšanas ar Kromeya pārbaudīs, vai Jūsu bērnam nav tuberkulozes pazīmes vai simptomi. Pārbaude ietvers medicīnisku novērtēšanu, kas ietver pilnu slimību vēstures ievākšanu un atbilstošus sijājošus izmeklējumus (piemēram, krūškurvja daļas rentģenuzņēmumu un tuberkulīna testu). Pārbaudes veikšana un rezultāti jāieraksta Jūsu bērna Pacienta atgādinājuma kartītē. Ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jūsu bērnam kādreiz ir bijusi tuberkuloze vai ja Jūsu bērns esat bijis ciešā kontaktā ar kādu, kuram bijusi tuberkuloze. Ārstēšanas laikā var rasties tuberkuloze, pat ja Jūsu bērns saņēmis profilaktisku prettuberkulozes terapiju. Ja tuberkulozes simptomi (pastāvīgs klepus, ķermeņa masas samazināšanās, gurdums, viegls drudzis) vai jebkura cita infekcija rodas ārstēšanas laikā vai pēc tās, nekavējoties pastāstiet par to ārstam.

Ceļošana/atkārtota infekcija

- Informējiet ārstu, ja Jūsu bērns dzīvoja vai ceļoja pa apvidiem, kur sēnīšu infekcijas, piemēram, histoplazmoze, kokciديوidomikoze vai blastomikoze, ir endēmiskas.
- Informējiet ārstu, ja Jūsu bērnam bijušas periodiskas infekcijas vai citi stāvokļi, kas paaugstina infekcijas risku.

B hepatīta vīruss

- Pastāstiet ārstam, ja Jūsu bērns ir B hepatīta vīrusa (HBV) nēsātājs, ja Jūsu bērnam ir aktīvs B hepatīts vai domājat, ka Jūsu bērnam ir risks inficēties ar HBV. Ārstam ir jāveic Jūsu bērnam HBV tests. Adalimumab var izraisīt HBV reaktivāciju cilvēkiem, kuri ir šī vīrusa nēsātāji. Dažos retos gadījumos, īpaši, ja lietojat citas zāles, kas nomāc imūno sistēmu, HBV reaktivācija var būt dzīvībai bīstama.

Infekciju simptomi

- Ir svarīgi informēt ārstu, ja bērnam rodas infekciju simptomi, piemēram, drudzis, brūces, noguruma sajūta vai problēmas ar zobiem.

Operācija vai stomatoloģiska procedūra

- Ja Jūsu bērnam tiek plānotas operācijas vai stomatoloģiskas procedūras, informējiet ārstu, ka bērns saņem Kromeya. Ārsts var ieteikt īslaicīgi pārtraukt Kromeya lietošanu.

Demielinizējoša slimība

- Ja Jūsu bērnam ir vai attīstās tāda demielinizējoša slimība (slimība, kas skar izolējošo audu slāni ap nerviem, kā multiplā skleroze), ārsts izlems, vai Jūsu bērns varat lietot vai turpināt

lietot Kromeja. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jūsu bērnam rodas tādi simptomi kā redzes izmaiņas, nespēks kājās vai rokās, nejutīgums vai tirpšana kādā ķermeņa daļā.

Vakcinācija

- Noteiktas vakcīnas satur dzīvas, bet novājinātas slimību izraisīto baktēriju vai vīrusu formas, un tādas vakcīnas nedrīkst lietot, kamēr ārstējaties ar Kromeja. Lūdzu, konsultējieties ar ārstu pirms Jūsu bērns saņem jebkādu vakcīnu. Bērniem pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Kromeja, ja iespējams, jānodrošina visas imunizācijas veikšana saskaņā ar spēkā esošajām imunizācijas vadlīnijām. Ja Jūs esat saņēmusi Kromeja grūtniecības laikā, Jūsu bērnam var būt paaugstināts infekcijas attīstības risks aptuveni līdz pieciem mēnešiem pēc pēdējās devas, ko Jūs esat saņēmusi grūtniecības laikā. Ir svarīgi pastāstīt Jūsu bērna ārstam un citiem veselības aprūpes speciālistiem par to, ka grūtniecības laikā esat lietojusi Kromeja, lai viņi var izlemt, kad Jūsu bērnam ir jāsaņem jebkāda vakcīna.

Sirds mazspēja

- Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jūsu bērnam ir bijušas vai ir nopietna sirds slimība. Ja Jūsu bērnam ir viegla sirds mazspēja un viņš/viņa tiek ārstēts ar Kromeja, ārstam rūpīgi jākontrolē Jūsu bērna sirds mazspējas gaita. Ja viņam/viņai rodas jauni vai pastiprināti sirds mazspējas simptomi (piemēram, elpas trūkums, kāju pietūkums), nekavējoties sazinieties ar ārstu. Ārsts izlems, vai Jūsu bērnam jāturpina lietot Kromeja.

Drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana, bāla ādas krāsa

- Dažiem pacientiem organisms var neveidot pietiekami daudz asins šūnu, kas palīdz organismam cīnīties pret infekcijām vai apturēt asiņošanu. Ja Jūsu bērnam sākas drudzis, kas nepāriet, vai viegli rodas zilumi vai sākas asiņošana, vai izskatāties ļoti bāls, nekavējoties pasakiet to ārstam. Ārsts var izlemt pārtraukt ārstēšanu.

Vēzis

- Bērniem un pieaugušiem pacientiem, kuri lietojuši adalimumabu vai citus TNF α -blokatorus, ir bijuši ļoti reti noteikta vēža veida rašanās gadījumi. Cilvēkiem, kuriem ir smagāks reimatoīdais artrīts jau ilgstoši, var būt augstāks vidējais risks saslimt ar limfomu un leikozi (noteikta veida vēzi, kas ietekmē asins šūnas un kaulu smadzenes). Ja Jūsu bērns lieto Kromeja, var paaugstināties limfomas, leikozes un cita veida vēža saslimšanas risks. Retos gadījumos pacientiem, kuri lieto adalimumabu, tika novērota specifiska un smagas formas limfoma. Daži no šiem pacientiem tika ārstēti arī ar azatioprīnu vai merkaptopurīnu. Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs lietojat azatioprīnu vai merkaptopurīnu kopā ar Kromeja.
- Turklāt pacientiem, kuri lieto adalimumabu, novēroti nemelanomas ādas vēža gadījumi. Ja terapijas laikā vai pēc tās rodas jauni ādas bojājumi vai ja mainās jau esošo bojājumu izskats, pastāstiet par to savam ārstam.
- Ar citu TNF α -blokatoru ārstētiem pacientiem ar specifiska veida plaušu slimību, ko sauc par hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), bijuši cita vēža, nevis limfomas, gadījumi. Ja Jūsu bērnam ir HOPS vai viņš daudz smēķē, Jums jāapspriež ar ārstu, vai ārstēšana ar TNF α -blokatoru ir piemērota Jūsu bērnam.
- Retos gadījumos ārstēšana ar Kromeja var izraisīt vilkēdei līdzīgu sindromu. Sazinieties ar ārstu, ja bērnam rodas šādi simptomi: ilgstoši, neizskaidrojamas izcelsmes izsitumi, drudzis, locītavu sāpes vai nogurums.

Citas zāles un Kromeja

Pastāstiet sava bērna ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras Jūsu bērns lietoja pēdējā laikā, lieto vai varētu lietot.

Kromeya var lietot kopā ar metotreksātu vai noteiktiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (sulfasalazīns, hidroksihlorohīns, leflunomīds un injicējamie zelta preparāti), kortikosteroīdiem vai pretsāpju līdzekļiem, tai skaitā nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL).

Jūsu bērns nedrīkst lietot Kromeya kopā ar zālēm, kas satur aktīvo vielu anakinru vai abataceptu, jo paaugstinās nopietnu infekciju attīstības risks. Adalimumaba, kā arī citu TNF-antagonistu lietošana kombinācijā ar anakinru vai abataceptu nav ieteicama tāpēc, ka iespējams paaugstināts risks infekciju, tostarp nopietnu infekciju attīstībai un citu veidu iespējamai farmakoloģiskai mijiedarbībai. Ja Jums ir jautājumi, lūdzu, uzdodiet tos ārstam.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja domājat, ka Jūsu meitai varētu būt grūtniecība vai viņa plāno grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Jūsu meitai ieteicams izsargāties no grūtniecības, un jāizmanto piemēroti kontracepcijas līdzekļi Kromeya lietošanas laikā un vēl vismaz 5 mēnešus pēc pēdējās Kromeya injekcijas. Ja Jūsu meitai iestājas grūtniecība, konsultējieties ar ārstu.

Kromeya grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja tas ir nepieciešams.

Saskaņā ar grūtniecības pētījumu, iedzimtu defektu risks gadījumos, kad mātes grūtniecības laikā bija saņēmušas adalimumabu, nepārsniedza risku, kāds bija tad, ja mātes ar to pašu slimību adalimumabu nesaņēma.

Kromeya drīkst lietot bērna barošanas ar krūti periodā.

Ja Jūsu meita saņēma Kromeya grūtniecības laikā, viņas bērnam var būt paaugstināts infekcijas attīstības risks. Pirms viņas bērns saņem jebkādu vakcīnu (sīkāku informāciju skatīt punktā par vakcināciju), ir svarīgi pastāstīt bērna ārstam un citiem veselības aprūpes speciālistiem par to, ka grūtniecības laikā viņa lietoja Kromeya.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Kromeya var nedaudz ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli, braukt ar velosipēdu vai apkalpot mehānismus. Pēc Kromeya lietošanas iespējama istabas rotēšanas sajūta (vertigo) un redzes traucējumi.

Kromeya satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 0,8 ml devā, t.i., būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

3. Kā lietot Kromeya

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā Jūsu bērna ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam.

Kromeya injicē zem ādas (subkutāni). Kromeya 40 mg šķīdums injekcijām ir pieejams arī pilnšļircē un pildspalvveida pilnšļircē.

Kromeya ieteicamās devas katrā apstiprinātajā lietojumā ir norādītas tabulā zemāk.

Poliartikulārs juvenils idiopātiskais artrīts		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Bērni no 2 gadu vecuma, pusaudži un pieaugušie ar ķermeņa masu 30 kg un vairāk	40 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams
Bērni no 2 gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu no 10 kg līdz 30 kg	20 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams

Ar entezītu saistīts artrīts		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Bērni no 6 gadu vecuma, pusaudži un pieaugušie ar ķermeņa masu 30 kg un vairāk	40 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams
Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu no 15 kg līdz 30 kg	20 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams

Perēklainā psoriāze bērniem		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
No 4 līdz 17 gadus veci bērni un pusaudži ar ķermeņa masu 30 kg un vairāk	Pirmā deva ir 40 mg, kam seko 40 mg pēc vienas nedēļas. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Nav piemērojams
No 4 līdz 17 gadus veci bērni un pusaudži ar ķermeņa masu no 15 kg līdz 30 kg	Pirmā deva ir 20 mg, kam seko 20 mg pēc vienas nedēļas. Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.	Nav piemērojams

Krona slimība bērniem		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
No 6 līdz 17 gadus veci bērni un pusaudži ar ķermeņa masu 40 kg un vairāk	Sākumdeva ir 80 mg (kā divas 40 mg injekcijas vienā dienā), kam seko 40 mg katru otro nedēļu, sākot pēc divām nedēļām. Ja nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, Jūsu bērna ārsts var nozīmēt sākotnējo devu 160 mg (kā četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai divas 40 mg injekcijas dienā divas dienas pēc kārtas), tad 80 mg (kā divas 40 mg injekcijas vienā dienā) pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas, Jūsu bērna ārsts var palielināt devu ievadīšanas biežumu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.
No 6 līdz 17 gadus veci bērni un pusaudži ar ķermeņa masu līdz 40 kg	Pirmā deva ir 40 mg, kam seko 20 mg pēc divām nedēļām. Ja nepieciešama straujāka	Atkarībā no atbildes reakcijas, Jūsu bērna ārsts var palielināt devu ievadīšanas biežumu līdz 20 mg katru nedēļu.

	atbildes reakcija, Jūsu bērna ārsts var nozīmēt sākotnējo devu 80 mg (kā divas 40 mg injekcijas vienā dienā), kam seko 40 mg pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.	
--	--	--

Uveīts bērniem		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Bērni no 2 gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu līdz 30 kg	20 mg katru otro nedēļu	Jūsu bērna ārsts var nozīmēt 40 mg sākuma devu, kas var tikt lietota vienu nedēļu pirms parasto devu lietošanas uzsākšanas. Kromeya ieteicams lietot kombinācijā ar metotreksātu.
Bērni no 2 gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 30 kg	40 mg katru otro nedēļu	Jūsu bērna ārsts var nozīmēt 80 mg sākuma devu, kas var tikt lietota vienu nedēļu pirms parasto devu lietošanas uzsākšanas. Kromeya ieteicams lietot kombinācijā ar metotreksātu.

Lietošanas metode un ievadīšanas veids

Kromeya ievada injekcijas veidā zem ādas (subkutāna injekcija).

Sīkāki norādījumi par to, kā injicēt Kromeya, ir 7. sadaļā "Lietošanas norādījumi".

Ja esat lietojis Kromeya vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat injicējis lielāku Kromeya devu vai injicējat Kromeya biežāk nekā Jūsu ārsts norādījis, Jums jāsaņemas ar bērna ārstu vai farmaceitu un jāizstāsta, ka esat ievadījis vairāk, nekā vajadzīgs. Paņemiet līdzi šo zāļu ārējo iepakojumu, pat ja tas ir tukšs.

Ja esat lietojis Kromeya mazāk nekā noteikts

Ja nejauši esat injicējis mazāku Kromeya devu vai injicējat Kromeya retāk nekā Jūsu ārsts norādījis, Jums jāsaņemas ar bērna ārstu vai farmaceitu un jāizstāsta, ka Jūsu bērns saņēma mazāk zāles, nekā vajadzīgs. Paņemiet līdzi šo zāļu ārējo iepakojumu, pat ja tas ir tukšs.

Ja esat aizmirsis lietot Kromeya

Ja nejauši esat aizmirsis veikt injekciju Jūsu bērnam, injicējiet Kromeya devu uzreiz, kad atceraties. Tad injicējiet nākamo devu pēc sākumā noteiktā grafika, it kā Jūs nebūtu aizmirsis injicēt devu.

Ja Jūsu bērns pārtrauc lietot Kromeya

Lēmums par Kromeya lietošanas pārtraukšanu ir jāapspriež ar bērna ārstu. Pēc lietošanas pārtraukšanas simptomi var atjaunoties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Lielākā daļa blakusparādību ir vieglas vai vidēji smagas. Taču dažas var būt tik nopietnas, ka nepieciešama ārstēšana. Blakusparādības var parādīties laikā līdz 4 mēnešiem pēc pēdējās Kromeja injekcijas.

Nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību, ja pamanāt kādu no šīm alerģiskas reakcijas vai sirds mazspējas pazīmēm:

- izteikti izsitumi, nātrene;
- pietūkusi seja, rokas, kājas;
- apgrūtināta elpošana, rīšana;
- elpas trūkums slodzes laikā vai atguļoties, vai kāju pietūkums.

Konsultējieties ar savu ārstu pēc iespējas ātrāk, ja pamanāt:

- infekcijas pazīmes un simptomus - drudzis, slikta dūša, brūces, bojāti zobi, dedzinoša sajūta urinējot, vājums vai nogurums, vai klepus;
- tādi nervu darbības traucējumu simptomi kā tirpšana, nejutīgums, redzes dubultošanās vai roku vai kāju vājums;
- tādas ādas vēža pazīmes kā uztūkums vai vaļējs jēlums, kas nedzīst;
- pazīmes un simptomi, kas liecina par asins sastāva pārmaiņām, piemēram, nepārejošs drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana, bālums.

Tālāk nosauktās blakusparādības novērotas adalimumaba lietošanas gadījumā.

Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- reakcijas injekcijas vietā (tai skaitā sāpes, pietūkums, apsārtums vai nieze);
- elpceļu infekcijas (tai skaitā saaukstēšanās, iesnas, deguna blakusdobumu infekcija, pneimonija);
- galvassāpes;
- abdominālas (vēdera) sāpes;
- slikta dūša un vemšana;
- izsitumi;
- sāpes muskuļos.

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- nopietnas infekcijas (tai skaitā asins saindēšanās un gripa);
- zarnu infekcijas (tai skaitā gastroenterīts);
- ādas infekcijas (tai skaitā celulīts un jostas roze);
- ausu infekcijas;
- mutes dobuma infekcijas (tai skaitā zobu infekcijas un aukstumpumpas);
- dzimumceļu infekcijas;
- urīnceļu infekcijas;
- sēnīšinfekcijas;
- locītavu infekcijas;
- labdabīgi audzēji;
- ādas vēzis;
- alerģiskas reakcijas (tai skaitā sezonāla alerģija);
- dehidratācija;
- garastāvokļa pārmaiņas (tai skaitā depresija);
- trauksme;
- grūtības iemigt;
- jušanas traucējumi, piemēram, tirpšana, durstīšanas sajūta vai nejutība;
- migrēna;
- nervu saknīšu nospieduma simptomi (tai skaitā muguras lejasdaļas sāpes un kāju sāpes);
- redzes traucējumi;
- acu iekaisums;
- plakstiņu iekaisums un acu pietūkums;

- reibonis (telpas rotēšanas sajūta);
- sajūta, ka sirds darbojas ļoti ātri;
- augsts asinsspiediens;
- pietvīkums;
- hematoma (blīvs pietūkums ar recekļainām asinīm);
- klepus;
- astma;
- elpas trūkums;
- kuņģa un zarnu trakta asiņošana;
- dispepsija (gremošanas traucējumi, meteorisms, dedzināšana aiz krūšu kaula);
- skābes atviļņa slimība;
- saussais sindroms (tai skaitā sausas acis un sausa mute);
- nieze;
- niezoši izsitumi;
- asinsizplūdumi;
- ādas iekaisums (piemēram, ekzēma);
- roku un kāju pirkstu nagu lūšana;
- pastiprināta svīšana;
- matu izkrišana;
- psoriāzes rašanās vai pastiprināšanās;
- muskuļu spazmas;
- asinis urīnā;
- nieru darbības traucējumi;
- sāpes krūtīs;
- tūska (šķidruma uzkrāšanās ķermenī, kuras dēļ pietūkusi audi);
- drudzis;
- trombocītu skaita mazināšanās asinīs ar paaugstinātu asiņošanas vai asinsizplūdumu risku;
- dzīšanas traucējumi.

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- neparastas infekcijas (tai skaitā tuberkuloze un citas infekcijas), kas rodas, ja samazināta organisma pretošanās spēja slimībai);
- neiroloģiskas infekcijas (tai skaitā vīrusu meningīts);
- acu infekcijas;
- bakteriālas infekcijas;
- divertikulīts (resno zarnu iekaisums un infekcija);
- vēzis, piemēram, vēzis, kas skar limfātisko sistēmu (limfoma), un melanoma (ādas vēža paveids);
- imūni traucējumi, kas var skart plaušas, ādu un limfmezglus (visbiežāk izpaužas kā stāvoklis, ko sauc par Sarkoidozi);
- vaskulīts (iekaisums asinsvados);
- trīce;
- neiropātija (nervu bojājums);
- insults;
- redzes dubultošanās;
- dzirdes zudums, dzīkstēšana;
- neregulāra sirdsdarbība, piemēram, sirds pārsitieni;
- sirdsdarbības traucējumi, kuru rezultātā var rasties elpas trūkums vai potīšu pietūkums;
- sirdslēkme;
- maisiņš lielas artērijas sienā, vēnas iekaisums un trombs, asinsvada aizsprostošanās;
- plaušu slimības, kas izraisa elpas trūkumu (tai skaitā iekaisums);
- plaušu embolija (aizsprotojums plaušu artērijā);
- izvīdums pleiras telpā (pārmērīga šķidruma uzkrāšanās pleiras dobumā);
- aizkuņģa dziedzera iekaisums, kas rada smagas sāpes vēderā un mugurā;
- rīšanas traucējumi;
- sejas tūska (pietūkums);
- žultspūšļa iekaisums, žultsakmeņi;

- aknu aptaukošanās (tauku uzkrāšanās aknu šūnās);
- svīšana naktīs;
- rētas;
- patoloģiska muskuļu noārdīšanās;
- sistēmiska sarkanā vilkēde (imūnsistēmas darbības traucējums ar ādas, sirds, plaušu, locītavu un citu orgānu sistēmu iekaisumu);
- miega traucējumi;
- impotence;
- iekaisumi.

Reti (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- leikoze (vēzis, kas skar asinis un kaulu smadzenes);
- smaga alerģiska reakcija ar šoku;
- multiplā skleroze;
- nervu darbības traucējumi (piemēram, redzes nerva iekaisums un Guillain-Barré sindroms, stāvoklis, kas var izraisīt muskuļu vājumu, dīvainas sajūtas, tirpšanu rokās un ķermeņa augšdaļā);
- sirdsdarbības apstāšanās;
- plaušu fibroze (rētošanās plaušās);
- zarnu plīsums (caurums zarnu sienā);
- hepatīts (aknu iekaisums);
- B hepatīta infekcijas reaktivācija;
- autoimūnais hepatīts (aknu iekaisums, ko izraisījusi paša organisma imūnā sistēma);
- ādas vaskulīts (asinsvadu iekaisums ādā);
- Stīvensa-Džonsona sindroms (dzīvību apdraudoša reakcija ar gripai līdzīgiem simptomiem un tūznainiem izsitumiem);
- sejas tūska (pietūkums), kas saistīta ar alerģiskām reakcijām;
- *erythema multiforme* (iekaisuši ādas izsitumi);
- sarkanajai vilkēdei līdzīgs sindroms;
- angioedēma (lokāls ādas pietūkums);
- lihenoida ādas reakcija (niezoši sarkanbrūni izsitumi uz ādas).

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- hepatolienāla T-šūnu limfoma (reti sastopams asins vēzis, bieži ar letālu iznākumu);
- Merkela šūnu karcinoma (ādas vēža paveids);
- aknu mazspēja;
- stāvokļa, ko sauc par dermatomiozītu, pasliktināšanās (kad izsitumiem uz ādas pievienojas muskuļu vājums).

Dažām adalimuma un lietotājiem novērotajām blakusparādībām nav simptomu, un tās var atklāt, tikai veicot asins analīzes. Šādas ir zemāk minētas blakusparādības.

Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- mazs leukocītu skaits asinīs;
- mazs eritrocītu skaits asinīs;
- paaugstināts lipīdu līmenis asinīs;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- liels leukocītu skaits asinīs;
- mazs trombocītu skaits asinīs;
- paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs;
- patoloģisks nātrija līmenis asinīs;
- zems kalcija līmenis asinīs;
- zems fosfātu līmenis asinīs;
- augsts cukura līmenis asinīs;
- augsts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs;

- autoantivielas asinīs;
- zems kālija līmenis asinīs

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- paaugstināts bilirubīna līmenis (asinsanalīzes, kas liecina par aknu darbību).

Reti (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- mazs leukocītu, eritrocītu un trombocītu skaits asinīs

Ja Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar bērna ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Kromeja

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā kartona iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Alternatīva uzglabāšana

Nepieciešamības gadījumā (piemēram, ceļojot), Kromeja var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) ne ilgāk kā 14 dienas, noteikti pasargājot no gaismas.

Tiklīdz flakons izņemts no ledusskapja uzglabāšanai istabas temperatūrā, flakona saturu **jāizlieto ne vēlāk kā pēc 14 dienām vai jāiznīcina** – pat tad, ja flakons vēlāk atlikts atpakaļ ledusskapī. Jums ir jāpieraksta datums, kad flakons pirmoreiz izņemts no ledusskapja, un datums, pēc kura tā jāiznīcina.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert ārstam vai farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs neļietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Kromeja satur

- Aktīvā viela ir adalimumabs. Katrs flakons satur 40 mg adalimumaba 0,8 ml šķīdumā.
- Citas sastāvdaļas ir nātrijs dihidrogēnfosfāta dihidrāts, nātrijs hidrogēnfosfāta dihidrāts, mannīts, nātrijs hlorīds, citronskābes monohidrāts, nātrijs citrāts, polisorbāts 80, nātrijs hidroksīds un ūdens injekcijām.

Kromeja ārējais izskats un iepakojums

Kromeja 40 mg/0,8 ml šķīdums injekcijām (injekcija) bērniem tiek piegādāts kā sterils 0,8 ml dzidrs bezkrāsains 40 mg adalimumaba šķīdums.

Kromeja 40 mg/0,8 ml šķīdums injekcijām lietošanai bērniem tiek piegādāts stikla flakonā.

Katrā iepakojumā ir viens flakons (0,8 ml sterila šķīduma), 1 sterila šļirce injekcijām, 1 sterila adata, 1 flakona adapteris un 2 spirta salvetes.

Kromeya ir pieejams flakonā, pilnšļircē un pildspalvveida pilnšļircē.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

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

Ražotājs:

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
Austrija

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Itālija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

7. Lietošanas norādījumi

Pirms Kromeya injicēšanas noteikti jāizlasa šie norādījumi par lietošanu, tie jāievēro un jāizpilda. Veselības aprūpes speciālista uzdevums – pirms Jūsu patstāvīgās injicēšanas pirmoreiz – ir parādīt, kā pareizi sagatavot un injicēt Kromeya, izmantojot vienreizējas lietošanas flakona komplekta esošo injekciju šļirci. Jautājumu gadījumā apspriedieties ar savu veselības aprūpes speciālistu.

7. Lietošanas norādījumi

Kromeya[®] Vial Kit

vienreizējas lietošanas flakona komplekts
(adalimumabum) subkutānai injekcijai

40 mg/0.8 mL



Piezīme: attēli ir tikai ilustratīviem nolūkiem

Pirms Kromeya flakona komplekta lietošanas uzmanīgi izlasiet visus šos norādījumus.

Svarīga informācija

- Lietojiet Kromeya flakona komplektu tikai tad, ja Jūsu veselības aprūpes speciālists ir apmācījis Jūs, kā pareizi to lietot.
- Kromeya flakona komplekts ir paredzēts tikai vienai lietošanas reizei.
- Bērniem līdz 12 gadu vecumam nav atļauts izdarīt injekcijas pašiem sev, un injekciju jāveic apmācītam pieaugušajam.
- Uzglabājiet visas Kromeya flakona komplekta sastāvdaļas un asu priekšmetu iznīcināšanas atkritumu trauku bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- **Nekratiet** šļirci vai flakonu. Kratīšana var izraisīt bojājumus.
- Ja Jums ir jautājums vai Jums ir nepieciešams atbalsts, sazinieties ar savu veselības aprūpes speciālistu vai farmaceitu.

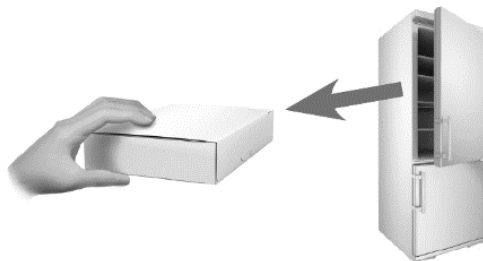
Uzglabāšanas nosacījumi

- Uzglabājiet Kromeya flakona komplektu oriģinālajā kastītē, lai pasargātu no gaismas.
- Uzglabājiet Kromeya flakona komplektu ledusskapī temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C.
- Ja nepieciešams, piemēram, ceļojot, Kromeya flakona komplektu var uzglabāt istabas temperatūrā līdz 14 dienām.

1.solis

Salieciet sastāvdaļas un
pārbaudiet bojājumus

1.1. Izņemiet Kromeja flakona komplektu no ledusskapja.



1.2. Atstādiet komplektu istabas temperatūrā uz 30 minūtēm, lai sasildītu zāles.
Aukstu zāļu injicēšana var būt sāpīga.



Brīdinājums: nesildiet komplektu citā veidā, piemēram, mikroviļņu krāsnī,
karstā ūdenī vai tiešos saules staros.

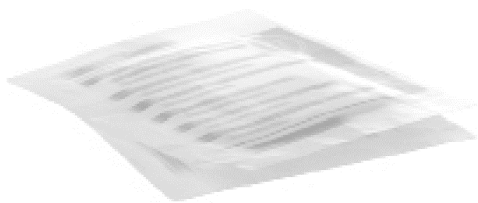
1.3. Atveriet komplektu, izņemiet visas sastāvdaļas un novietojiet uz tīras, sausas horizontālas virsmas.
Pārbaudiet sastāvdaļas, lai pārliecinātos, ka iepakojums un saturs nav bojāti.



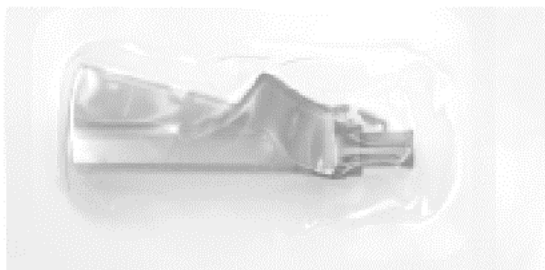
Flakons



Adapteris flakonam



Spirta salvetes



Adata



Šļirce

Brīdinājums: nelietot, ja ir bojāts.

1.4. Jums būs vaja lziņas arī šādi piederumi, kuri nav iekļauti komplektā:

- tīra kokvilnas bumbiņa vai marle, un
- atkritumu trauks asu priekšmetu iznīcināšanai (skatīt 7.2. sadaļu).

Atveriet trauku asu priekšmetu iznīcināšanai tā, lai tas būtu gatavs lietošanai.



1.5. Pārbaudiet savus pierakstus par injekciju datumiem un injekciju vietām lai noskaidrotu šīs sesijas injekcijas vietu.



2.solis

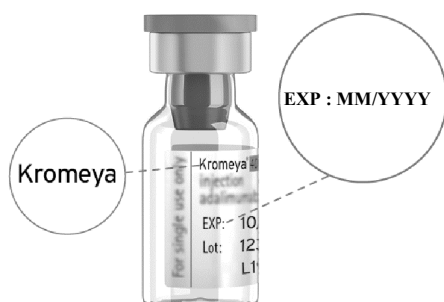
Sagatavojiet flakonu

2.1. Rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni un labi nosusiniet tās.



Brīdinājums: cimdi neaizstāj nepieciešamību nomazgāt rokas.

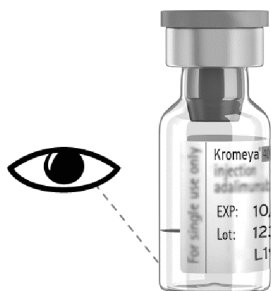
2.2. Pārbaudiet uz flakona etiķeti nosaukumu Kromeya un derīguma termiņu.



Brīdinājums: nelietojiet flakonu, ja:

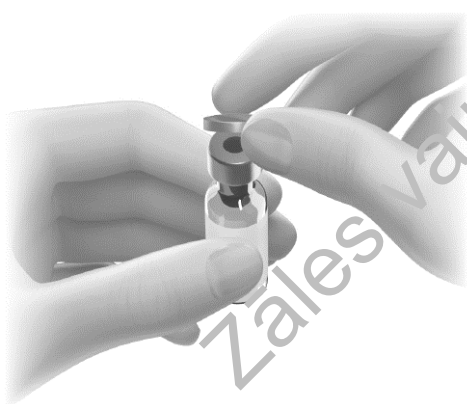
- nosaukums uz flakona nav Kromeja,
- flakona derīguma termiņš ir beidzies.

2.3. Pārbaudiet šķidrumu, lai pārliecinātos ka šķidrums ir caurspīdīgs, bezkrāsains un nesatur daļiņas.

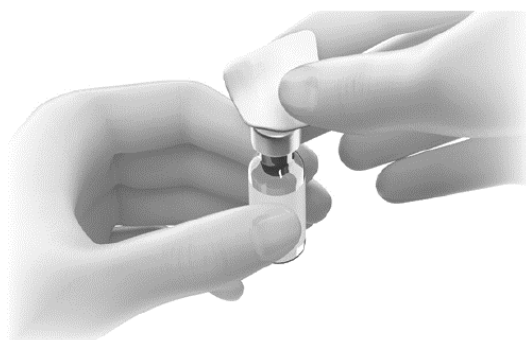


Brīdinājums: nelietojiet flakonu, ja šķidrums ir duļķains, krāsains vai tajā ir daļiņas vai pārsļas.

2.4. Uzmanīgi noņemiet no flakona dzelteno vāciņu.

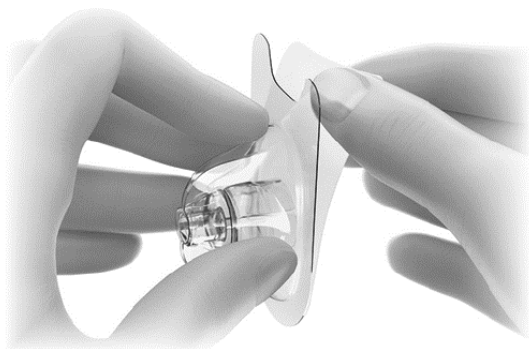


2.5. Noslaukiet visu flakona augšējo daļu ar spirta salveti un salveti izmetiet.



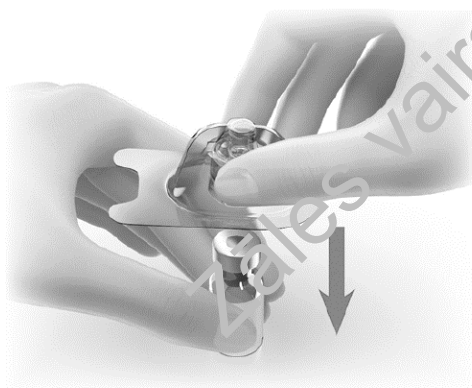
Brīdinājums: nepieskarieties flakona augšdaļai pēc tās tīrīšanas.

2.6. Noņemiet papīru no flakona adaptera iepakojuma neizņemot pašu adapteru no iepakojuma.

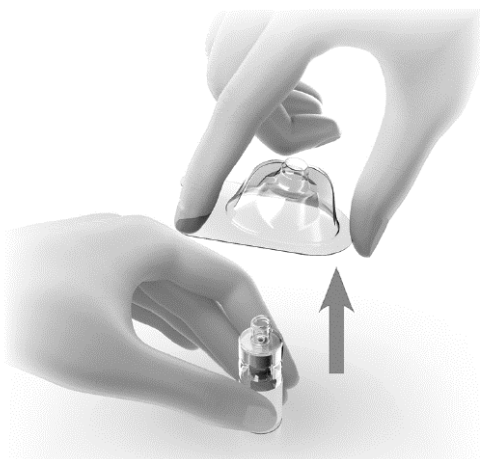


Brīdinājums: nepieskarieties flakona adapteram.

2.7. Kamēr flakona adapteris vēl atrodas iepakojumā, izspiediet adapteri uz flakona augšdaļu, līdz tas nostiprināts vietā.

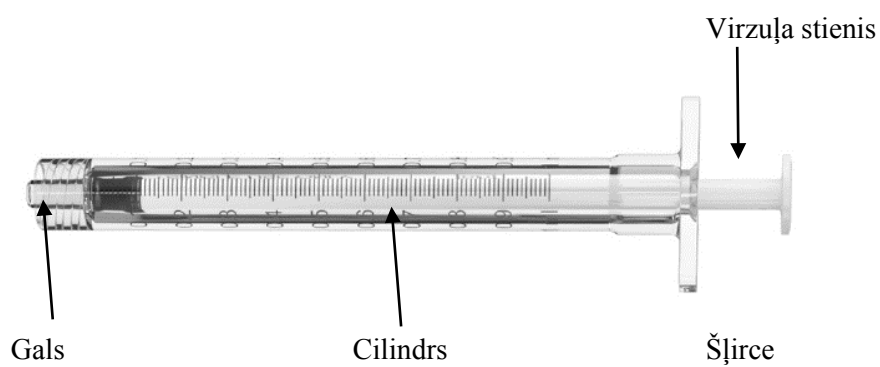


2.8. Turiet flakonu un paceliet iepakojumu uz augšu. Lai pārliecinātos, ka adapteris paliek flakona augšpusē, turiet adaptera iepakojumu aiz ārējo malu.



3.solis

Sagatavojiet šļirci



3.1. Atveriet šļirces iepakojumu un satveriet šļirci aiz cilindra.



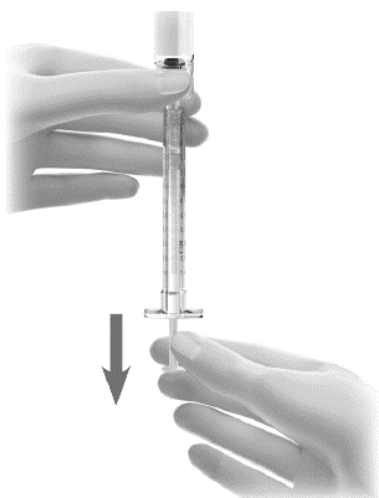
Brīdinājums: nepieskarieties šļirces galam.

3.2. Turiet flakona adapteri, ievietojiet šļirces galu adapterā un pieskrūvējiet to.



3.3. Pagrieziet flakonu otrādi, lai tas būtu vertikāls ar joprojām piestiprinātu šļirci.

3.4. Flakonu un šļirci turiet vertikāli un lēni izvelciet parakstīto devu.



Brīdinājums: ja virzuļa stienis ir pilnībā izvilks ārā, izmetiet šļirci.

Nemēģiniet to ievietot atpakaļ un izmantojiet jaunu komplektu.

3.5. Lēnām spiediet virzuļa stieni pa visu ceļu, lai zāles atgrieztos flakonā. Tas ir nepieciešams, lai novērstu gaisa spraugas vai burbuļus.



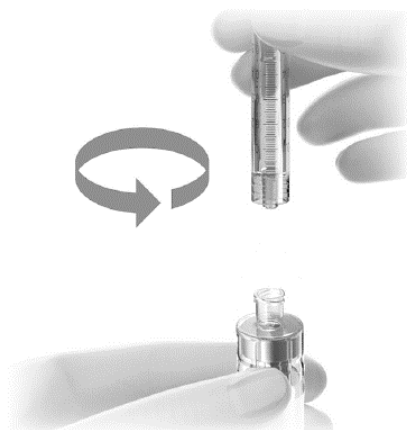
Atkal lēnām velciet virzuli uz paredzēto devu un apstājieties.

Ja Jūs joprojām redzat gaisa spraugas vai burbuļus pie šļirces gala, atkārtojiet šo soli līdz gaisa spraugas vai burbuļi pazūdīs.

Nekratiet šļirci.

Brīdinājums: nelietojiet šļirci, ja tajā ir liels gaisa daudzums.

3.6. Pagrieziet flakonu un šļirci, stingri turiet flakona adapteru un noskrūvējiet šļirci nost no flakona adaptera.



3.7. Novietojiet šļirci uz tīras horizontālas virsmas.

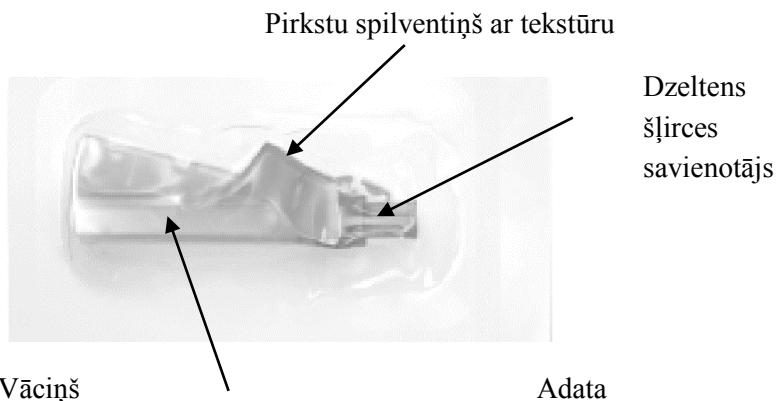
Brīdinājums: nepieskarieties šļirces galam.

Brīdinājums: neizmetiet flakonu.

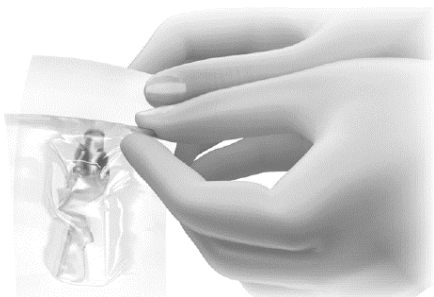
4.solis

Sagatavojiet adatu

Drošības segums



4.1. Atveriet adatas iepakojumu, lai atbrīvotu dzelteno šļirces savienotāju.



Brīdinājums: **neņemiet** adatu no iepakojuma.

Brīdinājums: **nepieskarieties** dzeltenam savienotājam.

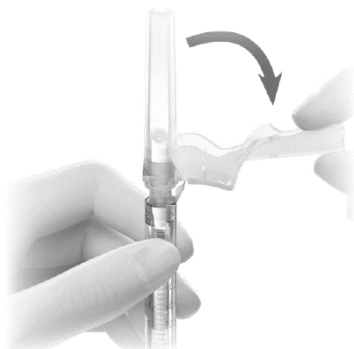
4.2. Ievietojiet šļirces galu dzeltenajā šļirces savienotājā un pieskrūvējiet.



4.3. Novelciet nost adatas iepakojumu.

Brīdinājums: **neizņemiet** caurspīdīgu adatas uzgali.

4.4. Atvelciet adatas drošības rozā segumu pret šļirci.



Brīdinājums: neatvienojiet adatas drošības rozā segumu no dzeltenā savienotāja.

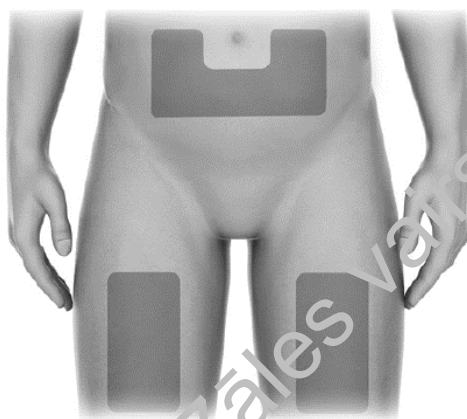
4.5. Novietojiet šļirci uz tīras horizontālas virsmas.

5.solis

Sagatavojieties injekcijai

5.1. Izvēlieties injekcijas vietu:

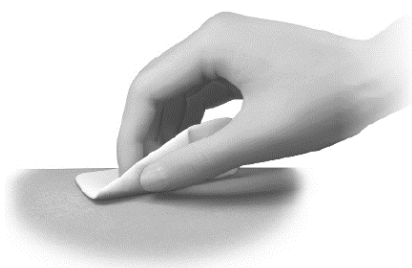
- augšstilba augšdaļā vai
- apakšējā vēdera zonā (injicējiet vismaz 5 centimetrus attālumā no joslas ap nabu).



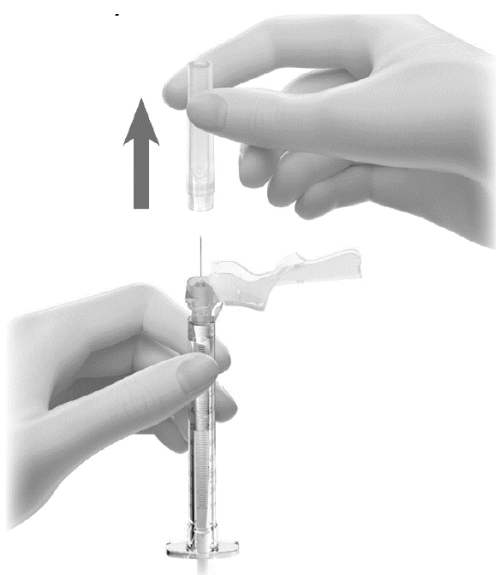
Katrā nākamajā reizē izvēlieties atšķirīgu vietu (vismaz 2,5 cm attālumā no iepriekšējās injekcijas vietas) lai samazinātu apsārtumu, kairinājumu vai citas ādas problēmas.

Brīdinājums: neinjicējiet zonā, kura ir sāpīga (jutīga), nobrāzta, sarkana, sacietējusi, kur ir rēta vai kur ir strijas.

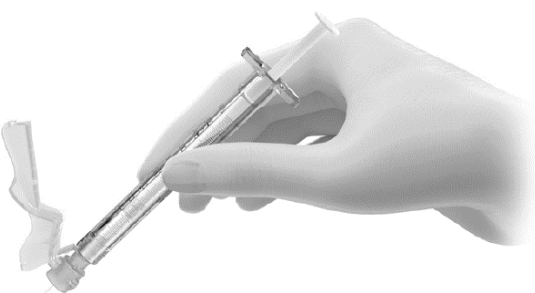
5.2. Notīriet injekcijas vietu ar spirta salveti un salveti izmetiet.



Brīdinājums: nepiespiediet un nepieskarieties injekcijas vietai pēc tīrīšanas.



5.3. Noņemiet caurspīdīgo adatu uzgali, velkot to taisni uz augšu, un izmetiet to.



Brīdinājums: ne pēginiet uzlikt adatas uzgali atpakaļ uz adatu.

5.4. Turiet šļirci kā zīmuli ar adatas drošības rozā segumu uz augšu.

6.solis.

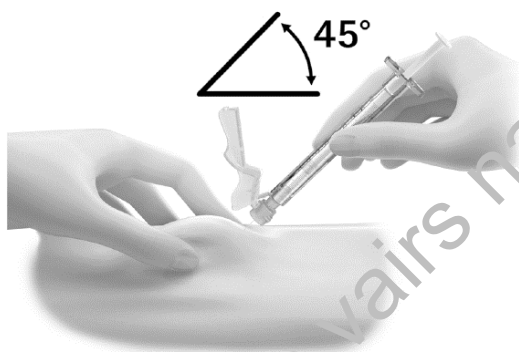
Injicējiet

6.1. Ar otru roku viegli satveriet notīrīto ādas kroku un turiet to.



Brīdinājums: neaiztieciot vietu, kur vēlaties injicēt.

6.2. Ar ātru, īsu kustību spiediet adatu ādā 45° leņķī.



Piezīme: gūstot pieredzi, Jūs atradīsiet leņķi (no 45° līdz 90°), kurš ir visērtākais gan Jums gan bērnam.

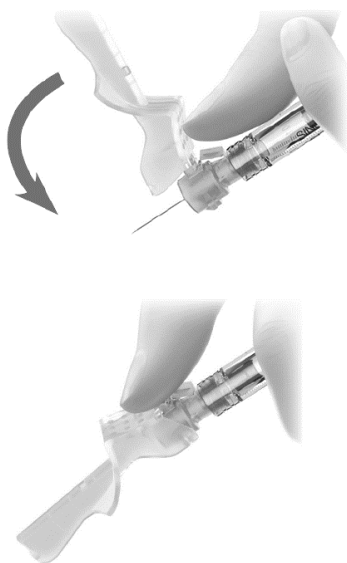
6.3. Lēnām spiediet balto virzuļa stieni uz leju līdz šļirce ir tukša.



6.4. Izņemiet adatu no ādas, uzmanīgi velkot tādā pašā leņķī, kāda tā ir ievietota.

Tad atlaidiet saspiesto ādu.

6.5. Uzlieciet īkšķi vai rādītājpirkstu uz pirkstu spilventiņa ar tekstūru un nospiediet adatas drošības segumu uz priekšu virs adatas līdz dzirdat vai sajūtat, ka tā ir bloķēta.



6.6. Adata tagad ir aizsēgta un ir droša. Tagad to var izmest asu priekšmetu iznīcināšanas atkritumu traukā.

Brīdinājums: zvaniet savam veselības aprūpes speciālistam, ja Jūs neesat injicējis pilnu devu.

6.7. Ja injekcijas vietā ir asinis vai šķidrums, viegli piespiediet kokvilnas bumbiņu vai marli ādai uz 10 sekundēm.



Brīdinājums: neberzējiet injekcijas vietu.

7.solis

Ierakstiet injekciju un iznīciniet komplekta sastāvdaļas

7.1. Tagad, kad esat pabeidzis injekciju, nepieciešams atjaunināt savus pierakstus ar:

- injekcijas vietu
- datumu
- jebkuru jautājumu, ja Jums tāds bija
- partijas numurs (norādīts uz flakona etiķetes).



7.2. Izmetiet izmantoto šļirci ar aizsargāto adatu un flakonu ar pievienotu flakona adapteri asu priekšmetu iznīcināšanas traukā.



Brīdinājums: glabāriet savu asu priekšmetu iznīcināšanas atkritumu trauku bērniem nepieejamā vietā.

Brīdinājums: neglabāriet nekādas neizlietotās zāles.

Brīdinājums: neizmetiet šļirci vai flakonu sadzīves atkritumu konteinerī.

Ja Jums nav speciālā asu priekšmetu iznīcināšanas atkritumu trauka, Jūs varat izmantot mājsaimniecības tvertni, kura ir:

- izgatavota no stingras plastmasas,
- kuru var aizvērt ar cieši pieguļošu, pret dūrieniem izturīgu vāku, kas pasargās asus priekšmetus no izkrišanas,
- taisna un stabila lietošanas laikā,
- noturīga pret noplūdi un
- atbilstoši marķēta, lai brīdinātu par bīstamajiem atkritumiem tvertnes iekšienē.

7.3. Kad Jūsu asu priekšmetu iznīcināšanas tvertne ir gandrīz pilna, Jums jāievēro vietējās vadlīnijas, kā pareizi atbrīvoties no asu priekšmetu iznīcināšanas atkritumu tvertnes.

Brīdinājums: nenododiet pārstrādāšanai izmantoto asu atkritumu tvertni.