

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Kromeya 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
Kromeya 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Kromeya 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Každá 0,8 ml jednodávková naplnená injekčná striekačka obsahuje 40 mg adalimumabu.

Kromeya 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere

Každé 0,8 ml jednodávkové naplnené pero obsahuje 40 mg adalimumabu.

Adalimumab je rekombinantná ľudská monoklonálna protilátka, produkovaná ováriálnymi bunkami čínskeho škrečka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).

Číry, bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Reumatoidná artritída

Kromeya je indikovaná v kombinácii s metotrexátom na:

- liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej reumatoidnej artritídy u dospelých pacientov, u ktorých bola nedostatočná odpoveď na liečbu chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi, vrátane metotrexátu;
- liečbu ťažkej, aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy u dospelých pacientov, ktorí v minulosti neboli liečení metotrexátom.

Kromeya sa môže podávať v monoterapii v prípade neznášanlivosti metotrexátu alebo ak je pokračovanie liečby metotrexátom nevhodné.

Röntgenovým vyšetrovaním sa preukázalo, že adalimumab znižuje rýchlosť progresie poškodenia kĺbov a zlepšuje fyzické funkcie, keď sa podáva v kombinácii s metotrexátom.

Juvenilná idiopatická artritída

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída

Kromea je v kombinácii s metotrexátom indikovaná na liečbu aktívnej polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy u pacientov vo veku od 2 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na jedno alebo viac ochorení modifikujúcich antireumatik (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs- DMARDs). Kromea sa môže podávať ako monoterapia v prípade intolerancie metotrexátu alebo ak je pokračovanie v liečbe metotrexátom nevhodné (účinnosť monoterapie, pozri časť 5.1). Adalimumab sa neskúmal u pacientov mladších ako 2 roky.

Artritída spojená s entezitídou

Kromea je indikovaná na liečbu aktívnej artritídy spojenej s entezitídou u pacientov vo veku 6 rokov a starších, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu alebo ju netolerujú (pozri časť 5.1).

Axiálna spondylartritída

Ankylozujúca spondylitída (AS)

Kromea je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s ťažkou aktívnou ankylozujúcou spondylitídou, ktorí neodpovedali adekvátne na konvenčnú liečbu.

Axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu AS

Kromea je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s ťažkou axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu AS, ale s objektívnymi príznakmi zápalu so zvýšeným CRP a/alebo MRI, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na nesteroidové protizápalové lieky alebo ich netolerujú.

Psoriatická artritída

Kromea je indikovaná na liečbu aktívnej a progresívnej formy psoriatickej artritídy u dospelých pacientov, u ktorých odpoveď na predchádzajúcu liečbu chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi nebola dostatočná. RTG vyšetrenia preukázali, že adalimumab znižuje rýchlosť progresie poškodenia periférnych kĺbov u pacientov s polyartikulárnymi symetrickými podtypmi ochorenia (pozri časť 5.1) a zlepšuje fyzickú funkciu.

Psoriáza

Kromea je indikovaná na liečbu stredne ťažkej až ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy u dospelých pacientov, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

Kromea je indikovaná na liečbu ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy u detí a dospievajúcich vo veku od 4 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na lokálnu liečbu a fototerapiu alebo sú nevhodnými kandidátmi na tieto terapie.

Crohnova choroba

Kromea je indikovaná na liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej Crohnovej choroby u dospelých pacientov, ktorí napriek úplnej a primeranej liečbe kortikosteroidom a/alebo imunosupresívom na túto liečbu neodpovedali; alebo ktorí túto liečbu netolerujú alebo je u nich táto liečba zdravotne kontraindikovaná.

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

Kromea je indikovaná na liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej Crohnovej choroby u pediatrických pacientov (vo veku od 6 rokov), ktorí mali neadekvátnu odpoveď na konvenčnú liečbu, vrátane primárnej nutričnej liečby a kortikosteroidov a/alebo imunomodulátorov, alebo ktorí takúto liečbu netolerujú alebo je u nich kontraindikovaná.

Ulcerózna kolitída

Kromeya je indikovaná na liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej ulceróznej kolitídy u dospelých pacientov, u ktorých odpoveď na predchádzajúcu konvenčnú liečbu, vrátane kortikosteroidov a 6-merkaptopurínu (6-MP) alebo azatioprinu (AZA), nebola dostatočná alebo túto liečbu netolerujú alebo je u nich táto liečba zdravotne kontraindikovaná.

Uveitída

Kromeya je indikovaná na liečbu neinfekčnej intermediárnej, posteriórnej uveitídy a panuveitídy u dospelých pacientov, u ktorých odpoveď na kortikosteroidy nebola dostatočná a u pacientov, u ktorých sa vyžaduje šetrenie kortikosteroidmi alebo u ktorých liečba kortikosteroidmi nie je vhodná.

Uveitída u pediatrických pacientov

Kromeya je indikovaná na liečbu chronickej neinfekčnej anteriórnej uveitídy u pediatrických pacientov vo veku od 2 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu alebo ju netolerujú, alebo u ktorých je konvenčná liečba nevhodná.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Kromeyou má začať a monitorovať odborný lekár so skúsenosťami v diagnostike a liečbe ochorení, na ktoré je Kromeya indikovaná. Oftalmológom sa odporúča, aby sa pred začatím liečby Kromeyou poradili s príslušným špecialistom (pozri časť 4.4). Pacientom, ktorí sú liečení Kromeyou, sa má poskytnúť informačná kartička pre pacienta.

Po riadnom zaškolení v injekčnej technike si pacienti môžu sami podávať Kromeyu, ak ich lekár rozhodne, že je to vhodné a ak je v prípade potreby zaistená lekárska pomoc.

Počas liečby Kromeyou sa má optimalizovať iná sprievodná liečba (napr. kortikosteroidy a/alebo imunomodulačné lieky).

Dávkovanie

Reumatoidná artritída

Odporúčaná dávka Kromeyi pre dospelých pacientov s reumatoidnou artritídou je 40 mg adalimumabu, podávaného subkutánnou injekciou v jednej dávke každý druhý týždeň. Počas liečby Kromeyou má pokračovať liečba metotrexátom.

Počas liečby Kromeyou sa môže pokračovať v podávaní glukokortikoidov, salicylátov, nesteroidových antiflogistík alebo analgetík. Kombinácie s chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi, okrem metotrexátu, pozri časti 4.4 a 5.1.

U pacientov, u ktorých došlo pri monoterapii k zníženiu odpovede na Kromeyu 40 mg každý druhý týždeň, môže byť prospešné zvýšenie dávkovania na 40 mg adalimumabu každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Dostupné údaje naznačujú, že klinická odpoveď sa zvyčajne dosiahne v priebehu 12 týždňov liečby. Pokračovanie v liečbe je potrebné zvážiť u pacienta, ktorý nereaguje počas tejto doby.

Kromeya môže byť k dispozícii aj v iných formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Prerušenie liečby

Môže byť potrebné prerušiť liečbu, napríklad pred chirurgickým zákrokom alebo v prípade výskytu závažnej infekcie.

Dostupné údaje naznačujú, že opätovné podanie adalimumabu po prerušení liečby na 70 dní alebo na dlhšie malo za následok rovnakú klinickú odpoveď a podobný bezpečnostný profil ako pred prerušením liečby.

Ankylozujúca spondylitída, axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu AS a psoriatická artritída

Odporúčaná dávka Kromeyi u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou, axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu AS a u pacientov so psoriatickou artritídou je 40 mg adalimumabu, podávaného subkutánnou injekciou v jednej dávke každý druhý týždeň.

Údaje, ktoré sú k dispozícii, naznačujú, že klinická odpoveď na liečbu sa dosiahne zvyčajne v priebehu 12 týždňov liečby. Pokračovanie liečby sa má prehodnotiť u pacienta, ktorý v priebehu tohto obdobia na liečbu neodpovedá.

Psoriáza

Odporúčané dávkovanie Kromeyi u dospelých pacientov je úvodná dávka 80 mg podaných subkutánne, po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky sa podáva 40 mg subkutánne každý druhý týždeň.

Pokračovanie liečby po 16 týždňoch sa má starostlivo zvážiť u pacienta, u ktorého nedošlo počas tejto doby k odpovedi.

Po 16 týždňoch môžu mať pacienti s nedostatočnou odpoveďou na dávku Kromeyi 40 mg každý druhý týždeň prínos zo zvýšenia dávkovania na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň. Výhody a riziká pokračujúcej liečby 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň je potrebné starostlivo prehodnotiť u pacientov s nedostatočnou odpoveďou po zvýšení dávkovania (pozri časť 5.1). Ak sa dosiahne adekvátna odpoveď s dávkovaním 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň, dávkovanie môže byť následne znížené na 40 mg každý druhý týždeň.

Kromeya môže byť k dispozícii aj v iných formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Crohnova choroba

Odporúčaný úvodný dávkovací režim Kromeyi u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou je 80 mg v týždni 0 nasledovaný 40 mg v týždni 2. V prípade, že je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu, môže sa s vedomím možnosti výskytu vyššieho rizika nežiaducich účinkov na začiatku liečby použiť režim 160 mg v týždni 0 (dávka podaná ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní) a 80 mg v týždni 2 (dávka podaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň).

Odporúčaná dávka po úvodnej liečbe je 40 mg každý druhý týždeň, podaná subkutánnou injekciou. Ak pacient ukončil liečbu Kromeyi a prejavy a príznaky choroby sa znova objavujú, Kromeya sa môže aj v takom prípade znova podať. Je málo skúseností s opakovaným podaním po viac ako 8 týždňoch od predchádzajúcej dávky.

Počas udržiavacej liečby sa môžu kortikosteroidy postupne znižovať v súlade s postupmi zavedenými v klinickej praxi.

Niektorí pacienti, u ktorých došlo k poklesu odpovede na dávku Kromeyi 40 mg každý druhý týždeň, môžu mať prínos zo zvýšenia dávkovania na 40 mg Kromeyi každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Niektorí pacienti, ktorí neodpovedali na liečbu do 4 týždňa, môžu mať prínos z udržiavacej liečby pokračujúcej až do 12. týždňa. Pokračovanie liečby sa má znova starostlivo zvážiť u pacienta, ktorý v priebehu tohto obdobia na liečbu neodpovedal.

Kromeya môže byť k dispozícii aj v iných formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Ulcerózna kolitída

Odporúčaná úvodná dávka Kromeyi u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou ulceróznou kolitídou je 160 mg v týždni 0 (podaná ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní) a 80 mg v týždni 2 (podaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň). Po úvodnej liečbe je odporúčaná dávka 40 mg každý druhý týždeň subkutánnou injekciou.

Počas udržiavacej liečby je možné znižovať dávky kortikosteroidov v súlade s miestnymi odporúčaniami pre klinickú prax.

Niektorí pacienti, u ktorých došlo k poklesu odpovede na dávku Kromeyi 40 mg každý druhý týždeň, môžu mať prínos zo zvýšenia dávkovania na 40 mg Kromeyi každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Dostupné údaje naznačujú, že klinická odpoveď sa obvykle dosiahne v priebehu 2 – 8 týždňov liečby. V liečbe Kromeyou sa neodporúča pokračovať u pacientov, u ktorých došlo počas tohto obdobia k zlyhaniu odpovede na liečbu.

Kromeya môže byť k dispozícii aj v iných formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Uveitída

Odporúčané dávkovanie Kromeyi u dospelých pacientov s uveitídou je úvodná dávka 80 mg, potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky. Skúsenosti so začatím liečby samotným adalimumabom sú obmedzené. Liečbu Kromeyou možno začať v kombinácii s kortikosteroidmi a/alebo s inými nebiologickými imunomodulačnými liekmi. Dávku súbežne podávaných kortikosteroidov možno začať znižovať v súlade s klinickou praxou po uplynutí dvoch týždňov od začatia liečby Kromeyou.

Odporúča sa každý rok vyhodnocovať prínos a riziko pokračujúcej dlhodobej liečby (pozri časť 5.1).

Kromeya môže byť k dispozícii aj v iných formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Zvláštne skupiny pacientov

Starší ľudia

Nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek a/alebo pečene

Adalimumab sa neskúmal u tejto populácii pacientov. Nemôžu sa urobiť žiadne odporúčania pre dávkovanie.

Pediatrická populácia

Juvenilná idiopatická artritída

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída vo veku od 2 rokov

Odporúčaná dávka Kromeyi u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou vo veku od 2 rokov je založená na telesnej hmotnosti (tabuľka 1). Kromeya sa podáva každý druhý týždeň vo forme subkutánnej injekcie.

Tabuľka 1. Dávkovanie Kromeyi u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou

Hmotnosť pacienta	Dávkovací režim
10 kg až < 30 kg	20 mg každý druhý týždeň
≥ 30 kg	40 mg každý druhý týždeň

Dostupné údaje naznačujú, že klinická odpoveď sa zvyčajne dosiahne v priebehu 12 týždňov liečby. Ak pacient v tomto období neodpovedá na liečbu, má sa pokračovanie v liečbe starostlivo zvážiť.

Neexistuje žiadne relevantné použitie adalimumabu u pacientov mladších ako 2 roky pre túto indikáciu.

Kromeya môže byť k dispozícii aj v iných formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Artritída spojená s entezitídou

Odporúčaná dávka Kromeyi u pacientov s artritídou spojenou s entezitídou vo veku od 6 rokov je založená na telesnej hmotnosti (tabuľka 2). Kromeya sa podáva každý druhý týždeň vo forme subkutánnej injekcie.

Tabuľka 2. Dávkovanie Kromeyi u pacientov s artritídou spojenou s entezitídou

Hmotnosť pacienta	Dávkovací režim
15 kg až < 30 kg	20 mg každý druhý týždeň
≥ 30 kg	40 mg každý druhý týždeň

Adalimumab sa neskúmal u pacientov s artritídou spojenou s entezitídou vo veku menej ako 6 rokov.

Kromeya môže byť k dispozícii aj v iných formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

Odporúčaná dávka Kromeyi u pacientov s ložiskovou psoriázou vo veku od 4 do 17 rokov je založená na telesnej hmotnosti (tabuľka 3). Kromeya sa podáva vo forme subkutánnej injekcie.

Tabuľka 3. Dávkovanie Kromeyi u pediatrických pacientov s ložiskovou psoriázou

Hmotnosť pacienta	Dávkovací režim
15 kg až < 30 kg	Úvodná dávka 20 mg, potom nasleduje 20 mg každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky
≥ 30 kg	Úvodná dávka 40 mg, potom nasleduje 40 mg každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky

Pokračovanie liečby po 16 týždňoch sa má starostlivo zvážiť u pacienta, ktorý v tomto časovom intervale na liečbu neodpovedal.

Ak je indikovaná opätovná liečba Kromeyou, je potrebné dodržiavať vyššie uvedené pokyny týkajúce sa dávkovania a dĺžky liečby.

Bezpečnosť adalimumabu u pediatrických pacientov s ložiskovou psoriázou bola hodnotená v priemere počas 13 mesiacov.

Neexistuje žiadne relevantné použitie adalimumabu u detí mladších ako 4 roky pre túto indikáciu.

Kromeya môže byť k dispozícii aj v iných formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

Odporúčaná dávka Kromeyi u pacientov s Crohnovou chorobou vo veku od 6 do 17 rokov je založená na telesnej hmotnosti (tabuľka 4). Kromeya sa podáva vo forme subkutánnej injekcie.

Tabuľka 4. Dávkovanie Kromeyi u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou

Hmotnosť pacienta	Úvodná dávka	Udržiavacia dávka začínajúca týždňom 4
< 40 kg	40 mg v týždni 0 a 20 mg v týždni 2 V prípade, že je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu s vedomím možnosti vyššieho rizika nežiaducich udalostí pri vyššej úvodnej dávke, môžu byť použité nasledujúce dávky: 80 mg v týždni 0 a 40 mg v týždni 2	20 mg každý druhý týždeň
≥ 40 kg	80 mg v týždni 0 a 40 mg v týždni 2 V prípade, že je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu s vedomím možnosti vyššieho rizika nežiaducich udalostí pri vyššej úvodnej dávke, môžu byť použité nasledujúce dávky: 160 mg v týždni 0 a 80 mg v týždni 2	40 mg každý druhý týždeň

Pacienti s nedostatočnou odpoveďou môžu mať úžitok zo zvýšenia dávkovania:

- < 40 kg: 20 mg každý týždeň
- ≥ 40 kg: 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň

U pacientov, ktorí neodpovedali na liečbu do 12. týždňa, sa má starostlivo zvážiť pokračovanie v liečbe.

Neexistuje žiadne relevantné použitie adalimumabu u detí mladších ako 6 rokov pre túto indikáciu.

Kromeya môže byť k dispozícii aj v iných formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Uveitída u pediatrických pacientov

Odporúčaná dávka Kromeyi u pediatrických pacientov s uveitídou vo veku od 2 rokov je založená na telesnej hmotnosti (tabuľka 5). Kromeya sa podáva vo forme subkutánnej injekcie.

V prípade uveitídy u pediatrických pacientov nie sú žiadne skúsenosti s liečbou adalimumabu bez súbežnej liečby metotrexátom.

Tabuľka 5. Dávkovanie Kromeyi u pediatrických pacientov s uveitídou

Hmotnosť pacienta	Dávkovací režim
< 30 kg	20 mg každý druhý týždeň v kombinácii s metotrexátom
≥ 30 kg	40 mg každý druhý týždeň v kombinácii s metotrexátom

Keď sa liečba Kromeyou začína, je možné podať úvodnú dávku 40 mg u pacientov < 30 kg alebo 80 mg u pacientov ≥ 30 kg jeden týždeň pred začiatkom udržiavacej liečby. Nie sú dostupné žiadne klinické údaje o použití úvodnej dávky adalimumabu u detí < 6 rokov (pozri časť 5.2).

V tejto indikácii nie je relevantné použitie Kromeyi u detí mladších ako 2 roky.

Odporúča sa každý rok vyhodnocovať prínos a riziko pokračujúcej dlhodobej liečby (pozri časť 5.1).

Kromeya môže byť k dispozícii aj v iných formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu u detí vo veku 4 – 17 rokov sa ešte nestanovila. Nie sú dostupné žiadne údaje. Neexistuje žiadne relevantné použitie adalimumabu u detí mladších ako 4 roky pre túto indikáciu.

Psoriatická artritída a axiálna spondylartritída vrátane ankylozujúcej spondylitídy

Neexistuje žiadne relevantné použitie adalimumabu u pediatrickej populácii pre indikácie ankylozujúca spondylitída a psoriatická artritída.

Spôsob podávania

Kromeya sa podáva subkutánnou injekciou. Úplný návod na použitie je uvedený v písomnej informácii pre používateľa.

Kromeya je k dispozícii aj v iných formách.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Aktívna tuberkulóza alebo iné závažné infekcie, ako je sepsa a oportúnne infekcie (pozri časť 4.4).

Stredne ťažké až ťažké srdcové zlyhanie (trieda III/IV podľa NYHA) (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Za účelom zlepšenia sledovateľnosti biologických liekov je potrebné presne zaznamenať názov a číslo šarže podávaného lieku.

Infekcie

Pacienti používajúci antagonisty TNF sú náchylnejší na vznik závažných infekcií. Porucha funkcie pľúc môže zvýšiť riziko vzniku infekcií. Pacienti musia byť preto dôkladne sledovaní z hľadiska výskytu infekcií vrátane tuberkulózy, a to pred, počas a po ukončení liečby Kromeyou. Vzhľadom na to, že vylučovanie adalimumabu môže trvať až štyri mesiace, sledovanie má pokračovať počas celého tohto obdobia.

Liečba Kromeyou sa nemá začať u pacientov s aktívnymi infekciami, vrátane chronických alebo lokalizovaných infekcií, až kým nie sú tieto infekcie zvládnuté. U pacientov, ktorí boli exponovaní tuberkulóze a u pacientov, ktorí cestovali do oblastí s vysokým rizikom tuberkulózy alebo endemických mykóz, ako sú histoplazmóza, kokcidioidomykóza alebo blastomykóza je potrebné pred začiatkom liečby zvážiť riziko a prínos liečby Kromeyou (pozri *Iné oportúnne infekcie*).

Pacienti, u ktorých sa počas liečby Kromeyou objaví nová infekcia, majú byť dôkladne sledovaní a podstúpiť kompletne diagnostické vyšetrenie. Ak sa u pacienta rozvinie nová závažná infekcia alebo sepsa, má sa začať vhodná antimikrobiálna alebo antimykotická liečba a podávanie Kromeyi sa má prerušiť dovtedy, kým sa infekcia nezvládne. Lekári majú byť opatrní pri zvažovaní použitia Kromeyi u pacientov s anamnézou rekurentnej infekcie alebo za podmienok, ktoré predisponujú k vzniku infekcie, vrátane použitia súčasnej imunosupresívnej liečby.

Ťažké infekcie

Ťažké infekcie, vrátane sepsy, spôsobené bakteriálnymi, mykobakteriálnymi, invazívnymi mykotickými, parazitárnymi, vírusovými alebo ďalšími oportúnnymi infekciami ako sú listerióza, legionelóza a pneumocystóza boli hlásené u pacientov liečených adalimumabom.

Ďalšie ťažké infekcie zaznamenané v klinických skúšaníach zahŕňajú zápal pľúc, pyelonefritídu, septickú artritídu a septikémiu. V súvislosti s infekciami boli hlásené prípady hospitalizácie alebo úmrtia.

Tuberkulóza

Tuberkulóza, vrátane reaktivácie a nového nástupu tuberkulózy, bola hlásená u pacientov liečených adalimumabom. Hlásenia zahŕňali prípady pľúcnej a mimopľúcnej (t.j. diseminovanej) tuberkulózy.

Pred začatím liečby Kromeyou musia byť všetci pacienti vyšetrení na aktívnu aj neaktívnu („latentnú“) tuberkulóznou infekciu. Toto vyšetrenie má obsahovať podrobné lekárske posúdenie anamnézy pacienta, zamerané na výskyt tuberkulózy alebo na možný predchádzajúci kontakt s osobami s aktívnou tuberkulózou a na predchádzajúcu a/alebo súčasnú imunosupresívnu liečbu. U všetkých pacientov sa majú urobiť príslušné skríningové vyšetrenia (t.j. kožný tuberkulínový test a röntgen hrudníka (môžu sa použiť lokálne odporúčania). Odporúča sa, aby sa do informačnej kartačky pre pacienta zaznamenalo vykonanie týchto testov a ich výsledky. Predpisujúcim lekárom je potrebné pripomenúť riziko falošne negatívnych výsledkov kožného tuberkulínového testu, zvlášť u ťažko chorých alebo imunokompromitovaných pacientov.

Liečba Kromeyou sa nesmie začať u pacientov s diagnostikovanou aktívnou tuberkulózou (pozri časť 4.3).

Vo všetkých nižšie opísaných situáciách sa má veľmi starostlivo zvážiť pomer prínosu a rizika liečby.

Ak je podozrenie na latentnú tuberkulózu, má sa konzultovať s lekárom so skúsenosťami v liečbe tuberkulózy.

V prípade diagnózy latentnej tuberkulózy sa musí ešte pred začatím liečby Kromeyou začať vhodná antituberkulózná preventívna liečba v súlade s lokálnymi odporúčaniami.

Použitie antituberkulózneho liečby pre začatím podávania Kromeyi sa má zvážiť aj u pacientov, ktorí majú viaceré alebo významné rizikové faktory pre tuberkulózu aj napriek tomu, že majú negatívny test na tuberkulózu, a u pacientov s latentnou alebo aktívnou tuberkulózou v anamnéze, u ktorých nie je možné overiť adekvátny priebeh liečby.

Napriek preventívnej antituberkulózneho liečbe sa u pacientov liečených adalimumabom vyskytli prípady reaktívacie tuberkulózy. U niektorých pacientov, ktorí boli úspešne liečení na aktívnu tuberkulózu, sa počas liečby adalimumabom znova rozvinula tuberkulóza.

Pacientov je potrebné poučiť o tom, aby vyhľadali lekára, ak sa počas liečby Kromeyou alebo po jej ukončení objavia prejavy/príznaky, ktoré poukazujú na tuberkulózu (napr. pretrvávajúci kašeľ, chradnutie/úbytok telesnej hmotnosti, mierna horúčka, ochabnutosť).

Iné oportúnne infekcie

U pacientov dostávajúcich adalimumab sa pozoroval výskyt oportúnnych infekcií, vrátane invazívnych mykotických infekcií. Tieto infekcie neboli presne identifikované u pacientov používajúcich antagonisty TNF, čo malo za následok oneskorenie vhodnej liečby, niekedy až s fatálnym dôsledkom.

U pacientov, u ktorých sa rozvinú prejavy a príznaky ako horúčka, nevoľnosť, chudnutie, potenie, kašeľ, dýchavičnosť a/alebo pľúcne infiltráty alebo iné závažné systémové ochorenia so súčasným šokom alebo bez neho, sa má myslieť na invazívnu mykotickú infekciu a podávanie Kromeyi sa má okamžite prerušiť. Diagnostika a podávanie empirickej antimykotickej liečby týmto pacientom sa má konzultovať s lekárom, špecializujúcim sa na starostlivosť o pacientov s invazívnymi mykotickými infekciami.

Reaktívacia hepatitídy B

U pacientov dostávajúcich antagonisty TNF, vrátane adalimumabu, ktorí sú chronickí nosiči vírusu hepatitídy B (HBV; t.j. majú pozitívny povrchový antigén), sa vyskytla reaktívacia hepatitídy B. Niektoré prípady sa skončili smrteľne. Pred začiatkom liečby Kromeyou by pacienti mali byť vyšetrení na prítomnosť infekcie HBV. U pacientov s pozitívnym testom na hepatitídu B sa odporúča konzultácia s odborníkom na liečbu hepatitídy B.

U nosičov HBV, u ktorých je potrebná liečba Kromeyou, sa majú podrobne sledovať prejavy a príznaky aktívnej infekcie HBV počas liečby a počas niekoľkých mesiacov po ukončení liečby. K dispozícii nie sú dostatočné údaje od pacientov, ktorí sú nosičmi HBV, liečených antivirotikami spolu s antagonistami TNF na zabránenie reaktívacie HBV. U pacientov s reaktíviou HBV sa má ukončiť podávanie Kromeyi a má sa začať účinná antivírusová liečba s primeranou podpornou liečbou.

Neurologické príhody

Podávanie antagonistov TNF, vrátane adalimumabu, bolo v zriedkavých prípadoch spojené s novým objavením sa alebo exacerbáciou klinických príznakov a/alebo rádiografickým nálezom demyelinizačného ochorenia centrálneho nervového systému, vrátane sklerózy multiplex a optickej neuritídy a periférneho demyelinizačného ochorenia, vrátane Guillain-Barrého syndrómu. Predpisujúci lekári majú opatrne postupovať pri zvažovaní použitia Kromeyi u pacientov s už existujúcimi alebo novovzniknutými demyelinizačnými poruchami centrálneho alebo periférneho nervového systému. Ak

sa vyskytne niektorá z uvedených porúch, má sa uvažovať o ukončení liečby Kromeyou. Existuje známe spojenie medzi intermediárnou uveitídou a centrálnymi demyelinizačnými poruchami. U pacientov s neinfekčnou intermediárnou uveitídou sa má pred začatím liečby Kromeyou a pravidelne počas nej vykonávať neurologické vyšetrenie na posúdenie existujúcich alebo rozvíjajúcich sa centrálnych demyelinizačných porúch.

Alergické reakcie

Závažné alergické reakcie v súvislosti s adalimumabom boli počas klinických štúdií zriedkavé. V klinických štúdiách s adalimumabom sa menej často vyskytli nezávažné alergické reakcie. Boli prijaté hlásenia o závažných alergických reakciách vrátane anafylaxie po podaní adalimumabu. Ak sa vyskytne anafylaktická reakcia alebo iná závažná alergická reakcia, treba okamžite prerušiť liečbu Kromeyou a začať príslušnú liečbu.

Imunosupresia

V štúdiu u 64 pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli liečení adalimumabom, nebolo dokázané potlačenie oneskoreného typu precitlivenosti, zníženie hladín imunoglobulínov alebo zmena v počte efektorových T-, B-, -NK buniek, monocytov/makrofágov a neutrofilov.

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

V kontrolovaných častiach klinických skúšaní s antagonistami TNF bolo medzi pacientmi používajúcimi antagonisty TNF pozorovaných viac prípadov malignít, vrátane lymfómov v porovnaní s kontrolnou skupinou. Napriek tomu bol tento výskyt zriedkavý. V postmarketingových skúšaniach boli hlásené prípady leukémie u pacientov liečených antagonistami TNF. Existuje zvýšené riziko vzniku lymfómu a leukémie u pacientov s reumatoidnou artritídou s dlhodobým, vysoko aktívnym zápalovým ochorením, ktoré komplikuje odhad rizika. Podľa súčasných poznatkov nemôže byť eventuality riziko vzniku lymfómov, leukémií a iných malignít u pacientov liečených antagonistami TNF vylúčené.

Malignity, vrátane fatálnych, boli hlásené v skupine detí, dospievajúcich a mladých dospelých (do 22 rokov) liečených v rámci postmarketingového skúšania antagonistami TNF (začiatok liečby vo veku ≤ 18 rokov), vrátane adalimumabu. Približne v polovici prípadov sa jednalo o lymfómy. Ďalšie prípady zahŕňali rôzne iné malignity, vrátane zriedkavých malignít, zvyčajne spojených s imunosupresiou. Nie je možné vylúčiť riziko vzniku malignít u detí a dospievajúcich liečených antagonistami TNF.

U pacientov liečených adalimumabom boli v postmarketingovej praxi zaznamenané zriedkavé prípady hepatosplenického T-lymfómu. Tento zriedkavý typ T-lymfómu má veľmi agresívny priebeh a je zvyčajne smrteľný. Niektoré z týchto hepatosplenických T-lymfómov sa pri liečbe adalimumabom vyskytli u mladých dospelých pacientov liečených pri zápalovom ochorení čreva súčasne azatioprinom alebo 6-merkaptopurinom. Je potrebné starostlivo zvážiť možné riziko kombinovanej liečby azatioprinom alebo 6-merkaptopurinom a adalimumabom. Riziko vzniku hepatosplenického T-lymfómu u pacientov liečených Kromeyou nie je možné vylúčiť (pozri časť 4.8).

Neboli vykonané žiadne štúdie, zahŕňujúce pacientov s malignitou v anamnéze alebo pacientov, u ktorých sa pokračovalo v liečbe s adalimumabom po rozvinutí malignity. Preto sa má pri zvažovaní liečby Kromeyou u týchto pacientov postupovať s mimoriadnou opatrnosťou (pozri časť 4.8).

Všetci pacienti, a najmä pacienti s anamnézou extenzívnej imunosupresívnej liečby alebo pacienti so psoriázou s liečbou PUVA v anamnéze, sa majú vyšetriť na prítomnosť nemelanómovej kožnej rakoviny pred a počas liečby Kromeyou. U pacientov liečených antagonistami TNF, vrátane adalimumabu, bol hlásený aj melanóm a karcinóm z Merkelových buniek (pozri časť 4.8).

Vo výskumnom klinickom skúšaní hodnotiacom používanie iného antagonistu TNF, infliximabu, sa hlásilo u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP)

viac malignít, predovšetkým v pľúcach alebo hlave a hrdle, u pacientov liečených infliximabom v porovnaní s pacientmi v kontrolnej skupine. U všetkých pacientov sa v anamnéze uvádzalo silné fajčenie. Preto je potrebná obozretnosť pri používaní akéhokoľvek antagonistu TNF u pacientov s CHOCHP, ako aj u pacientov so zvýšeným rizikom malignity kvôli silnému fajčeniu.

Podľa súčasných údajov nie je známe, či liečba adalimumabom ovplyvňuje riziko vzniku dysplázie alebo kolorektálneho karcinómu. Všetci pacienti s ulceróznou kolitídou, u ktorých existuje riziko vzniku dysplázie alebo kolorektálneho karcinómu (napr. pacienti s dlhotrvajúcou ulceróznou kolitídou alebo primárnou sklerotizujúcou cholangitídou), u ktorých sa v minulosti vyskytla dysplázia alebo kolorektálny karcinóm, by mali byť vyšetrení na možný rozvoj dysplázie alebo kolorektálneho karcinómu ešte pred začatím liečby a ďalej v pravidelných intervaloch v jej priebehu. Toto vyšetrenie má, v súlade s miestnymi požiadavkami, zahŕňať kolonoskopiu a biopsiu.

Hematologické reakcie

S antagonistami TNF sa zriedkavo hlásila pancytopenia vrátane aplastickej anémie. Pri podávaní adalimumabu boli hlásené nežiaduce účinky hematologického systému vrátane liečebne signifikantnej cytopenie (napr. trombocytopenia, leukopénia). Všetci pacienti používajúci Kromeyu musia byť upozornení na nutnosť ihneď vyhľadať lekársku pomoc, ak spozorujú prejavy a príznaky naznačujúce krvnú dyskráziu (napr. pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť). U pacientov s potvrdenými signifikantnými hematologickými abnormalitami sa má zvážiť ukončenie liečby Kromeyou.

Očkovanie

Podobné protilátkové odpovede po očkovaní štandardnou 23-zložkovou pneumokokovou vakcínou a trojzložkovou chrípkovou vakcínou sa pozorovali v štúdiu u 226 dospelých jedincov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli liečení adalimumabom alebo placebo. Nie sú dostupné žiadne údaje o sekundárnom prenose infekcie živými vakcínami u pacientov liečených adalimumabom.

Odporúča sa, aby sa, pokiaľ sa dá, aktualizovali všetky imunizácie pediatrických pacientov v súlade so súčasnými smernicami pre imunizáciu ešte pred začatím liečby adalimumabom.

Pacientov, dostávajúcich adalimumab, je možné súčasne očkovať, s výnimkou živých vakcín. Podávanie živých vakcín (napr. BCG vakcína) dojčatám, ktoré boli *in utero* vystavené účinku adalimumabu sa neodporúča počas 5 mesiacov po poslednej injekcii adalimumabu, podanej matke počas gravidity.

Kongestívne srdcové zlyhanie

V klinickej štúdiu s ďalším antagonistom TNF sa pozorovalo zhoršenie kongestívneho srdcového zlyhania a zvýšenie úmrtnosti na srdcové zlyhanie. U pacientov dostávajúcich adalimumab boli hlásené tiež prípady zhoršenia kongestívneho srdcového zlyhania. U pacientov s miernym srdcovým zlyhaním (trieda I/II podľa NYHA) sa má Kromeya použiť s opatrnosťou. Kromeya je kontraindikovaná pri stredne ťažkom alebo ťažkom srdcovom zlyhaní (pozri časť 4.3). U pacientov, u ktorých sa rozvinuli nové alebo sa zhoršili príznaky kongestívneho srdcového zlyhania, sa musí liečba Kromeyou prerušiť.

Autoimunitné procesy

Liečba Kromeyou môže viesť k tvorbe autoimunitných protilátok. Účinok dlhodobej liečby s adalimumabom na rozvoj autoimunitných ochorení nie je známy. Ak sa u pacienta po liečbe Kromeyou rozvinú príznaky naznačujúce syndróm podobný lupusu a má pozitívne protilátky proti dvojreťazcovej DNA, nemá sa Kromeya ďalej podávať (pozri časť 4.8).

Súbežné podávanie biologických DMARDs alebo antagonistov TNF

V klinických štúdiách sa pri súčasnom použití anakinry a etanerceptu, antagonistu TNF, vyskytli závažné infekcie bez dosiahnutia ďalšieho klinického prínosu v porovnaní so samotným etanerceptom. Vzhľadom na povahu nežiaducich účinkov pozorovaných pri kombinovanej terapii etanerceptom a anakinrou sa podobné toxicity môžu vyskytnúť aj pri kombinácii anakinry a iného antagonistu TNF. Preto sa neodporúča kombinácia adalimumabu a anakinry. (Pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie adalimumabu a iných biologických DMARDs (napr. anakinra a abatacept) alebo iných antagonistov TNF sa neodporúča na základe možného zvýšeného rizika infekcií, vrátane vážnych infekcií a iných potenciálnych farmakologických interakcií. (Pozri časť 4.5).

Chirurgické zákroky

Je k dispozícii len limitované množstvo údajov o bezpečnosti pri chirurgických zákrokoch u pacientov liečených adalimumabom. Ak je naplánovaný chirurgický zákrok, treba vziať do úvahy dlhý biologický polčas adalimumabu. Pacient, ktorý dostáva Kromeyu a vyžaduje chirurgický zákrok, sa musí kvôli infekciám dôkladne monitorovať a prípadne sa majú vykonať vhodné opatrenia. U pacientov dostávajúcich adalimumab a podstupujúcich artroplastiku je k dispozícii minimálne množstvo údajov o bezpečnosti.

Obštrukcia tenkého čreva

Zlyhanie odpovede pri liečbe Crohnovej choroby môže naznačovať výskyt fixovanej fibrotickej striktúry, ktorá môže vyžadovať chirurgickú liečbu. Údaje, ktoré sú k dispozícii, naznačujú, že adalimumab nezhoršuje alebo nespôsobuje striktúry.

Starší ľudia

Frekvencia výskytu závažných infekcií v skupine pacientov starších ako 65 rokov (3,7 %), ktorí boli liečení adalimumabom bola vyššia ako u pacientov mladších ako 65 rokov (1,5 %). Niektoré z nich sa skončili fatálne. Pri liečbe starších pacientov je treba venovať osobitnú pozornosť riziku vzniku infekcií.

Pediatrická populácia

Pozri vyššie časť „Očkovanie“.

Pomocné látky so známymi účinkami

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej 0,8 ml dávke, t. j. prakticky neobsahuje sodík.

4.5 Liekové a iné interakcie

Adalimumab sa skúmal u pacientov s reumatoidnou artritídou, polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou a psoriatickou artritídou, liečených adalimumabom v monoterapii a v kombinácii s metotrexátom. Pri podávaní adalimumabu spolu s metotrexátom bola tvorba protilátok nižšia v porovnaní s monoterapiou. Podávanie adalimumabu bez metotrexátu viedlo k zvýšenej tvorbe protilátok, zvýšenému klírensu a zníženej účinnosti adalimumabu (pozri časť 5.1).

Kombinácia Kromeyi a anakinry sa neodporúča (pozri časť 4.4 „Súbežné podávanie biologických DMARDs alebo antagonistov TNF“).

Kombinácia Kromeyi a abataceptu sa neodporúča (pozri časť 4.4 „Súbežné podávanie biologických DMARDs alebo antagonistov TNF“).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku majú zvážiť používanie primeranej antikoncepcie, aby sa predišlo gravidite, a pokračovať v jej používaní aspoň päť mesiacov po poslednom podaní Kromeyi.

Gravidita

Veľké množstvo (približne 2100) prospektívne zozbieraných údajov z gravidít vystavených adalimumabu, ktoré viedli k živému pôrodu so známymi výsledkami, vrátane viac ako 1500 pacientok vystavených počas prvého trimestra, nepoukazuje na zvýšenie miery malformácie u novorodencov.

Do prospektívneho kohortového registra bolo zaradených 257 žien s reumatoidnou artritídou (RA) alebo Crohnovou chorobou (CD) liečených adalimumabom aspoň počas prvého trimestra a 120 žien s RA alebo CD neliečených adalimumabom. Primárnym koncovým ukazovateľom bola prevalencia závažných vrodených chýb. Miera gravidít, ktoré sa skončili najmenej jedným živonarodeným dieťaťom so závažnou vrodenou chybou, bola 6/69 (8,7 %) u žien liečených adalimumabom s RA a 5/74 (6,8 %) u neliečených žien s RA (neupravený OR 1,31, 95 % CI 0,38 – 4,52) a 16/152 (10,5 %) u žien liečených adalimumabom s CD a 3/32 (9,4 %) u neliečených žien s CD (neupravený OR 1,14, 95 % CI 0,31 – 4,16). Upravený OR (vzhľadom na východiskové rozdiely) bol 1,10 (95 % CI 0,45 – 2,73) u pacientov s RA a CD spolu. Medzi ženami liečenými a neliečenými adalimumabom neboli žiadne výrazné rozdiely v sekundárnych koncových ukazovateľoch zahŕňajúcich spontánne potraty, menšie vrodené chyby, predčasné pôrody, veľkosť dieťaťa pri pôrode a vážne alebo oportúnne infekcie a neboli hlásené žiadne mŕtvonarodené deti alebo malignity. Interpretácia údajov môže byť ovplyvnená metodologickými obmedzeniami štúdie vrátane malej veľkosti vzorky a nerandomizovaného charakteru štúdie.

V štúdiách vývojovej toxicity, uskutočnených na opiciach, neboli zistené náznaky toxicity u matky, embryotoxicity alebo teratogenity. Predklinické údaje o účinku adalimumabu na postnatálnu toxicitu nie sú dostupné (pozri časť 5.3).

Adalimumab, podávaný v gravidite, môže vzhľadom na inhibíciu TNF α ovplyvniť normálne imunitné odpovede novorodenca. Adalimumab sa má používať počas tehotenstva, iba ak je to jednoznačne potrebné.

Adalimumab môže prechádzať placentou do séra detí, narodených ženám, ktoré boli počas gravidity liečené adalimumabom. Následkom toho môžu mať tieto deti zvýšené riziko vzniku infekcie. Podávanie živých vakcín (napr. BCG vakcína) dojčatám, ktoré boli *in utero* vystavené účinku adalimumabu sa neodporúča počas 5 mesiacov po poslednej injekcii adalimumabu, podanej matke počas gravidity.

Dojčenie

Obmedzené informácie z publikovanej literatúry naznačujú, že adalimumab sa vylučuje do materského mlieka vo veľmi nízkych koncentráciách, adalimumab prítomný v materskom mlieku je v koncentráciách 0,1 % až 1 % zo sérovej hladiny matky. Perorálne podávané proteíny imunoglobulínuG prechádzajú proteolýzou v čreve a majú zlú biologickú dostupnosť. Nepredpokladajú sa žiadne účinky na dojčených novorodencov/dojčatá. Z toho vyplýva, že Kromeya sa môže používať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú dostupné údaje o vplyve adalimumabu na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Kromeya môže mať mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní Kromeyi sa môže vyskytnúť závrat a porucha zraku (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Klinické štúdie u pacientov s hidradenitis suppurativa v tejto časti sú zahrnuté iba pre účely verejného zdravia. Avšak, Kromeya nie je určená a nie je ani schválená na liečbu hidradenitis suppurativa.

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Adalimumab sa skúmal u 9506 pacientov v kľúčových kontrolovaných a otvorených štúdiách počas 60 mesiacov alebo dlhšie. Tieto štúdie zahŕňali pacientov s krátkodobou a dlhodobou reumatoidnou artritídou, juvenilnou idiopatickou artritídou (polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou a artritídou spojenou s entezitídou), ako aj s axiálnou spondylartritídou (ankylozujúcou spondylitídou a axiálnou spondylartritídou bez rádiologického dôkazu AS), psoriatickou artritídou, Crohnovou chorobou, ulceróznou kolitídou, pacientov so psoriázou, s hidradenitis suppurativa a uveitídou. Kľúčové kontrolované štúdie zahŕňali 6089 pacientov dostávajúcich adalimumab a 3801 pacientov dostávajúcich placebo alebo účinný komparátor počas kontrolovanej fázy.

Podiel pacientov, ktorí prerušili liečbu v dôsledku vedľajších účinkov počas dvojitozaslepených, kontrolovaných častí kľúčových štúdií bol 5,9 % u pacientov liečených adalimumabom a 5,4 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami sú infekcie (napr. zápal nosohltana, infekcia horných dýchacích ciest a zápal prínosových dutín), reakcie v mieste vpichu injekcie (erytém, svrbenie, krvácanie, bolesť alebo opuch), bolesť hlavy a muskuloskeletálna bolesť.

U adalimumabu boli hlásené závažné nežiaduce reakcie. Antagonisty TNF, ako je adalimumab, pôsobia na imunitný systém a ich používanie môže ovplyvniť obranyschopnosť organizmu voči infekciám a nádorovým ochoreniam.

Pri použití adalimumabu boli tiež hlásené fatálne a život ohrozujúce infekcie (vrátane sepsy, oportúnnych infekcií a TBC), reaktívacia HBV a rôzne malignity (vrátane leukémie, lymfómu a HSTCL).

Boli hlásené aj závažné hematologické, neurologické a autoimunitné reakcie. Patria k nim zriedkavé hlásenia pancytopenie, aplastickej anémie, centrálna a periférna prípad demyelinizácie a hlásenia lupusu, lupusu podobných stavov a Stevensovho-Johnsonovho syndrómu.

Pediatrická populácia

Vo všeobecnosti boli nežiaduce účinky u pediatrických pacientov podobné vo frekvencii a type tým, ktoré boli pozorované u dospelých pacientov.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúci zoznam nežiaducich účinkov je založený na výsledkoch z klinických skúšaní a postmarketingových skúsenostiach a je zoradený podľa triedy orgánových systémov a frekvencie v tabuľke 6: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$) a neznáme (nedajú sa odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Uvedená je najvyššia frekvencia pozorovaná pri rôznych indikáciách. V stĺpci „trieda orgánových systémov“ je vyznačená hviezdička (*), ak sa ďalšie informácie vyskytujú aj na inom mieste v častiach 4.3, 4.4 a 4.8.

Tabuľka 6
Nežiaduce účinky

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Infekcie a nákazy*	Veľmi časté	Infekcie dýchacej sústavy (vrátane infekcií dolných a horných dýchacích ciest, pneumónie, sinusitídy, faryngitídy, nazofaryngitídy a pneumónie spôsobenej vírusom herpesu)
	Časté	Systémové infekcie (vrátane sepsy, kandidózy a chrípky), črevné infekcie (vrátane vírusovej gastroenteritídy), infekcie kože a mäkkých tkanív (vrátane paronychie, celulitídy, impetiga, nekrotizujúcej fasciitídy a herpes zoster), infekcie ucha, infekcie ústnej dutiny (vrátane herpes simplex, orálneho herpesu a infekcií zubov), infekcie reprodukčného systému (vrátane vulvovaginálnej mykotickej infekcie), infekcie močovej sústavy (vrátane pyelonefritídy), hubové infekcie, infekcie kĺbov
	Menej časté	Neurologické infekcie (vrátane vírusovej meningitídy), oportúnne infekcie a tuberkulóza (vrátane kokcidioidomykózy, histoplazmózy a systémovej infekcie <i>Mycobacterium avium</i>), bakteriálne infekcie, infekcie oka, divertikulitída ¹
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)*	Časté	Karcinóm kože okrem melanómu (vrátane bazocelulárneho karcinómu a skvamocelulárneho karcinómu), benígne novotvary
	Menej časté	Lymfóm**, solidne orgánové tumory (vrátane karcinómu prsníka, pľúc a štítnej žľazy), melanóm**
	Zriedkavé	Leukémia ¹
	Neznáme	Hepatosplenický T-bunkový lymfóm ¹ , karcinóm z Merkelových buniek (neuroendokrinný karcinóm kože) ¹
Poruchy krvi a lymfatického systému*	Veľmi časté	Leukopénia (vrátane neutropénie a agranulocytózy), anémia
	Časté	Leukocytóza,

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
		trombocytopénia
	Menej časté	Idiopatická trombocytopenická purpura
	Zriedkavé	Pancytopenia
Poruchy imunitného systému*	Časté	Hypersenzitivita, alergie (vrátane sezónnej alergie)
	Menej časté	Sarkoidóza ¹ , vaskulitída
	Zriedkavé	Anafylaxia ¹
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Zvýšenie hladiny lipidov
	Časté	hypokaliémia, hyperurikémia, abnormálne hladiny natria v krvi, hypokalcémia, hyperglykémia, hypofosfatémia, dehydratácia
Psychické poruchy	Časté	Poruchy nálady (vrátane depresie), úzkosť, nespavosť
Poruchy nervového systému*	Veľmi časté	Bolesť hlavy
	Časté	Parestézie (vrátane hypestézie), migréna, kompresia nervového koreňa
	Menej časté	Cerebrovaskulárna príhoda ¹ , tremor, neuropatia
	Zriedkavé	Sclerosis multiplex, demyelinizačné ochorenie (napr. optická neuritída, Guillain-Barrého syndróm) ¹
Poruchy oka	Časté	Poruchy videnia, zápal spojiviek, blefaritída, opuch oka
	Menej časté	Dvojité videnie
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Závraty
	Menej časté	Strata sluchu, tinnitus

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy srdca a srdcovej činnosti*	Časté	Tachykardia
	Menej časté	Infarkt myokardu ¹ , arytmia, kongestívne srdcové zlyhanie
	Zriedkavé	Zastavenie srdca
Poruchy ciev	Časté	Hypertenzia, návaly horúčavy, hematóm
	Menej časté	Aneuryzma aorty, vaskulárna arteriálna oklúzia, tromboflebitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína*	Časté	Astma, dyspnoe, kašeľ
	Menej časté	Pľúcna embólia ¹ , intersticiálna pľúcna choroba, chronická obštrukčná choroba pľúc, pneumonitída, pleurálny výpotok ¹
	Zriedkavé	Pľúcna fibróza ¹
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Bolesť brucha, nauzea a vracanie
	Časté	Gastrointestinálna hemorágia, dyspepsia, gastroezofageálna refluxná choroba, Sjögrenov syndróm
	Menej časté	Pankreatitída, dysfágia, opuch tváre
	Zriedkavé	Intestinálna perforácia ¹
Poruchy pečene a žlčových ciest*	Veľmi časté	Zvýšenie hladín pečeňových enzýmov
	Menej časté	Zápal žlčníka a žlčové kamene, steatóza pečene, zvýšenie hladiny bilirubínu v krvi,
	Zriedkavé	Hepatitída, reaktivácia hepatitídy B ¹ , autoimunitná hepatitída ¹
	Neznáme	Zlyhanie pečene ¹

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Exantém (vrátane exfoliatívneho exantému)
	Časté	Zhoršenie alebo novovzplanutie psoriázy (vrátane palmoplantárnej pustulárnej psoriázy) ¹ , žihľavka, tvorba modrín (vrátane purpury), dermatitída (vrátane ekzému), onychoklázia, hyperhidróza, alopecia ¹ , svrbenie
	Menej časté	Nočné potenie, jazvy
	Zriedkavé	Multiformný erytém ¹ , Stevensov-Johnsonov syndróm ¹ , angioedém ¹ , kutánná vaskulitída ¹ , lichenoidná kožná reakcia ¹
	Neznáme	Zhoršenie príznakov dermatomyozitídy ¹
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Bolest kostrových svalov
	Časté	Svalové spazmy (vrátane zvýšenej hladiny kreatínfosfokinázy v krvi)
	Menej časté	Rabdomyolýza, systémový lupus erythematosus
	Zriedkavé	Syndróm podobný lupusu ¹
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	Poškodenie obličiek, hematória
	Menej časté	Noktúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	Erektálna dysfunkcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania*	Veľmi časté	Reakcia v mieste vpichu (vrátane erytému v mieste vpichu)
	Časté	Bolesť na hrudníku, opuch, horúčka ¹
	Menej časté	Zápal
Laboratórne a funkčné vyšetrenia*	Časté	Poruchy koagulácie a krvácania (vrátane predĺženia aktivovaného parciálneho tromboplastínového času), pozitívny test na autoprotilátky (vrátane protilátok proti dvojvláknovej DNA),

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
		zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Časté	Zhoršené hojenie

* ďalšie informácie sa nachádzajú v častiach 4.3, 4.4 a 4.8

** vrátane otvorených rozšírených klinických skúšaní

¹ vrátane údajov zo spontánneho hlásenia

Hidradenitis suppurativa

Bezpečnostný profil u pacientov s HS liečených adalimumabom jedenkrát za týždeň bol v súlade so známym bezpečnostným profilom adalimumabu.

Uveitída

Bezpečnostný profil u pacientov s uveitídou liečených adalimumabom každý druhý týždeň bol v súlade so známym bezpečnostným profilom adalimumabu.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie v mieste podania injekcie

V kľúčových kontrolovaných štúdiách u dospelých a u detí sa u 12,9 % pacientov liečených adalimumabom objavili reakcie v mieste podania injekcie (erytém a/alebo svrbenie, krvácanie, bolesť alebo opuch) v porovnaní so 7,2 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo alebo účinná kontrola. Reakcie v mieste vpichu všeobecne nevyžadovali prerušenie podávania lieku.

Infekcie

V kľúčových kontrolovaných štúdiách sa u dospelých a u detí liečených adalimumabom vyskytla infekcia vo frekvencii 1,51 prípadu na pacienta za rok a u pacientov, ktorým sa podávalo placebo a účinná kontrola vo frekvencii 1,46 prípadu na pacienta za rok. Infekcie predstavovali najmä zápal sliznice nosohltana, infekciu horných dýchacích ciest a sinusitída. Po odznení infekcie väčšina pacientov pokračovala v liečbe adalimumabom.

Incidencia závažných infekcií bola 0,04 prípadov na pacienta za rok u pacientov liečených adalimumabom a 0,03 prípadu na pacienta za rok u pacientov, ktorým sa podávalo placebo a účinná kontrola.

V kontrolovaných a otvorených štúdiách s adalimumabom u dospelých a detí sa hlásili závažné infekcie (vrátane zriedkavo sa vyskytujúcich fatálnych infekcií), ktoré zahŕňali hlásenia o výskyte tuberkulózy (vrátane miliárnych a extrapulmonálnych lokácií) a invazívnych oportúnnych infekcií (napr. diseminovaná alebo extrapulmonárna histoplazmóza, blastomykóza, kokcidiodomykóza, pneumocystóza, kandidóza, aspergilóza a listerióza). Väčšina prípadov tuberkulózy sa vyskytla v priebehu prvých ôsmich mesiacov od začiatku liečby a môže odrážať opätovné vzplanutie latentného ochorenia.

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

V štúdií s adalimumabom v liečbe pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou (polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou a artritídou spojenou s entezitídou) neboli u 249 pediatrických pacientov pri expozícii 655,6 pacientorokov pozorované žiadne malignity. Navyše sa nezaznamenali žiadne malignity u 192 pediatrických pacientov pri expozícii 498,1 pacientorokov v štúdiách s

adalimumabom u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou. V klinickom skúšaní adalimumabu u pediatrických pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou neboli pozorované u 77 pediatrických pacientov pri expozícii 80,0 pacientorokov žiadne malignity. V štúdií s adalimumabom v liečbe pediatrických pacientov s uveitídou neboli u 60 pediatrických pacientov pri expozícii 58,4 pacientorokov pozorované žiadne malignity.

Počas kontrolovaných častí kľúčových skúšaní adalimumabu trvajúcich minimálne 12 týždňov u dospelých pacientov so strednou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou, axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu AS, psoriatickou artritídou, psoriázou, hidradenitis suppurativa, Crohnovou chorobou, ulceróznou kolitídou a uveitídou sa malignity, iné ako lymfóm a nemelanómová rakovina kože, zistili s frekvenciou (95 % interval spoľahlivosti) 6,8 (4,4; 10,5) na 1000 pacientorokov medzi 5291 pacientmi liečenými adalimumabom v porovnaní so 6,3 (3,4; 11,8) na 1000 pacientorokov medzi 3444 kontrolnými pacientmi (stredná dĺžka trvania liečby adalimumabom bola 4,0 mesiacov a v kontrolnej skupine pacientov 3,8 mesiacov). Frekvencia (95 % interval spoľahlivosti) nemelanómového druhu rakoviny kože bola 8,8 (6,0; 13,0) na 1000 pacientorokov medzi pacientmi liečenými adalimumabom a 3,2 (1,3; 7,6) na 1000 pacientorokov medzi kontrolnými pacientmi. Z karcinómov kože sa skvamózne bunkové karcinómy vyskytli s frekvenciou (95 % interval spoľahlivosti) 2,7 (1,4; 5,4) na 1000 pacientorokov medzi pacientmi liečenými adalimumabom a 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 pacientorokov medzi kontrolnými pacientmi. Frekvencia (95 % interval spoľahlivosti) lymfómov bola 0,7 (0,2; 2,7) na 1000 pacientorokov medzi pacientmi liečenými adalimumabom a 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 pacientorokov medzi kontrolnými pacientmi.

Ak sa skombinujú kontrolované časti týchto skúšaní a prebiehajúce a ukončené otvorené rozšírené štúdie so strednou dobou trvania približne 3,3 roka zahŕňajúce 6427 pacientov a viac ako 26 439 pacientorokov liečby, pozorovaná frekvencia malignít, iných ako lymfóm a nemelanómový druh rakoviny kože, je približne 8,5 na 1000 pacientorokov. Pozorovaná frekvencia nemelanómovej rakoviny kože je približne 9,6 na 1000 pacientorokov a pozorovaná frekvencia lymfómov je približne 1,3 na 1000 pacientorokov.

V postmarketingovej praxi od januára 2003 do decembra 2010, prevažne u pacientov s reumatoidnou artritídou, je hlásená frekvencia malignít približne 2,7 na 1000 pacientorokov liečby. Hlásené frekvencie nemelanómového druhu rakoviny kože a lymfómov sú približne 0,2 a 0,3 na 1000 pacientorokov liečby (pozri časť 4.4).

U pacientov liečených adalimumabom boli v postmarketingovej praxi hlásené zriedkavé prípady hepatosplenického T-lymfómu (pozri časť 4.4).

Autoprotilátky

U pacientov sa robilo vyšetrenie vzoriek séra na autoprotilátky v rôznych časových intervaloch v štúdiách I - V s reumatoidnou artritídou. V týchto štúdiách sa u pacientov, ktorí mali negatívne východiskové titre antinukleových protilátok, zistili pozitívne titre v 24. týždni liečby u 11,9 % pacientov liečených adalimumabom a u 8,1 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo a aktívna kontrola. Vo všetkých štúdiách s reumatoidnou artritídou a psoriatickou artritídou sa vyvinuli u dvoch z 3441 pacientov liečených adalimumabom klinické príznaky poukazujúce na novovzniknutý lupusu podobný syndróm. Po prerušení liečby sa stav pacientov zlepšil. U žiadneho pacienta sa nerozvinula lupózna glomerulonefritída alebo symptómy postihnutia centrálného nervového systému.

Porucha funkcie pečene a žľazových ciest

V kontrolovaných klinických skúšaní fázy 3 s adalimumabom u pacientov s reumatoidnou artritídou a psoriatickou artritídou s kontrolným obdobím v rozmedzí 4 až 104 týždňov prišlo k zvýšeniu ALT $\geq 3 \times$ horná hranica normálnej hodnoty (upper limit of normal – ULN) u 3,7 % pacientov liečených adalimumabom a u 1,6 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

V kontrolovaných klinických skúšaníach fázy 3 s adalimumabom u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí boli vo veku 4 až 17 rokov, a u pacientov s artritídou spojenou s entezitídou, ktorí boli vo veku 6 až 17 rokov, prišlo k zvýšeniu hladiny ALT $\geq 3 \times$ ULN u 6,1 % pacientov liečených adalimumabom a u 1,3 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola. Väčšina prípadov zvýšenia hladiny ALT sa vyskytla pri súbežnom používaní metotrexátu. Žiadne zvýšenie hladiny ALT $\geq 3 \times$ ULN sa nevyskytlo v skúšaní fázy 3 s adalimumabom u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí boli vo veku 2 až < 4 roky.

V kontrolovaných klinických skúšaníach fázy 3 s adalimumabom u pacientov s Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou s kontrolným obdobím v rozmedzí 4 až 52 týždňov prišlo k zvýšeniu ALT $\geq 3 \times$ ULN u 0,9 % pacientov liečených adalimumabom a u 0,9 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

V štúdií fázy 3 s adalimumabom u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou, ktorá hodnotila účinnosť a bezpečnosť dvoch udržiavacích dávkovacích režimov po dobu až 52 týždňov liečby, ktoré boli upravené podľa telesnej hmotnosti a ktoré nasledovali po úvodnej liečbe, upravenej podľa telesnej hmotnosti, prišlo k zvýšeniu ALT $\geq 3 \times$ ULN u 2,6 % (5/192) pacientov, z ktorých 4 dostávali súbežne imunosupresíva na začiatku liečby.

V kontrolovaných klinických skúšaníach fázy 3 s adalimumabom u pacientov s ložiskovou psoriázou s kontrolným obdobím v rozmedzí 12 až 14 týždňov prišlo k zvýšeniu ALT $\geq 3 \times$ ULN u 1,8 % pacientov liečených adalimumabom a u 1,8 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

V klinickom skúšaní fázy 3 s adalimumabom u pediatrických pacientov s ložiskovou psoriázou sa nevyskytli žiadne zvýšenia ALT $\geq 3 \times$ ULN.

V kontrolovaných štúdiách s adalimumabom (počiatočné dávky 160 mg v týždni 0 a 80 mg v 2. týždni, následne 40 mg jedenkrát za týždeň počínajúc 4. týždňom) u pacientov s hidradenitis suppurativa s trvaním kontrolného obdobia v rozmedzí 12 až 16 týždňov, nastalo zvýšenie ALT $\geq 3 \times$ ULN u 0,3 % pacientov liečených adalimumabom a u 0,6 % kontrolných pacientov.

V kontrolovaných klinických skúšaníach s adalimumabom (úvodné dávky 80 mg v týždni 0, potom 40 mg každé dva týždne od 1. týždňa) u dospelých pacientov s uveitídou, ktoré trvali až 80 týždňov s mediánom expozície 166,5 dňa u pacientov liečených adalimumabom a 105,0 dňa u pacientov, ktorým sa podávala kontrola, nastalo zvýšenie ALT $\geq 3 \times$ ULN u 2,4 % pacientov liečených adalimumabom a 2,4 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

U všetkých indikácií v klinických štúdiách boli pacienti so zvýšenou ALT asymptomatickí a zvýšenia boli vo väčšine prípadov prechodné a upravili sa v priebehu liečby. Avšak aj po uvedení na trh boli u pacientov, liečených adalimumabom, hlásené prípady zlyhania pečene, ako aj menej závažné poruchy pečene, ktoré môžu predchádzať zlyhaniu pečene, ako je hepatitída, vrátane autoimunitnej hepatitídy.

Súbežná liečba s azatioprínom/6-merkaptopurínom

V štúdiách s Crohnovou chorobou u dospelých bol vyšší výskyt malignít a nežiaducich udalostí súvisiacich s vážnymi infekciami pri kombinácii adalimumabu a azatioprínu/6-merkaptopurínu v porovnaní s adalimumabom samotným.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách nebola pozorovaná žiadna toxicita obmedzujúca dávku. Najvyššou hodnotenou dávkou bola opakovaná intravenózna dávka 10 mg/kg, čo je približne 15-násobok odporúčanej dávky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresíva, inhibítory tumor nekrotizujúceho faktora alfa (TNF- α).
ATC kód: L04AB04

Kromeja je biosimilárny liek. Podrobné informácie sú dostupné na webovej stránke Európskej liekovej agentúry <http://www.ema.europa.eu>.

Mechanizmus účinku

Adalimumab sa špecificky viaže na TNF a neutralizuje biologickú funkciu TNF blokovaním jeho interakcie s p55 and p75 receptormi TNF na povrchu bunky.

Adalimumab tiež moduluje biologické odpovede, ktoré sú navodené alebo regulované TNF, vrátane zmien hladín adhezívnych molekúl, ktoré zodpovedajú za migráciu leukocytov (ELAM-1, VCAM-1 a ICAM-1 pri IC₅₀ z 0,1 – 0,2 nM).

Farmakodynamické účinky

U pacientov s reumatoidnou artritídou sa po liečbe adalimumabom pozoroval rýchly pokles hladín reaktantov akútnej fázy zápalu (C-reaktívny proteín (CRP) a sedimentácia erytrocytov (FW)) a sérových cytokínov (IL-6) oproti východiskovému stavu. Po podaní adalimumabu sa znížili aj sérové koncentrácie matrixových metaloproteináz (MMP-1 a MMP-3), ktoré vyvolávajú remodeláciu tkaniva, zodpovednú za deštrukciu chrupky. U pacientov liečených adalimumabom zvyčajne došlo k zlepšeniu hematologických príznakov chronického zápalu.

Rýchly pokles hladín CRP sa pozoroval počas liečby adalimumabom aj u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou. U pacientov s Crohnovou chorobou sa pozorovalo zníženie počtu buniek, exprimujúcich zápalové markery v čreve, vrátane signifikantnej redukcie exprese TNF α . Endoskopické štúdie na intestinálnej mukóze preukázali dôkaz hojenia sliznice u pacientov liečených adalimumabom.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Reumatoidná artritída

Adalimumab bola hodnotený u viac ako 3000 pacientov vo všetkých klinických štúdiách zameraných na reumatoidnú artritídu. Účinnosť a bezpečnosť adalimumabu bola hodnotená v piatich randomizovaných, dvojito zaslepených a dobre kontrolovaných štúdiách. Niektorí pacienti boli liečení až 120 mesiacov.

V RA štúdií I bolo hodnotených 271 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, vo veku ≥ 18 rokov, u ktorých zlyhala terapia aspoň jedným chorobu modifikujúcim antireumatickým liekom a liečba metotrexátom v dávkach od 12,5 do 25 mg (10 mg v prípade neznášanlivosti metotrexátu) každý týždeň pri konštantnej dávke 10 až 25 mg každý týždeň mala nedostatočnú účinnosť. Pacienti dostávali dávky 20, 40 alebo 80 mg adalimumabu alebo placebo každý druhý týždeň počas 24 týždňov.

V RA štúdií II sa hodnotilo 544 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ktorí boli vo veku 18 rokov a viac, u ktorých zlyhala terapia aspoň jedným chorobu modifikujúcim antireumatickým liekom. Pacientom boli každý druhý týždeň po dobu 26 týždňov

podávané subkutánne dávky 20 alebo 40 mg adalimumabu a placebo v týždňoch bez podania aktívnej liečby alebo bolo rovnakú dobu podávané každý týždeň placebo. Nebolo povolené podávanie žiadneho iného choroby modifikujúceho antireumatického lieku.

V RA štúdií III sa hodnotilo 619 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ktorí boli vo veku 18 rokov a viac, a ktorí mali nedostatočnú odpoveď na metotrexát v dávkach od 12,5 do 25 mg alebo netolerovali dávku 10 mg metotrexátu každý týždeň. V tejto štúdii boli tri skupiny. Prvá skupina dostávala injekcie placeba raz týždenne počas 52 týždňov. Druhá skupina dostávala 20 mg adalimumabu každý týždeň počas 52 týždňov. Tretia skupina dostávala 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň a placebo v týždňoch bez podania aktívnej liečby. Po uplynutí prvých 52 týždňov bolo 457 pacientov zaradených do otvorenej predĺženej fázy štúdie, v ktorej sa podávalo 40 mg adalimumabu/MTX každý druhý týždeň až po dobu 10 rokov.

V RA štúdií IV sa primárne hodnotila bezpečnosť u 636 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ktorí boli vo veku 18 rokov a viac. Štúdie sa zúčastnili pacienti, ktorí ešte neboli liečení chorobu modifikujúcim antireumatickým liekom alebo pacienti s predchádzajúcou reumatoidnou liečbou, v ktorej naďalej pokračovali, pod podmienkou, že liečba bola stabilná minimálne 28 dní. Tieto terapie zahŕňujú metotrexát, leflunomid, hydroxylchlorochín, sulfasalazín a/alebo soli zlata. Pacienti boli randomizovaní na 40 mg adalimumabu alebo placebo, ktoré dostávali každý druhý týždeň počas 24 týždňov.

V RA štúdií V sa hodnotilo 799 dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou včasnou reumatoidnou artritídou doposiaľ neliečených metotrexátom (priemerné trvanie ochorenia menej ako 9 mesiacov). Táto štúdia hodnotila účinnosť 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň/kombinovanú terapiu s metotrexátom, adalimumabu 40 mg každý druhý týždeň v monoterapii a metotrexátu v monoterapii na zníženie prejavov a príznakov a rýchlosti progresie poškodenia kĺbov u reumatoidnej artritídy počas 104 týždňov. Po dokončení prvých 104 týždňov bolo 497 pacientov zaradených do otvorenej predĺženej fázy štúdie, v ktorej sa podávalo 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň po dobu až 10 rokov.

Primárnym koncovým ukazovateľom v RA štúdiách I, II a III a sekundárnym koncovým ukazovateľom v RA štúdií IV bolo percento pacientov, u ktorých sa dosiahla odpoveď ACR 20 v 24. alebo 26. týždni. Primárnym koncovým ukazovateľom v RA štúdií V bolo percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 50 v 52. týždni. RA štúdie III a V mali ďalší primárny koncový ukazovateľ po 52 týždňoch, a to spomalenie progresie ochorenia (hodnotené pomocou výsledkov röntgenu). RA štúdia III mala primárny koncový ukazovateľ aj zmenu v kvalite života.

ACR odpoveď

Percento pacientov liečených adalimumabom, u ktorých sa dosiahla odpoveď ACR 20, 50 a 70, bolo konzistentné v RA štúdiách I, II a III. Výsledky pre dávku 40 mg každý druhý týždeň sú zhrnuté v tabuľke 7.

Tabuľka 7
ACR odpovede v placebom kontrolovaných štúdiách
(percento pacientov)

Odpoveď	RA štúdia I ^{a**}		RA štúdia II ^{a**}		RA štúdia III ^{a**}	
	Placebo/ MTX ^c n = 60	Adalimumab ^b / MTX ^c n = 63	Placebo n = 110	Adalimumab ^b n = 113	Placebo/ MTX ^c n = 200	Adalimumab ^b / MTX ^c n = 207
ACR 20						
6 mesiacov	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 mesiacov	NA	NA	NA	NA	24,0 %	58,9 %

ACR 50						
6 mesiacov	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 mesiacov	NA	NA	NA	NA	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 mesiacov	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 mesiacov	NA	NA	NA	NA	4,5 %	23,2 %

^a RA štúdia I po 24 týždňoch, RA štúdia II po 26 týždňoch a RA štúdia III po 24 a 52 týždňoch

^b 40 mg adalimumabu podávaného každý druhý týždeň

^c MTX = metotrexát

**p < 0,01; adalimumab verzus placebo

V RA štúdiách I - IV sa po 24 alebo po 26 týždňoch v porovnaní s placebom zlepšili všetky jednotlivé zložky kritérií odpovede ACR (počet bolestivých a opuchnutých kĺbov, hodnotenie aktivity ochorenia a bolesti lekárom a pacientom, skóre indexu postihnutia (HAQ) a hodnoty CRP (mg/dl)). V RA štúdiu III tieto zlepšenia pretrvávali počas 52 týždňov.

V otvorenej predĺženej fáze RA štúdie III si väčšina pacientov s ACR odozvou udržala odozvu pri sledovaní až po dobu 10 rokov. Z 207 pacientov, ktorí boli randomizovaní na adalimumab 40 mg každý druhý týždeň, pokračovalo 114 pacientov s adalimumabom 40 mg každý druhý týždeň po dobu 5 rokov. Medzi týmito pacientmi malo 86 pacientov (75,4 %) odpoveď ACR 20, 72 pacientov (63,2 %) odpoveď ACR 50 a 41 pacientov (36 %) odpoveď ACR 70. 81 pacientov z 207 pokračovalo s adalimumabom 40 mg každý druhý týždeň po dobu 10 rokov. Medzi týmito pacientmi malo 64 pacientov (79,0 %) odpoveď ACR 20, 56 pacientov (69,1 %) odpoveď ACR 50 a 43 pacientov (53,1 %) odpoveď ACR 70.

V RA štúdiu IV bola odpoveď ACR 20 u pacientov liečených adalimumabom spolu so štandardnou liečbou štatisticky signifikantne lepšia ako u pacientov, ktorým sa podávalo placebo spolu so štandardnou liečbou (p < 0,001).

V RA štúdiách I - IV dosiahli pacienti liečení adalimumabom štatisticky významné odpovede ACR 20 a 50 v porovnaní s placebom a to už o jeden až dva týždne od začiatku liečby.

V RA štúdiu V u pacientov s včasnou reumatoidnou artritídou, ktorí doposiaľ neboli liečení metotrexátom, viedla kombinovaná terapia adalimumabom a metotrexátom k rýchlejšej a významne väčšej odpovedi ACR ako monoterapia metotrexátom a monoterapia adalimumabom v 52. týždni a odpoveď pretrvávala aj v 104. týždni (pozri tabuľku 8).

Tabuľka 8
ACR odpoveď v RA štúdiu V
(percento pacientov)

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

- ^a hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie metotrexátom a kombinovanej terapie adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu
- ^b hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie adalimumabu a kombinovanej terapie adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu
- ^c hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie adalimumabu a monoterapie metotrexátom pomocou Mannovho-Whitneyho U testu

V predĺženej otvorenej RA štúdii V sa odpovede ACR udržali počas obdobia sledovania až 10 rokov. Z 542 pacientov, ktorí boli randomizovaní na liečbu adalimumabom 40 mg každý druhý týždeň, 170 pacientov pokračovalo v liečbe adalimumabom 40 mg každý druhý týždeň po dobu 10 rokov. Spomedzi týchto pacientov malo 154 pacientov (90,6 %) odpoveď ACR 20, 127 pacientov (74,7 %) malo odpoveď ACR 50 a 102 pacientov (60,0 %) malo odpoveď ACR 70.

V 52. týždni dosiahlo 42,9 % pacientov liečených kombináciou adalimumab/metotrexát klinickú remisiu (DAS28 (CRP) < 2,6) v porovnaní s 20,6 % pacientov liečených metotrexátom v monoterapii a 23,4 % pacientov liečených adalimumabom v monoterapii. Kombinovaná terapia adalimumab/metotrexát bola klinicky a štatisticky lepšia ako monoterapia metotrexátom ($p < 0,001$) a adalimumabom ($p < 0,001$) z hľadiska dosiahnutia stavu nízkej aktivity ochorenia u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou formou reumatoidnej artritídy diagnostikovanej v nedávnom období. Odpoveď v dvoch monoterapeutických ramenách štúdie bola podobná ($p = 0,447$). Z 342 pacientov pôvodne randomizovaných na liečbu adalimumabom v monoterapii alebo na kombinovanú liečbu adalimumab/metotrexát, ktorí boli zaradení do otvorenej predĺženej štúdie, 171 pacientov dokončilo 10 rokov liečby adalimumabom. Spomedzi týchto pacientov bola u 109 pacientov (63,7 %) hlásená remisia po 10 rokoch.

Rádiografická odpoveď

V RA štúdii III, kde priemerná dĺžka trvania reumatoidnej artritídy u pacientov liečených adalimumabom bola približne 11 rokov, bolo štrukturálne poškodenie kĺbov hodnotené rádiograficky a vyjadrené ako zmena modifikovaného celkového Sharpovho skóre (Total Sharp Score- TSS) a jeho komponentov, skóre erózie a skóre zúženia kĺbovej štrbiny. U pacientov liečených adalimumabom/metotrexátom sa zistila významne menšia rádiografická progresia v 6. a 12. mesiaci liečby ako u pacientov liečených metotrexátom v monoterapii (pozri tabuľku 9).

V otvorenom predĺžení RA štúdie III zníženie stupňa progresie štrukturálneho poškodenia v podskupinách pacientov pretrvalo 8 a 10 rokov. Po 8 rokoch bolo rádiograficky vyhodnotených 81 z 207 pacientov pôvodne liečených dávkou 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň. Z nich u 48 nedošlo k progresii štrukturálneho poškodenia, čo sa definovalo ako zmena modifikovaného TSS (mTSS) z východiskovej hodnoty o 0,5 alebo menej. Po 10 rokoch bolo rádiograficky vyhodnotených 79 z 207 pacientov pôvodne liečených dávkou 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň. Z nich u 40 nedošlo k progresii štrukturálneho poškodenia, definovaného ako zmena modifikovaného TSS (mTSS) z východiskovej hodnoty o 0,5 alebo menej.

Tabuľka 9
Priemerné rádiografické zmeny po 12 mesiacoch v RA štúdiu III

	Placebo/MTX ^a	Adalimumab/MTX X 40 mg každý druhý týždeň	Placebo/MTX- Adalimumab/MTX (95 % interval spoľahlivosti ^b)	Hodnota p
Celkové Sharpovo skóre	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^c
Skóre erózie	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
Skóre JSN ^d	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^a metotrexát

^b 95 % intervaly spoľahlivosti pre rozdiely zmeny skóre medzi metotrexátom a adalimumabom.

^c na základe analýzy poradia

^d zúženie kĺbovej štrbiny (Joint Space Narrowing – JSN)

V RA štúdiu V bolo štrukturálne poškodenie kĺbov hodnotené rádiograficky a vyjadrené ako zmena modifikovaného celkového Sharpovho skóre (pozri tabuľku 10).

Tabuľka 10
Priemerné rádiografické zmeny v týždni 52 v RA štúdiu V

	MTX n = 257 (95 % interval spoľahlivosti)	Adalimumab n = 274 (95 % interval spoľahlivosti)	Adalimumab/MTX n = 268 (95 % interval spoľahlivosti)	Hodnota p ^a	Hodnota p ^b	Hodnota p ^c
Celkové Sharpovo skóre	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Skóre erózie	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 skóre	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie metotrexátom a kombinovanej terapie adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu
^b hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie adalimumabom a kombinovanej terapie adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu
^c hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie adalimumabom a monoterapie metotrexátom pomocou Mannovho-Whitneyho U testu

Po 52 a 104 týždňoch terapie bolo percento pacientov bez progresie (zmena modifikovaného Sharpovho skóre oproti východiskovej hodnote $\leq 0,5$) významne vyššie pri kombinovanej terapii adalimumab/metotrexát (63,8 %, resp. 61,2 %) v porovnaní s monoterapiou metotrexátom (37,4 %, resp. 33,5 %, $p < 0,001$) a monoterapiou adalimumabom (50,7 %, $p < 0,002$, resp. 44,5 %, $p < 0,001$).

V otvorenej predĺženej štúdiu RA V bola priemerná zmena modifikovaného Sharpovho skóre oproti východiskovým hodnotám na konci 10. roka 10,8; 9,2 a 3,9 u pacientov pôvodne randomizovaných na liečbu metotrexátom v monoterapii, adalimumabom v monoterapii a na kombinovanú liečbu adalimumabom/metotrexátom, a to v uvedenom poradí. Zodpovedajúci percentuálny podiel pacientov bez progresie bol 31,3 %, 23,7 % a 36,7 % v uvedenom poradí.

Kvalita života a telesné funkcie

Kvalita života súvisiaca so zdravím a telesné funkcie boli hodnotené v štyroch pôvodných adekvátnych a dobre kontrolovaných štúdiách indexom obmedzenia pomocou Dotazníka na posudzovanie zdravotného stavu (Health Assessment Questionnaire - HAQ). Tento parameter bol v RA štúdiu III primárnym koncovým ukazovateľom v 52. týždni. U všetkých dávok/schém podávania adalimumabu vo všetkých štyroch štúdiách sa preukázalo štatisticky významné zlepšenie indexu

obmedzenia HAQ medzi východiskovými hodnotami a hodnotami v 6. mesiaci v porovnaní s placebom. Rovnaké výsledky boli pozorované v RA štúdií III v 52 týždni. Výsledky z dotazníka Krátka forma prieskumu zdravotného stavu (Short Form Health Survey - SF 36) pre všetky dávky/schémy adalimumabu vo všetkých štyroch štúdiách podporujú tieto nálezy, so štatisticky významným zlepšením skóre súhrnu telesnej zložky (physical component summary - PCS) a rovnako aj štatisticky významným zlepšením skóre súhrnu zložiek bolesti a vitality pre dávku 40 mg každý druhý týždeň. Vo všetkých troch štúdiách, v ktorých bola posudzovaná únavnosť (RA štúdie I, III, IV), bolo pozorované štatisticky významné zníženie jej skóre, stanovené Funkčným hodnotením liečby chronickej choroby (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - FACIT).

Väčšina jedincov, ktorá dosiahla zlepšenie fyzických funkcií v RA štúdií III a ktorá pokračovala v liečbe v otvorenej fáze štúdie, si udržala zlepšenie až do týždňa 520 (120 mesiacov). Zlepšenie kvality života sa hodnotilo až do týždňa 156 (36 mesiacov) a pretrvávalo počas tejto doby.

V RA štúdií V zlepšenie indexu obmedzenia HAQ a skóre súhrnu telesných komponentov v SF 36 preukázalo väčšie zlepšenie ($p < 0,001$) pri kombinovanej liečbe adalimumab/metotrexát ako pri monoterapii metotrexátom a monoterapii adalimumabom v týždni 52 a zostalo väčšie až do týždňa 104. 250 pacientov, ktorí dokončili otvorenú rozšírenú štúdiu, si počas 10 rokov liečby zachovalo zlepšenie telesných funkcií.

Juvenilná idiopatická artritída (JIA)

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída (pJIA)

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu bola hodnotená v dvoch štúdiách (pJIA I a II) u detí s aktívnou polyartikulárnou artritídou alebo s polyartikulárnym priebehom artritídy, ktoré mali rôzne typy vzplanutia JIA (najčastejšie polyartritída s negatívnym alebo pozitívnym reumatoidným faktorom alebo rozšírená oligoartritída).

pJIA I

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu bola hodnotená v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdií s paralelnými skupinami u 171 detí (vo veku 4 – 17 rokov) s polyartikulárnou JIA. V otvorenej úvodnej fáze (OL LI) boli pacienti rozdelení do dvoch skupín, liečení MTX (metotrexát) alebo neliečení MTX. Pacienti, ktorí boli v skupine neliečených MTX neboli nikdy MTX liečení alebo bola liečba MTX u nich prerušená najmenej dva týždne pred podaním lieku v štúdií. Pacienti ostávali na stálych dávkach NSAID a/alebo prednizónu ($\leq 0,2$ mg/kg/deň alebo maximálne 10 mg/kg). Vo fáze OL LI dostávali všetci pacienti adalimumab v dávke 24 mg/m² až do maxima 40 mg každý druhý týždeň počas 16 týždňov. V tabuľke 11 je rozdelenie pacientov podľa veku a minimálnej, strednej a maximálnej dávky, ktorú dostávali vo fáze OL LI.

Tabuľka 11

Rozdelenie pacientov podľa veku a dávky adalimumabu, ktorú dostávali vo fáze OL LI

Veková skupina	Počet pacientov na vstupe n (%)	Minimálna, stredná a maximálna dávka
4 až 7 rokov	31 (18,1)	10, 20 a 25 mg
8 až 12 rokov	71 (41,5)	20, 25 a 40 mg
13 až 17 rokov	69 (40,4)	25, 40 a 40 mg

Pacienti, ktorí v 16. týždni vykázali odpoveď Pediatric ACR 30 boli vhodní na randomizáciu do dvojito zaslepenej (DB) fázy a dostávali každý druhý týždeň počas ďalších 32 týždňov alebo do vzplanutia ochorenia buď adalimumab v dávke 24 mg/m² až do maxima 40 mg alebo placebo. Kritériá vzplanutia ochorenia boli definované ako zhoršenie ≥ 3 zo 6 hlavných kritérií Pediatric ACR o ≥ 30 % oproti vstupnej úrovni, ≥ 2 aktívnych kĺbov a zlepšenie nie viac ako 1 zo 6 kritérií o ≥ 30 %. Po 32 týždňoch alebo po vzplanutí ochorenia boli pacienti vhodní na zaradenie do predĺženej otvorenej fázy.

Tabuľka 12
Ped ACR 30 odpovede v JIA štúdií

Skupina	MTX		bez MTX	
Fáza				
OL LI 16 týždeň				
Ped ACR 30 odpoveď (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Hodnotenie účinnosti				
Dvojito zaslepená, 32 týždňov	Adalimumab/MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	placebo (N = 28)
Vzplanutie ochorenia na konci 32. týždňa ^a (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) ^b	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) ^c
Priemerný čas do vzplanutia ochorenia	> 32 týždňov	20 týždňov	> 32 týždňov	14 týždňov

^a odpovede Ped ACR30/50/70 boli v 48. týždni významne vyššie ako u pacientov liečených placebom

^b p = 0,015

^c p = 0,031

U pacientov, ktorí boli počas celej štúdie liečení adalimumabom a odpovedali v 16. týždni (n = 144), pretrvávali odpovede Pediatric ACR30/50/70/90 počas šiestich rokov fázy OLE. Všetkých 19 pacientov, z ktorých 11 bolo na začiatku štúdie vo veku 4 až 12 rokov a 8 vo veku 13 až 17 rokov, bolo liečených počas 6 rokov alebo dlhšie.

Celkové odpovede boli všeobecne lepšie a protilátky sa vyvinuli u menšieho počtu pacientov, ak boli liečení kombináciou adalimumabom a MTX v porovnaní s adalimumabom samotným. Berúc do úvahy tieto údaje, Kromea sa odporúča na použitie v kombinácii s MTX a na používanie ako monoterapia iba u pacientov, u ktorých je podávanie MTX nevhodné (pozri časť 4.2).

pJIA II

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu bola hodnotená v otvorenej multicentrickej štúdií u 32 detí (vo veku 2 - < 4 roky alebo vo veku 4 roky a viac s hmotnosťou < 15 kg) so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou polyartikulárnou JIA. Pacienti dostávali 24 mg adalimumabu/m² telesného povrchu (Body Surface Area, BSA) až maximálne 20 mg každý druhý týždeň v jednej dávke subkutánnou injekciou aspoň po dobu 24 týždňov. V priebehu štúdie väčšina subjektov používala súbežne MTX, menej bolo hlásené používanie kortikosteroidov alebo NSAIDs.

Z pozorovaných údajov vyplýva, že v 12. týždni a 24. týždni bola odpoveď PedACR30 93,5 % resp. 90,0 %. Pomer subjektov s PedACR50/70/90 v 12. týždni a v 24. týždni bol 90,3 %/61,3 %/38,7 % resp. 83,3 %/73,3 %/36,7 %. Medzi tými, ktorí odpovedali (pediatrická ACR30) v 24. týždni (n = 27 z 30 pacientov), sa pediatrická ACR odpoveď 30 zachovala po dobu až 60 týždňov vo fáze OLE u pacientov, ktorí dostávali adalimumab po celé toto obdobie. Celkovo bolo 20 subjektov liečených po dobu 60 týždňov alebo dlhšie.

Artritída spojená s entezitídou

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu bola hodnotená v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdií u 46 pediatrických pacientoch (vo veku 6 až 17 rokov) so stredne ťažkou artritídou spojenou s entezitídou. Pacienti boli randomizovaní buď na podávanie adalimumabu v dávke 24 mg/m² BSA až do maximálnej dávky 40 mg, alebo na podávanie placeba každý druhý týždeň po dobu 12 týždňov. Po dvojito zaslepenej fáze nasledovala otvorená (open-label – OL) fáza, počas ktorej pacienti dostávali 24 mg/m² BSA adalimumabu až do maximálnej dávky 40 mg každý druhý týždeň subkutánne po dobu ďalších až 192 týždňov. Primárnym koncovým ukazovateľom bola percentuálna

zmena od východiskovej hodnoty do 12. týždňa v počte aktívnych kĺbov s artritídou (opuch nie pre deformáciu alebo kĺby so stratou pohyblivosti plus bolesť a/alebo citlivosť), ktorá bolo dosiahnutá s priemerným percentuálnym poklesom o - 62,6 % (medián percentuálnej zmeny - 88,9 %) u pacientov v skupine liečenej adalimumabom v porovnaní s - 11,6 % (medián percentuálnej zmeny - 50,0 %) u pacientov v skupine, ktorá dostávala placebo. Zlepšenie v počte aktívnych kĺbov s artritídou sa udržalo v priebehu otvorenej fázy až do 156. týždňa štúdie u 26 z 31 (84 %) pacientov liečených adalimumabom, ktorí zotrvali v štúdii. Aj keď to nie je štatisticky významné, u väčšiny pacientov sa prejavilo klinické zlepšenie sekundárnych koncových ukazovateľov, ako je počet miest entezitídy, počet bolestivých kĺbov (tender joint count- TJC), počet opuchnutých kĺbov (swollen joint count- SJC), pediatrická odpoveď ACR 50 a pediatrická odpoveď ACR 70.

Axiálna spondylartritída

Ankylozujúca spondylitída (AS)

V dvoch randomizovaných 24 týždňových, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou (priemerné skóre pred začiatkom liečby [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] vo všetkých skupinách bolo 6,3) sa hodnotilo podávanie adalimumabu v dávke 40 mg každý druhý týždeň u 339 pacientov, ktorí neodpovedali adekvátne na konvenčnú liečbu. 79 (20,1 %) pacientov sa liečilo súčasne chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi a 37 (9,4 %) pacientov glukokortikoidmi. Po zaslepenej časti štúdie nasledovala otvorená fáza štúdie, počas ktorej sa pacientom podával adalimumab 40 mg subkutánne každý druhý týždeň ďalších 28 týždňov. Pacienti (n = 215; 54,7 %), ktorí nedosiahli ASAS 20 v týždňoch 12 alebo 16 alebo 20, prešli do otvorenej fázy skôr a podával sa im subkutánne adalimumab 40 mg každý druhý týždeň. Následne boli v dvojito zaslepených štatistických analýzach pokladaní za non-respondérov.

Vo väčšej AS štúdii I s 315 pacientmi výsledky ukázali štatisticky významné zlepšenie prejavov a príznakov ankylozujúcej spondylitídy u pacientov liečených adalimumabom v porovnaní s tými, ktorým sa podávalo placebo. Signifikantná odpoveď sa prvýkrát pozorovala v týždni 2 a pretrvávala počas 24 týždňov (tabuľka 13).

Tabuľka 13
Účinnosť v placebom kontrolovanej AS Štúdii – Štúdia I
redukcia prejavov a príznakov

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

***, ** Štatisticky signifikantné v rozsahu $p < 0,001$; $< 0,01$ pre všetky porovnania medzi adalimumabom a placebom v týždňoch 2, 12 a 24

^a Assessments in Ankylosing Spondylitis

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Pacienti liečení adalimumabom vykazovali signifikantne významnejšie zlepšenie v týždni 12 a pretrvávalo do týždňa 24 ako u SF36 tak aj v dotazníku Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL).

Podobné trendy (ale nie štatisticky signifikantné) sa zistili v menšej randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej AS štúdii II u 82 dospelých pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou.

Axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu AS

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu sa hodnotila v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov s nerádiografickou axiálnou spondylartritídou (nr-axSpA). Štúdia nr-axSpA I hodnotila pacientov s aktívnou nr-axSpA. Štúdia nr-axSpA II bola štúdia s vysadením liečby u pacientov s aktívnou nr-axSpA, ktorí dosiahli remisiu počas otvorenej liečby adalimumabom.

Štúdia nr-axSpA I

Štúdia nr-axSpA I bola randomizovaná, 12-týždňová dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia, ktorá hodnotila adalimumab 40 mg podávaný každý druhý týždeň 185 pacientom s aktívnou nr-axSpA (priemerné východiskové skóre aktivity ochorenia [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] bolo 6,4 u pacientov liečených adalimumabom a 6,5 pre pacientov s placebom), ktorí mali nedostatočnú odpoveď na ≥ 1 NSAIDs alebo ich netolerovali alebo boli u nich NSAIDs kontraindikované.

Tridsaťtri (18 %) pacientov bolo súbežne liečených chorobu modifikujúcim antireumatickým liekom, a 146 (79 %) pacientov s NSAIDs na začiatku. Po dvojito zaslepenej fáze nasledovala otvorená fáza, v ktorej dostávali pacienti adalimumab 40 mg každý druhý týždeň subkutánne počas ďalších 144 týždňov. Výsledky v týždni 12 ukázali štatisticky významné zlepšenie prejavov a príznakov aktívnej nr-axSpA u pacientov liečených adalimumabom v porovnaní s placebom (tabuľka 14).

Tabuľka 14
Účinnosť v placebom kontrolovanej štúdii nr-axSpA I

Dvojito zaslepená odpoveď v týždni 12	Placebo N = 94	Adalimumab N = 91
ASAS ^a 40	15 %	36 %***
ASAS 20	31 %	52 %**
ASAS 5/6	6 %	31 %***
ASAS čiastočná remisia	5 %	16 %*
BASDAI ^b 50	15 %	35 %**
ASDAS ^{c,d,e}	- 0,3	- 1,0***
ASDAS neaktívna choroba	4 %	24 %***
hs-CRP ^{d,f,g}	- 0,3	- 4,7***
SPARCC ^h MRI krížovodriekové kĺby ^{d,i}	- 0,6	- 3,2**
SPARCC MRI chrbtica ^{d,j}	- 0,2	- 1,8**

^a Hodnotenie podľa Medzinárodnej spoločnosti pre spondylartritídu

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

^c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

^d priemerná zmena od východiskovej hodnoty

^e n = 91 placebo a n = 87 adalimumab

^f CRP test s vysokou citlivosťou (mg/l)

^g n = 73 placebo a n = 70 adalimumab

^h Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

ⁱ n = 84 placebo a adalimumab

^j n = 82 placebo a n = 85 adalimumab

***, **, * štatisticky signifikantné v rozsahu $p < 0,001$; $< 0,01$, resp. $< 0,05$ pre všetky porovnania medzi adalimumabom a placebom

V otvorenom predĺžení skúšania sa zlepšenie prejavov a príznakov udržalo pri liečbe adalimumabom do 156. týždňa.

Inhibícia zápalu

Významné zlepšenie príznakov zápalu meraného testom hs-CRP a MRI u krížovodriekových kĺbov aj u chrbtice sa u pacientov liečených adalimumabom udržalo do 156. resp. 104. týždňa.

Kvalita života a telesné funkcie

Kvalita života súvisiaca so zdravím a telesné funkcie boli hodnotené pomocou dotazníkov HAQ-S a SF-36. Adalimumab preukázal štatisticky významne väčšie zlepšenie v celkovom skóre v HAQ-S a v skóre fyzickej zložky (Physical Component Score, PCS) v SF-36 od začiatku do 12. týždňa v porovnaní s placebom. Zlepšenie kvality života súvisiacej so zdravím a fyzickými funkciami sa udržalo v priebehu otvoreného predĺženia štúdie až do 156. týždňa.

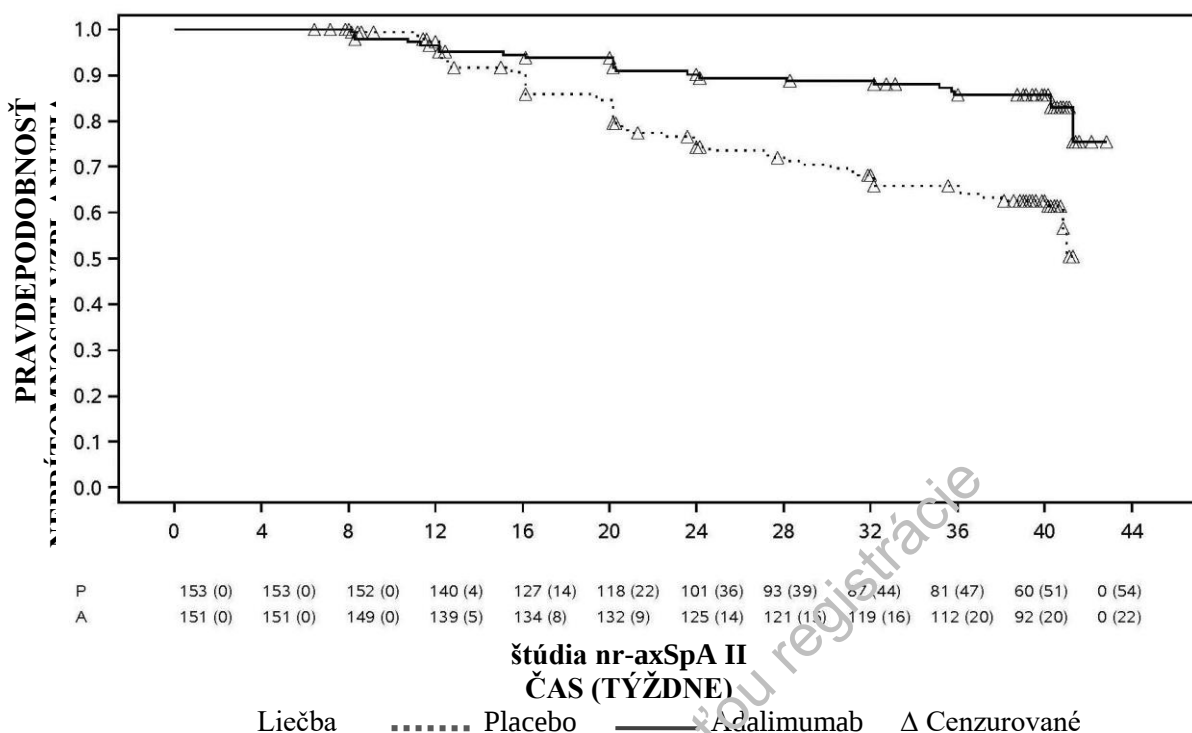
Štúdia nr-axSpA II

673 pacientov s aktívnou nr-axSpA (priemerná východisková aktivita ochorenia [BASDAI] bola 7,0), ktorí mali nedostatočnú odpoveď na ≥ 2 NSAIDs alebo ich netolerovali alebo boli u nich NSAIDs kontraindikované, bolo zaradených do otvorenej časti štúdie nr-axSpA II, počas ktorej dostávali adalimumab 40 mg každý druhý týždeň (every other week – eow) počas 28 týždňov.

Títo pacienti mali aj objektívny dôkaz o zápale krížovodriekových kĺbov alebo chrbtice získaný pomocou MRI alebo na základe zvýšenej hladiny hs-CRP. Pacienti, ktorí dosiahli pretrvávajúcu remisiu počas najmenej 12 týždňov ($N = 305$) (ASDAS $< 1,3$ v týždňoch 16, 20, 24 a 28) počas otvoreného obdobia, boli následne randomizovaní na pokračovanie liečby adalimumabom 40 mg každý druhý týždeň (every other week – eow) ($N = 152$) alebo na podávanie placeba ($N = 153$) počas ďalších 40 týždňov v dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom období (celkové trvanie štúdie 68 týždňov). Pacienti, u ktorých došlo počas dvojito zaslepeného obdobia k vzplanutiu, mali dovolenú záchrannú liečbu adalimumabom 40 mg každý druhý týždeň (every other week – eow) počas najmenej 12 týždňov.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bol podiel pacientov bez vzplanutia do týždňa 68 štúdie. Vzplanutie bolo definované ako ASDAS $\geq 2,1$ pri dvoch po sebe idúcich návštevách v rozmedzí štyroch týždňov. Väčší podiel pacientov používajúcich adalimumab nezaznamenal počas dvojito zaslepeného obdobia žiadne vzplanutie ochorenia v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (70,4 % vs 47,1 %, $p < 0,001$) (obrázok 1).

Obrázok 1: Kaplanove-Meierove krivky znázorňujúce čas do vzplanutia ochorenia v štúdiu nr-axSpA II



Poznámka: P = placebo (počet rizikových účastníkov (so vzplanutím)); a = Adalimumab (počet rizikových účastníkov (so vzplanutím)).

Spomedzi 68 pacientov, u ktorých došlo k vzplanutiu v skupine pridelennej na vysadenie liečby, 65 pacientov dokončilo 12 týždňov záchrannnej liečby adalimumabom, z ktorých 37 (56,9 %) opäť dosiahlo remisiu (ASDAS < 1,3) po 12 týždňoch opätovného začiatku otvorenej liečby.

Do týždňa 68 pacienti, ktorí dostávali kontinuálnu liečbu Kromeyou, vykazovali štatisticky významné zlepšenie prejavov a príznakov a ktívnej nr-axSpA v porovnaní s pacientmi pridelenými na vysadenie liečby počas dvojito zaslepeného obdobia štúdie (tabuľka 15).

Tabuľka 15
Účinnosť v placebom kontrolovanom období štúdiu nr-axSpA II

Dvojito zaslepená odpoveď v týždni 68	Placebo N = 153	Adalimumab N = 152
ASAS ^{a,b} 20	47,1 %	70,4 %***
ASAS ^{a,b} 40	45,8 %	65,8 %***
ASAS ^a čiastočná remisia	26,8 %	42,1 %**
ASDAS ^c neaktívne ochorenie	33,3 %	57,2 %***
Čiastočné vzplanutie ^d	64,1 %	40,8 %***

^a Hodnotenie podľa Medzinárodnej spoločnosti pre spondylartritíd

^b Východisková hodnota je definovaná ako východisková hodnota otvorenej fázy, keď majú pacienti aktívne ochorenie.

^c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

^d Čiastočné vzplanutie je definované ASDAS ≥ 1,3, ale < 2,1 počas 2 po sebe idúcich návštev.

***, ** Štatisticky významné pri p < 0,001 resp. < 0,01 pre všetky porovnania medzi adalimumabom a placebom.

Adalimumab x 40 mg, podávaná každý druhý týždeň, bola študovaná u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou aktívnou psoriatickou artritídou v dvoch placebom kontrolovaných štúdiách, PsA štúdiách I a II. V PsA štúdii I, trvajúcej 24 týždňov, bolo liečených 313 dospelých pacientov s nedostatočnou odpoveďou na nesteroidové antireumatiká a z nich približne 50 % užívalo metotrexát. V PsA štúdii II, trvajúcej 12 týždňov, bolo liečených 100 pacientov s nedostatočnou odpoveďou na liečbu DMARD. Po ukončení oboch štúdií bolo 383 pacientov vybraných do otvorenej rozšírenej štúdie, v ktorej sa pacientom podávalo 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň.

V dôsledku nízkeho počtu pacientov so psoriatickou artropatiou podobnou ankylozujúcej spondylitíde v štúdii nie sú k dispozícii dostatočné dôkazy účinnosti Kromeji u týchto pacientov.

Tabuľka 16
ACR odpoveď v placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov so psoriatickou artritídou (percento pacientov)

	PsA štúdia I		PsA štúdia II	
Odpoveď	Placebo N = 162	Adalimumab N = 151	Placebo N = 49	Adalimumab N = 51
ACR 20				
Týždeň 12	14 %	58 %***	16 %	39 %*
Týždeň 24	15 %	57 %***	N/A	N/A
ACR 50				
Týždeň 12	4 %	36 %***	2 %	25 %***
Týždeň 24	6 %	39 %***	N/A	N/A
ACR 70				
Týždeň 12	1 %	20 %***	0 %	14 %*
Týždeň 24	1 %	23 %***	N/A	N/A

*** p < 0,001 pre všetky porovnania medzi adalimumabom a placebom

* p < 0,05 pre všetky porovnania medzi adalimumabom a placebom

N/A nevzťahuje sa

ACR odpovede v PsA štúdii I boli podobné pri súbežnom podávaní metotrexátu, aj bez neho. V otvorenej rozšírenej štúdii pretrvávali odpovede ACR až 136 týždňov.

V štúdiách so psoriatickou artritídou boli hodnotené rádiografické zmeny. Röntgenové snímky rúk, zápästí a nôh sa urobili na začiatku a v týždni 24 počas dvojito zaslepenej fázy, keď sa pacientom podával adalimumab alebo placebo a v týždni 48, keď sa všetkým pacientom v otvorenej fáze podával adalimumab. Použilo sa modifikované celkové Sharpovo skóre (modified Total Sharp Score, mTSS), ktoré hodnotí aj distálne interfalangeálne kĺby (t. j. nie je identické s TSS používaným pre reumatoidnú artritídu).

V porovnaní s liečbou placebom znížila liečba adalimumabom rýchlosť progresie poškodenia periférnych kĺbov, keď sa to hodnotilo zmenou medzi východiskovými hodnotami mTSS (priemer $\pm$ SD) a hodnotami $0,8 \pm 2,5$ v skupine s placebom (v týždni 24) v porovnaní s hodnotami $0,0 \pm 1,9$; ($p < 0,001$) v skupine s adalimumabom (v týždni 48).

Z pacientov liečených adalimumabom, ktorí boli bez rádiografickej progresie od východiskového stavu po týždeň 48 ($n = 102$), 84 % nepreukázalo žiadnu rádiografickú progresiu počas 144 týždňov liečby.

Hodnotenie pomocou HAQ a Stručného formulára prieskumu zdravia (SF 36) preukázalo v týždni 24 u pacientov liečených adalimumabom štatisticky významné zlepšenie fyzickej funkcie v porovnaní s liečbou placebom. Zlepšená fyzická funkcia pokračovala počas otvorenej rozšírenej fázy až do týždňa 136.

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu bola študovaná v randomizovaných, dvojito zaslepených štúdiách u dospelých pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou (postihnutie ≥ 10 % BSA a index plochy postihnutia a závažnosti psoriázy (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) ≥ 12 alebo ≥ 10), ktorí boli kandidátmi na systémovú liečbu alebo fotoliečbu. 73 % pacientov zahrnutých do štúdií I a II so psoriázou bolo predtým liečených systémovou liečbou alebo fotoliečbou. Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu sa študovala aj u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou so súčasnou psoriázou na rukách a/alebo chodidlách, ktorí boli kandidátmi na systémovú liečbu, v randomizovanej dvojito zaslepenej štúdii (štúdia III so psoriázou).

V štúdii I (REVEAL) so psoriázou bolo počas troch liečebných intervalov hodnotených 1212 pacientov. V intervale A dostali pacienti placebo alebo adalimumab v úvodnej dávke 80 mg a po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky 40 mg každý druhý týždeň. Pacienti, ktorí dosiahli aspoň odpoveď PASI 75 (skóre zlepšenia PASI aspoň 75 % v porovnaní s počiatočným stavom), pokračovali po 16 týždňoch liečby v intervale B a v otvorenej fáze dostávali 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň. Pacienti, ktorí si aj v týždni 33 udržali odpoveď $\geq$ PASI 75 a v intervale A boli randomizovaní na aktívnu liečbu, boli v intervale C znovu randomizovaní na podanie 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň alebo placebo počas ďalších 19 týždňov. Vo všetkých liečebných skupinách bolo na začiatku liečby priemerné skóre PASI 18,9 a skóre celkového hodnotenia lekárom (Physician's Global Assessment, PGA) sa pohybovalo od „stredne ťažkého“ (53 % hodnotených pacientov) po „ťažké“ (41 %) až „veľmi ťažké“ (6 %).

V štúdii II (CHAMPION) so psoriázou sa porovnávala účinnosť a bezpečnosť adalimumabu v porovnaní s metotrexátom a placebom u 271 pacientov. Pacienti dostávali počas 16 týždňov placebo, úvodnú dávku MTX 7,5 mg, ktorá sa potom zvyšovala do 12. týždňa na maximálnu dávku 25 mg alebo dostali úvodnú dávku 80 mg adalimumabu a potom 40 mg každý druhý týždeň (po 1. týždni od úvodnej dávky). K dispozícii nie sú údaje porovnávajúce adalimumab a MTX po liečbe trvajúcej viac ako 16 týždňov. Pacientom, ktorým sa podával MTX, a ktorí v týždni 8 a/alebo 12 mali odpoveď $\geq$ PASI 50, sa nepodali ďalšie zvýšené dávky. Vo všetkých liečebných skupinách bolo na začiatku liečby priemerné skóre PASI 19,7 a skóre PGA sa pohybovalo od „mierneho“ (< 1 %) po „stredne ťažké“ (48 %), „ťažké“ (46 %) až „veľmi ťažké“ (6 %).

Pacienti, ktorí sa zúčastnili klinických skúšaní fázy 2 aj fázy 3 zameraných na psoriázu, boli vhodní na zaradenie do otvoreného rozšíreného klinického skúšania s podávaním adalimumabu najmenej ďalších 108 týždňov.

V štúdiách I a II so psoriázou bol primárnym koncovým ukazovateľom pomer pacientov, ktorí v porovnaní so stavom na začiatku liečby dosiahli v týždni 16 odpoveď PASI 75 (pozri tabuľky 17 a 18).

Tabuľka 17
Štúdia I so psoriázou (REVEAL)
Účinnosť v týždni 16

	Placebo N = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň N = 814 n (%)
$\geq$ PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: čisté/minimálne	17 (4,3)	506 (62,2) ^b
^a percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď PASI 75, bolo vypočítané ako priemerná hodnota		
^b $p < 0,001$; adalimumab verus placebo		

Tabuľka 18
Štúdia II so psoriázou (CHAMPION)
Účinnosť v týždni 16

	Placebo N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň N = 108 n (%)
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
PGA: čisté/minimálne	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}
^a p < 0,001 adalimumab verzus placebo ^b p < 0,001 adalimumab verzus metotrexát ^c p < 0,01 adalimumab verzus placebo ^d p < 0,05 adalimumab verzus metotrexát			

V štúdiu I so psoriázou u pacientov, ktorí mali odpoveď PASI 75 a v týždni 33 boli znovu randomizovaní na placebo, stratilo adekvátnu odpoveď 28 % v porovnaní s 5 %, ktorým sa ďalej podával adalimumab, p < 0,001 (skóre PASI po týždni 33 a v týždni 52 alebo pred ním vyústilo do odpovede < PASI 50 v porovnaní s počiatočným stavom s minimálne 5-bodovým zvýšením skóre PASI v porovnaní s týždňom 33). Z pacientov, ktorí po opätovnej randomizácii na placebo stratili schopnosť adekvátne odpovedať, a ktorí boli potom zaradení do otvorenej rozšírenej štúdie, 38 % (25/66) znova získalo odpoveď PASI 75 po 12 týždňoch liečby a 55 % (36/66) po 24 týždňoch liečby.

Celkovo 233 pacientov, ktorí dosiahli skóre PASI 75 v 16. a 33. týždni, dostávalo kontinuálnu liečbu adalimumabom v trvaní 52 týždňov v štúdiu I so psoriázou a v liečbe adalimumabom pokračovali v otvorenom rozšírenom skúšaní. Po ďalších 108 týždňoch otvorenej liečby (v celkovom trvaní 160 týždňov) dosiahlo skóre PASI 75 74,7 % týchto pacientov a skóre PGA zodpovedajúce čistej pokožke alebo minimálne postihnutej pokožke 59,0 % pacientov. V analýze sa všetci pacienti vylúčení zo skúšania kvôli nežiaducim udalostiam alebo nedostatočnej účinnosti a tí, ktorým sa zvýšila dávka, považovali za pacientov bez odpovede, po ďalších 108 týždňoch otvorenej liečby (v celkovom trvaní 160 týždňov) skóre PASI 75 dosiahlo 69,6 % pacientov a skóre PGA zodpovedajúce čistej pokožke alebo minimálne postihnutej pokožke 55,7 %.

V otvorenom rozšírenom skúšaní sa hodnotilo pri vysadení liečby a pri pokračovaní v liečbe celkovo 347 pacientov so stálej odpoveďou na liečbu. V období vysadenia liečby sa príznaky psoriázy časom vrátili, s mediánom času po relaps (pokles skóre PGA na „stredne ťažká psoriáza“ alebo horšie skóre) približne 5 mesiacov. Žiadny z týchto pacientov nezaznamenal zhoršenie po náhlom vysadení liečby. Celkovo 76,5 % (218/285) pacientov, ktorí sa zúčastnili pokračujúcej liečby, malo po 16 týždňoch pokračujúcej liečby skóre PGA zodpovedajúce čistej pokožke alebo minimálne postihnutej pokožke, bez ohľadu na to, či u nich počas vysadenia liečby došlo k relapsu (69,1% [123/178] pacientov, u ktorých došlo k relapsu, a 88,8% [95/107] pacientov, u ktorých nedošlo k relapsu v období s vysadenou liečbou). Bezpečnostný profil počas pokračujúcej liečby bol podobný ako pred vysadením.

Pri hodnotení indexu DLQI (Dermatology Life Quality Index) sa preukázali významné zlepšenia v týždni 16 v porovnaní so stavom na začiatku liečby a s placebom (štúdie I a II) a MTX (štúdia II). Zlepšenia vo fyzickej a mentálnej zložke súhrnných skóre SF-36 v porovnaní s placebom v štúdiu I boli tiež významné.

V otvorenej rozšírenej štúdiu u pacientov, ktorých dávka bola kvôli odpovedi PASI pod 50 % stupňovaná zo 40 mg každý druhý týždeň na 40 mg týždenne, dosiahlo v 12. týždni 26,4 % (92/349) a v 24. týždni 37,8 % (132/349) pacientov odpoveď PASI 75.

Štúdia III so psoriázou (REACH) porovnávala účinnosť a bezpečnosť adalimumabu v porovnaní s placebom u 72 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou a psoriázou na rukách a/alebo chodidlách. Pacienti dostali úvodnú dávku 80 mg adalimumabu, po ktorej nasledovala dávka 40 mg každý druhý týždeň (počínajúc prvým týždňom po úvodnej dávke) alebo placebo po dobu 16 týždňov. V týždni 16 dosiahol PGA "čisté" alebo "takmer čisté" pre ruky a/alebo chodidlá štatisticky signifikantne vyšší podiel pacientov, ktorí dostávali adalimumab v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (30,6 % verzus 4,3 %, respektíve [P = 0,014]).

Štúdia IV so psoriázou porovnávala účinnosť a bezpečnosť adalimumabu v porovnaní s placebom u 217 dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou psoriázou nechtov. Pacientom bola podaná úvodná dávka 80 mg adalimumabu, po ktorej nasledovala 40 mg dávka každý druhý týždeň (počínajúc prvým týždňom po úvodnej dávke) alebo placebo po dobu 26 týždňov, po ktorých nasledovala liečba adalimumabom v otvorenej fáze štúdie v trvaní ďalších 26 týždňov. Hodnotenie závažnosti psoriázy nechtov zahŕňalo Modifikovaný index závažnosti psoriázy nechtov (Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI)), Celkové hodnotenie psoriázy nechtov na rukách lekárom (Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F)) a Index závažnosti psoriázy nechtov (Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)) (pozri tabuľku 19). Adalimumab preukázal liečebný prínos u pacientov so psoriázou nechtov s rôznym rozsahom postihnutia kože (BSA $\geq$ 10 % (60 % pacientov) a BSA < 10 % a $\geq$ 5 % (40 % pacientov)).

Tabuľka 19
Účinnosť v štúdiu IV so psoriázou v týždni 16, 26 a 52

Koncový ukazovateľ	16. týždeň placebom kontrolovaná štúdia		26. týždeň placebom kontrolovaná štúdia		52. týždeň otvorená fáza liečby
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg eow N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg eow N = 109	Adalimumab 40 mg eow N = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F čisté/minimálne a $\geq$ 2 stupne zlepšenia (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Percentuálna zmena v celkovom indexe NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a p < 0,001, adalimumab verzus placebo					

Pacienti liečení adalimumabom preukázali v 26. týždni štatisticky významné zlepšenie DLQI (Dermatology Life Quality Index) v porovnaní s placebom.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

Účinnosť adalimumabu bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdii zahŕňajúcej 114 pediatrických pacientov vo veku od 4 rokov s ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou (definovanou hodnotami PGA $\geq$ 4 alebo postihnutím > 20 % BSA alebo postihnutím > 10 % BSA s veľmi hrubými léziami alebo PASI $\geq$ 20 alebo $\geq$ 10 s klinicky relevantným postihnutím tváre, pohlavných orgánov alebo rúk/nôh), ktorí boli nedostatočne kontrolovaní lokálnou liečbou a helioterapiou alebo fototerapiou.

Pacienti dostávali adalimumab 0,8 mg/kg každý druhý týždeň (maximálne 40 mg); 0,4 mg/kg každý druhý týždeň (maximálne 20 mg) alebo metotrexát 0,1 – 0,4 mg/kg jedenkrát týždenne (maximálne 25 mg). V týždni 16 malo viac pacientov randomizovaných do skupiny liečenej adalimumabom 0,8 mg/kg pozitívnu reakciu, pokiaľ ide o účinnosť, (napr. PASI 75) v porovnaní s pacientmi, ktorí boli randomizovaní do skupiny liečenej 0,4 mg/kg každý druhý týždeň (every other week- eow) alebo MTX.

Tabuľka 20: Výsledky účinnosti liečby ložiskovej psoriázy u pediatrických pacientov v týždni 16

	MTX ^a N = 37	Adalimumab 0,8mg/kg eow N = 38
PASI 75 ^b	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: čisté/minimálne ^c	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)
^a MTX = metotrexát		
^b P = 0,027; adalimumab 0,8 mg/kg verzus MTX		
^c P = 0,083; adalimumab 0,8 mg/kg verzus MTX		

Pacienti, ktorí dosiahli PASI 75 a PGA čisté alebo minimálne, boli vysadení z liečby po dobu najviac 36 týždňov a boli sledovaní z hľadiska straty kontroly nad ochorením (t. j. zhoršenie PGA aspoň o 2 stupne). Pacienti boli potom znova liečení adalimumabom 0,8 mg/kg každý druhý týždeň (every other week – eow) počas ďalších 16 týždňov a miera odpovede pozorovaná pri opakovanej liečbe bola podobná ako v predchádzajúcom dvojito zaslepenom období: PASI 75 odpoveď 78,9 % (15 z 19 subjektov) a PGA čisté alebo minimálne 52,6 % (10 z 19 subjektov).

V otvorenom období štúdie boli odpovede PASI 75 a PGA čisté alebo minimálne zachované až počas ďalších 52 týždňov bez nových bezpečnostných zistení.

Crohnova choroba

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu sa hodnotila u viac ako 1500 pacientov s miernou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou (index aktivity Crohnovej choroby: Crohn's Disease Activity Index - CDAI $\geq$ 220 a $\leq$ 450) v randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách. Boli povolené súbežné stabilné dávky aminosalicylátov, kortikosteroidov a/alebo imunomodulačných liekov a 80 % pacientov pokračovalo v užívaní najmenej jedného z týchto liekov.

Indukcia klinickej remisie (definovaná ako CDAI < 150) sa hodnotila v dvoch štúdiách, CD štúdií I (CLASSIC I) a v CD štúdií II (GAIN). V CD štúdií I boli 299 pacientov bez predchádzajúcej liečby antagonistami TNF randomizovaní do jednej zo štyroch liečebných skupín; placebo v týždňoch 0 a 2, 160 mg adalimumabu v týždni 0 a 80 mg v týždni 2, 80 mg v týždni 0 a 40 mg v týždni 2, a 40 mg v týždni 0 a 20 mg v týždni 2. V CD štúdií II bolo 325 pacientov, ktorí stratili schopnosť odpovedať alebo mali neznášanlivosť infliximabu, randomizovaných tak, že dostávali buď 160 mg adalimumabu v týždni 0 a 80 mg v týždni 2 alebo placebo v týždňoch 0 a 2. Primárne na liečbu neodpovedajúci pacienti boli zo štúdií vylúčení a preto neboli ďalej hodnotení.

Pretrvávanie klinickej remisie sa hodnotilo v CD štúdií III (CHARM). V otvorenej fáze CD štúdie III dostalo 854 pacientov 80 mg v týždni 0 a 40 mg v týždni 2. V týždni 4 boli pacienti v štúdií s celkovým trvaním 56 týždňov randomizovaní do skupín so 40 mg každý druhý týždeň, 40 mg každý týždeň alebo placebo. Pacienti s klinickou odpoveďou na liečbu v týždni 4 (pokles v CDAI $\geq$ 70) boli stratifikovaní a analyzovaní oddelene od tých, ktorí boli do týždňa 4 bez klinickej odpovede. Znižovanie kortikosteroidu bolo povolené po týždni 8.

Indukcia remisie a percento odpovede v CD štúdií I a CD štúdií II sú uvedené v tabuľke 21.

Tabuľka 21
Indukcia klinickej remisie a odpovede
(percento pacientov)

	CD štúdia I: Pacienti doteraz neliečení infliximabom			CD štúdia II: Pacienti s predchádzajúcou liečbou infliximabom	
	Placebo N = 74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N = 76	Placebo N = 166	Adalimumab 160/80 mg N = 159
Týždeň 4					
Klinická remisia	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinická odpoveď (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Všetky hodnoty p sú párové porovnania adalimumabu verzus placebo

* p < 0,001

** p < 0,01

V oboch úvodných dávkovacích režimoch, 160/80 mg a 80/40 mg, sa do týždňa 8 pozorovali podobné počty remisí a nežiaduce účinky boli častejšie pozorované v skupine so 160/80 mg.

V CD štúdii III malo 58 % (499/854) pacientov v týždni 4 klinickú odpoveď a boli hodnotení v primárnej analýze. Z tých s klinickou odpoveďou na liečbu v týždni 4 bolo 48 % predtým vystavených liečbe iným antagonistom TNF. Doba trvania remisie a počty pacientov s odpoveďou na liečbu sú uvedené v tabuľke 22.

Výsledky klinickej remisie zostali pomerne nemenené bez ohľadu na predchádzajúcu expozíciu antagonistovi TNF.

Počet hospitalizácií a chirurgických zákrokov súvisiacich s ochorením bol v 56. týždni štatisticky signifikantne znížený pri používaní adalimumabu v porovnaní s placebom.

Tabuľka 22
Pretrvávanie klinickej remisie a odpovede
(percento pacientov)

	Placebo	40 mg adalimumabu každý druhý týždeň	40 mg adalimumabu každý týždeň
Týždeň 26	N = 170	N = 172	N = 157
Klinická remisia	17 %	40 %*	47 %*
Klinická odpoveď (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Pacienti v remisii bez steroidov počas ≥ 90 dní ^a	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
Týždeň 56	N = 170	N = 172	N = 157
Klinická remisia	12 %	36 %*	41 %*
Klinická odpoveď (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Pacienti v remisii bez steroidov počas ≥ 90 dní ^a	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

* $p < 0,001$ pre adalimumab verzus placebo, porovnania párových hodnôt

** $p < 0,02$ pre adalimumab verzus placebo, porovnania párových hodnôt

^a u tých, ktorí užívali kortikosteroidy na začiatku liečby

Z pacientov, ktorí boli v týždni 4 bez odpovede, do týždňa 12 odpovedalo 43 % pacientov liečených adalimumabom v porovnaní s 30 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo. Tieto výsledky naznačujú, že niektorí pacienti, ktorí neodpovedajú na liečbu do týždňa 4, majú prínos z pokračujúcej udržiavacej liečby do týždňa 12. Liečba, pokračujúca po 12. týždni, nevedla k signifikantne vyššiemu počtu odpovedí (pozri časť 4.2).

117 z 276 pacientov zo štúdie CD I a 272 zo 777 pacientov zo štúdií CD II a III bolo sledovaných počas otvorenej liečby adalimumabom minimálne 3 roky. 88 pacientov z CD I a 189 pacientov z CD II a III pokračovalo v liečbe až do klinickej remisie. Klinická odpoveď (CR-100) sa udržala u 102 pacientov z CD I a 233 pacientov z CD II a III.

Kvalita života

V CD štúdií I a CD štúdií II sa v týždni 4 dosiahlo štatisticky signifikantné zlepšenie celkového skóre v dotazníku pre zápalového ochorenia čreva (Inflammatory bowel disease questionnaire - IBDQ) u pacientov randomizovaných do skupín adalimumab 80/40 mg a adalimumab 160/80 mg v porovnaní s placebom a v týždňoch 26 a 56 sa pozorovalo v CD štúdií III vo všetkých skupinách liečených adalimumabom v porovnaní so skupinou s placebom.

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

Adalimumab sa hodnotil v multicentrickom, randomizovanom, dvojito zaslepenom klinickom skúšaní zameranom na hodnotenie účinnosti a bezpečnosti úvodnej a udržiavacej liečby dávkami závislými od telesnej hmotnosti (< 40 kg alebo ≥ 40 kg) u 192 pediatrických jedincov vo veku od 6 do 17 rokov (vrátane) s mierne ťažkou až ťažkou Crohnovou chorobou (CD), definovanou indexom aktivity Crohnovej choroby u detí (Pediatric Crohn's Disease Activity Index- PCDAI) so skóre > 30 . U týchto jedincov musela zlyhať konvenčná liečba CD (vrátane kortikosteroidov a/alebo imunomodulátorov). Jedinci mohli tiež predtým stratiť odpoveď na infliximab alebo ho netolerovať.

Všetci jedinci dostávali v otvorenej fáze úvodnú liečbu dávkou založenou na ich východiskovej telesnej hmotnosti: 160 mg v týždni 0 a 80 mg v týždni 2 jedinci ≥ 40 kg, prípadne 80 mg a 40 mg, jedinci < 40 kg.

V týždni 4 boli jedinci randomizovaní 1:1 na základe ich telesnej hmotnosti v tom čase buď na dávkovací režim s nízkou dávkou alebo štandardnou udržiavacou dávkou, ako je uvedené v tabuľke 23.

Tabuľka 23 Udržiavací režim		
Hmotnosť pacienta	Nízka dávka	Štandardná dávka
< 40 kg	10 mg každý druhý týždeň	20 mg každý druhý týždeň
≥ 40 kg	20 mg každý druhý týždeň	40 mg každý druhý týždeň

Výsledky účinnosti

Primárny koncový ukazovateľ v štúdií bola klinická remisia v týždni 26, definovaná ako skóre PCDAI ≤ 10.

Klinická remisia a klinická odpoveď na liečbu (definovaná ako zníženie skóre PCDAI o najmenej 15 bodov v porovnaní s východiskovou hodnotou) sú uvedené v tabuľke 24. Percentá vysadenia kortikosteroidov alebo imunomodulátorov sú uvedené v tabuľke 25.

Tabuľka 24 Pediatrická CD štúdia Klinická remisia PCDAI a odpoveď			
	Štandardná dávka 40/20 mg každý druhý týždeň N = 93	Nízka dávka 20/10 mg každý druhý týždeň N = 95	Hodnota p*
Týždeň 26			
Klinická remisia	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinická odpoveď	59,1 %	48,4 %	0,073
Týždeň 52			
Klinická remisia	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinická odpoveď	41,9 %	28,4 %	0,038
* porovnanie hodnoty p štandardná dávka verzus nízka dávka			

Tabuľka 25 Pediatrická CD štúdia Vysadenie kortikosteroidov alebo imunomodulátorov a remisia fistúl			
	Štandardná dávka 40/20 mg každý druhý týždeň	Nízka dávka 20/10 mg každý druhý týždeň	Hodnota p ¹
Vysadenie kortikosteroidov	N = 33	N = 38	
Týždeň 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Týždeň 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Vysadenie imunomodulátorov²	N = 60	N = 57	
Týždeň 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Remisia fistúl³	N = 15	N = 21	
Týždeň 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Týždeň 52	40,0 %	23,8 %	0,303

¹ porovnanie hodnoty p štandardná dávka verzus nízka dávka

² imunosupresívna liečba mohla byť zastavená len v týždni 26 alebo neskôr na základe uváženia skúšajúceho lekára o tom, či jedinec spĺňa kritéria klinickej odpovede

³ definované ako uzavretie všetkých fistúl, ktoré secernovali na začiatku liečby, prinajmenšom pri 2 po sebe nasledujúcich návštevách po východiskovej návšteve

Štatisticky významné zvýšenia (zlepšenie) indexu telesnej hmotnosti a rýchlosti rastu z východiskového stavu do týždňa 26 a 52 boli pozorované u oboch liečebných skupín.

Štatisticky a klinicky významné zlepšenia v porovnaní s východiskovým stavom boli pozorované u oboch liečebných skupín aj pre parametre kvality života (vrátane IMPACT III).

Sto pediatrických pacientov (n = 100) zo štúdie s Crohnovou chorobou pokračovalo v otvorenej dlhodobej predĺženej štúdii. Po 5 rokoch liečby adalimumabom pretrvala klinická remisia u 74,0 % (37/50) z 50 pacientov, ktorí zotrvali v štúdiu a u 92,0 % (46/50) pacientov pretrvala klinická odpoveď podľa PCDAI.

Ulcerózna kolitída

Bezpečnosť a účinnosť viacsobného podania adalimumabu sa overila u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou (Mayo skóre 6 až 12 vrátane endoskopického podskóre 2 až 3) v randomizovaných dvojito zaslepených placebom kontrolovaných štúdiách.

V štúdii UC-I bolo zaradených 390 pacientov v minulosti neliečených antagonistami TNF, ktorí boli randomizovaní do skupín, v ktorých im bolo podávané buď placebo v týždni 0 a 2 a 160 mg adalimumabu v týždni 0 a následne 80 mg v týždni 2 alebo 80 mg adalimumabu v týždni 0 a následne 40 mg v týždni 2. Po týždni 2 dostávali pacienti v oboch ramenách s adalimumabom dávku 40 mg každý druhý týždeň. Klinická remisia (definovaná ako Mayo skóre ≤ 2 bez podskóre > 1) sa hodnotila v týždni 8.

V štúdii UC-II dostávalo 248 pacientov dávku 160 mg adalimumabu v týždni 0, 80 mg v týždni 2 a následne 40 mg každý druhý týždeň a 246 pacientov dostávalo placebo. U klinických výsledkov sa hodnotila indukcia remisie v týždni 8 a udržanie remisie v týždni 52.

Pacienti, u ktorých sa liečba začala dávkou 160/80 mg adalimumabu, dosiahli klinickú remisiu v týždni 8 v signifikantne vyššom percente v porovnaní s placebom v štúdii UC-I (18 % vs. 9 %, $p = 0,031$) a v štúdii UC-II (17 % vs. 9 %, $p = 0,019$). U 21 zo 41 subjektov (51 %), ktorým sa v štúdii UC-II podával adalimumab a ktorí dosiahli remisiu v týždni 8, bola dosiahnutá remisia aj v týždni 52.

Výsledky z celej populácie štúdie UC-II sú zobrazené v tabuľke 26.

Tabuľka 26
Odpoveď, remisia a hojenie sliznice v štúdiu UC-II
(percento pacientov)

	Placebo	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň
Týždeň 52	N = 246	N = 248
Klinická odpoveď	18 %	30 %*
Klinická remisia	9 %	17 %*
Hojenie sliznice	15 %	25 %*
Remisia bez steroidov po ≥ 90 dní ^a	6 % (N = 140)	13 %* (N = 150)
Týždeň 8 a 52		
Udržanie odpovede	12 %	24 %**
Udržanie remisie	4 %	8 %*
Udržanie hojenia sliznice	11 %	19 %*

Klinická remisia je definovaná ako Mayo skóre ≤ 2 bez podskóre > 1 ;

Klinická odpoveď je definovaná ako zníženie Mayo skóre o ≥ 3 body a ≥ 30 % v porovnaní s východiskovým stavom plus pokles podskóre rektálneho krvácania [rectal bleeding subscore, RBS] o ≥ 1 alebo absolútny RBS 0 alebo 1;

* $p < 0,05$ párové porovnanie hodnôt u adalimumabu v porovnaní s placebom

** $p < 0,001$ párové porovnanie hodnôt u adalimumabu v porovnaní s placebom.

^a Z tých, ktorí pôvodne dostávali kortikosteroidy.

Z tých pacientov, ktorí mali odpoveď v týždni 8, malo v 52. týždni 47 % odozvu, 29 % bolo v remisii, u 41 % sa hojila sliznica a 20 % bolo v remisii bez steroidov počas ≥ 90 dní.

Približne u 40 % pacientov v štúdiu UC-II zlyhala predtým liečba antagonistom TNF infliximabom. Účinnosť adalimumabu u týchto pacientov bola znížená v porovnaní s pacientmi, ktorí neboli liečení antagonistom TNF. Medzi pacientmi, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba antagonistom TNF, dosiahli v týždni 52 remisiu 3 % pacientov na placebe a 10 % pacientov na adalimumabe.

Pacienti zo štúdie UC-I a UC-II mali možnosť prejsť do otvorenej dlhodobej rozšírenej štúdie (UC-III). Po 3 rokoch liečby adalimumabom 75 % pacientov (301/402) zotrvalo v klinickej remisii podľa parciálneho Mayo skóre.

Frekvencia hospitalizácií

Počas 52-týždňového sledovania v štúdiách UC-I a UC-II bola v ramene s adalimumabom pozorovaná nižšia frekvencia hospitalizácií z akejkoľvek príčiny a hospitalizácií súvisiacich s UC v porovnaní s ramenom s placebom. Počet hospitalizácií z akejkoľvek príčiny v skupine liečenej adalimumabom bol 0,18 pacientorokov v porovnaní s 0,26 pacientorokov v skupine s placebom a zodpovedajúce údaje pre hospitalizácie súvisiace s UC boli 0,12 pacientorokov v porovnaní s 0,22 pacientorokov.

Kvalita života

V štúdiu UC-II viedla liečba adalimumabom k zlepšeniu skóre v dotazníku pre zápalového ochorenia čreva (Inflammatory bowel disease questionnaire - IBDQ).

Uveitída

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu sa hodnotili u dospelých pacientov s neinfekčnou intermediárnou a posteriornou uveitídou a panuveitídou, s vylúčením pacientov s izolovanou anteriornou uveitídou, v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách (UV I a II). Pacienti dostávali placebo alebo adalimumab v úvodnej dávke 80 mg, potom

nasledovala dávka 40 mg každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky. Povoľené bolo súčasné podávanie stabilných dávok jedného nebiologického imunosupresíva.

V štúdií UV I sa hodnotilo 217 pacientov s aktívnou uveitídou napriek liečbe kortikosteroidmi (perorálny prednizón v dávke 10 až 60 mg/deň). Na začiatku štúdie dostávali všetci pacienti 2-týždňovú štandardizovanú dávku prednizónu 60 mg/deň, potom nasledoval harmonogram povinného znižovania dávky s úplným vysadením kortikosteroidov do 15. týždňa.

V štúdií UV II sa hodnotilo 226 pacientov s neaktívnou uveitídou vyžadujúcich chronickú liečbu kortikosteroidmi (perorálny prednizón v dávke 10 až 35 mg/deň) na začiatku liečby na kontrolu ich ochorenia. Pacienti následne absolvovali povinný harmonogram znižovania dávky s úplným vysadením kortikosteroidov do 19. týždňa.

Primárnym koncovým ukazovateľom v oboch štúdiách bol „čas do zlyhania liečby“. Zlyhanie liečby bolo definované ako viaczožkový výsledok založený na zápalových chorioretinálnych a/alebo zápalových retinálnych vaskulárnych léziách, hodnotení buniek prednej komory (anterior chamber - AC), hodnotení zákalu sklovca (vitreous haze - VH) a najlepšej korigovanej ostrosti videnia (best corrected visual acuity - BCVA).

Klinická odpoveď

Výsledky oboch štúdií preukázali štatisticky významné zníženie rizika zlyhania liečby u pacientov liečených adalimumabom oproti pacientom, ktorí dostávali placebo (pozri tabuľku 27). V oboch štúdiách sa preukázal skorý a pretrvávajúci účinok adalimumabu na mieru zlyhania liečby v porovnaní s placebom (pozri obrázok 2).

Tabuľka 27
Čas do zlyhania liečby v štúdiách UV I a UV II

Analýza Liečba	N	Zlyhanie N (%)	Medián času do zlyhania (mesiace)	HR^a	IS 95 % pre HR^a	Hodnota P^b
Čas do zlyhania liečby v 6. týždni alebo neskôr v štúdií UV I						
Primárna analýza (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001
Čas do zlyhania liečby v 2. týždni alebo neskôr v štúdií UV II						
Primárna analýza (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NO ^c	0,57	0,39; 0,84	0,004

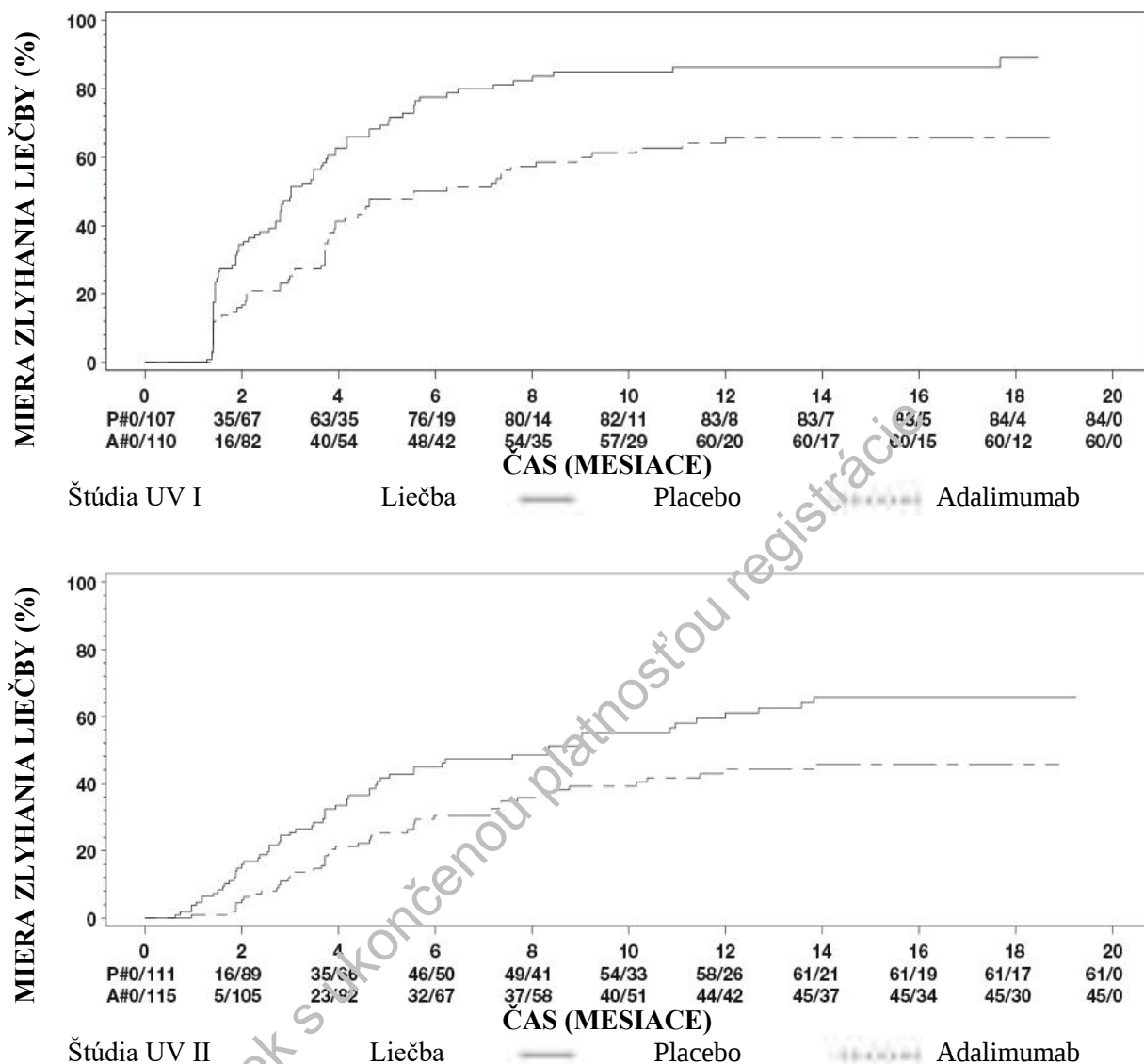
Poznámka: Ako udalosť sa započítavalo zlyhanie liečby v 6. týždni alebo neskôr (štúdia UV I), alebo v 2. týždni alebo neskôr (štúdia UV II). Prípady ukončenia liečby z iných dôvodov ako zlyhanie liečby sa vyradili v čase ukončenia.

^a HR adalimumabu oproti placebu z regresného modelu relatívneho rizika s liečbou ako faktorom.

^b 2-stranná hodnota P z logaritmickeho testu poradi.

^c NO = nemožno odhadnúť. Udalosť sa vyskytla u menej než polovice rizikových účastníkov.

Obrázok 2: Kaplanove-Meierove krivky znázorňujúce čas do zlyhania liečby v 6. týždni alebo neskôr (štúdia UV I), alebo v 2. týždni alebo neskôr (štúdia UV II)



Poznámka: P# = placebo (počet udalostí/počet rizikových účastníkov); A# = Adalimumab (počet udalostí/počet rizikových účastníkov).

V štúdiu UV I sa pozorovali štatisticky významné rozdiely v prospech adalimumabu v porovnaní s placebom pre každú zložku zlyhania liečby. V štúdiu UV II sa pozorovali štatisticky významné rozdiely len v prípade ostrosti videnia, ale aj ostatné zložky boli číselne v prospech adalimumabu.

Zo 417 pacientov zahrnutých do nekontrolovaného dlhodobého predĺženia štúdií UV I a UV II bolo 46 pacientov považovaných za nevhodných (napr. vyvinuli sa u nich sekundárne komplikácie k diabetickej retinopatii v dôsledku operácie sivého zákalu alebo vitrektómii) a boli vylúčení z primárnej analýzy účinnosti. Z 371 zostávajúcich pacientov 276 hodnotiteľných pacientov dosiahlo 78 týždňov otvorenej liečby adalimumabom. Z pozorovaných údajov vyplýva, že 222 (80,4 %) pacientov bolo v pokojovej fáze (bez aktívnych zápalových lézií, stupeň hodnotenia buniek prednej komory $\leq 0,5 +$, stupeň hodnotenia zákalu sklovca $\leq 0,5 +$) so súčasnou dávkou steroidov $\leq 7,5$ mg denne a 184 (66,7 %) sa nachádzalo v pokojovej fáze bez steroidov. Hodnota BCVA sa v týždni 78 buď zlepšila, alebo udržala (zhoršenie < 5 písmen) u 88,4 % očí. Spomedzi pacientov, ktorí prerušili účasť na štúdiu pred týždňom 78, 11 % prerušilo v dôsledku nežiaducich účinkov a 5 % v dôsledku nedostatočnej odpovede na liečbu adalimumabom.

Kvalita života

V oboch klinických štúdiách sa merali výsledky súvisiace s funkciou videnia hlásené pacientmi s použitím dotazníka NEI VFQ-25. Výsledky adalimumabu boli číselne priaznivejšie pre väčšinu vedľajších skóre so štatisticky významnými priemernými rozdielmi pre celkové videnie, bolesť oka, videnie na blízko, duševné zdravie a celkové skóre v štúdii UV I a pre celkové videnie a duševné zdravie v štúdii UV II. Účinky súvisiace s videním neboli číselne priaznivejšie pre adalimumab v prípade farebného videnia v štúdii UV I a farebného videnia, periférneho videnia a videnia na blízko v štúdii UV II.

Uveitída u pediatrických pacientov

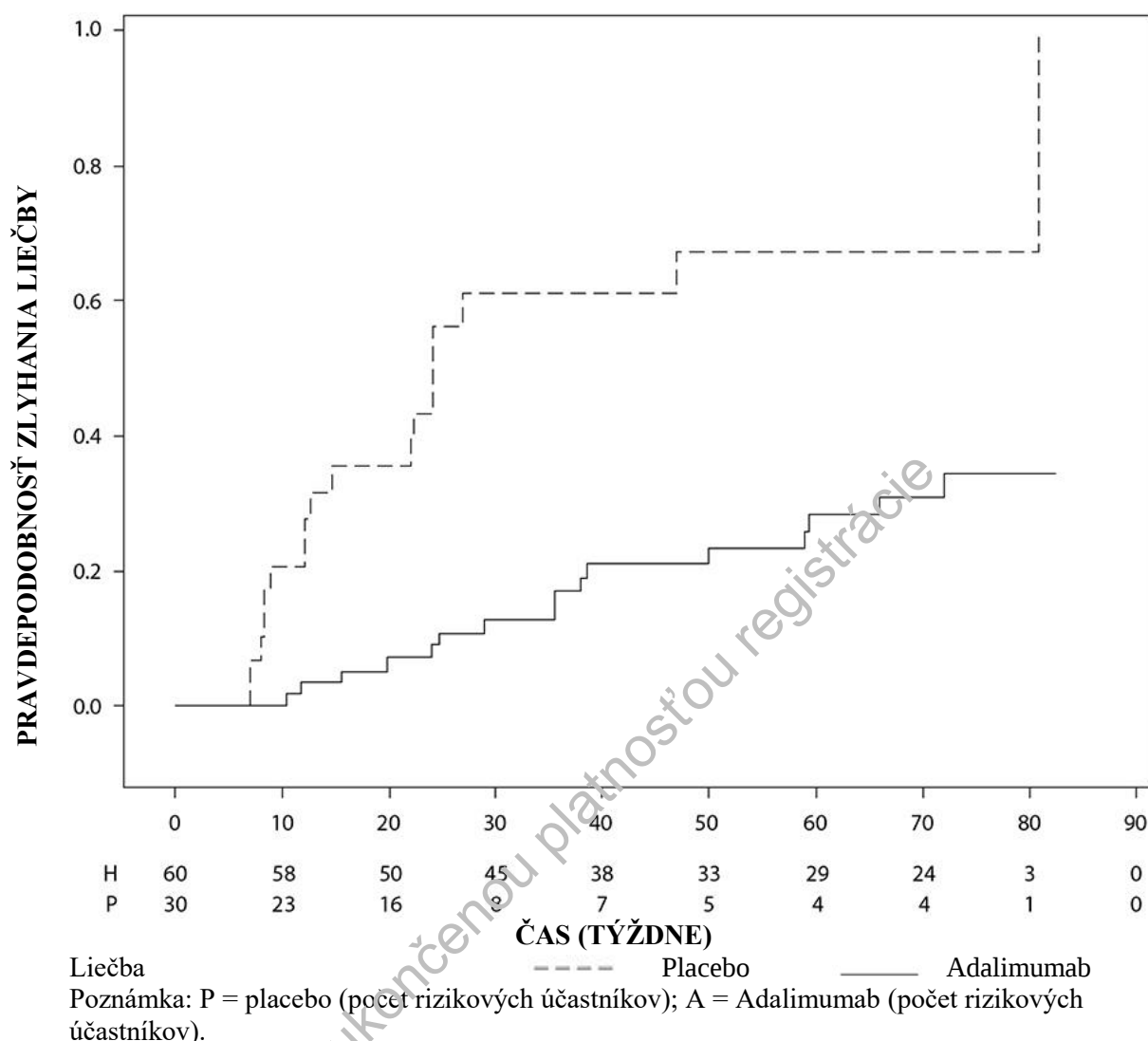
Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu sa hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdii s účasťou 90 pediatrických pacientov vo veku od 2 do < 18 rokov s aktívnou neinfekčnou anteriórnou uveitídou spojenou s JIA, ktorí nereagovali na najmenej 12-týždňovú liečbu metotrexátom. Pacienti dostávali buď placebo alebo 20 mg adalimumabu (ak < 30 kg), alebo 40 mg adalimumabu (ak $\geq$ 30 kg) každý druhý týždeň v kombinácii s východiskovou dávkou metotrexátu.

Primárnym koncovým ukazovateľom bol „čas do zlyhania liečby“. Kritériami zlyhania liečby boli zhoršenie alebo trvalé nezlepšenie očného zápalu, čiastočné zlepšenie s rozvojom trvalých očných komorbidít alebo zhoršenie očných komorbidít, nepovolené používanie súbežne podávaných liekov a prerušenie liečby na dlhší čas.

Klinická odpoveď

Adalimumab významne oddialil čas do zlyhania liečby v porovnaní s placebom (pozri obrázok 3, $P < 0,0001$ z logaritmickeho testu poradi). Medián času do zlyhania liečby bol 24,1 týždňa u pacientov liečených placebom, zatiaľ čo medián času do zlyhania liečby u pacientov liečených adalimumabom nebolo možné stanoviť, pretože zlyhanie liečby zaznamenalo menej ako polovica týchto pacientov. Adalimumab výrazne znížil riziko zlyhania liečby o 75 % v porovnaní s placebom, ako je to vidieť z pomeru rizika (HR = 0,25 [95 % IS: 0,12; 0,49]).

Obrázok 3: Kaplanove-Meierove krivky znázorňujúce čas do zlyhania liečby v štúdiu uveitídy u pediatrických pacientov



Imunogenicita

Počas liečby adalimumabom sa môžu tvoriť protilátky proti adalimumabu. Tvorba protilátok proti adalimumabu je spojená so zvýšeným klírensom a zníženou účinnosťou adalimumabu. Nie je zrejмый vzťah medzi prítomnosťou protilátok proti adalimumabu a výskytom nežiaducich účinkov.

Pediatrická populácia

Európska lieková agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim adalimumab v jednej alebo viacerých podskupinách pediatrickej populácie, ulceróznou kolitídou, informácie o pediatrickom použití, pozri časť 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia a distribúcia

Po subkutánnom podaní jednorazovej dávky 40 mg bola absorpcia a distribúcia adalimumabu pomalá. Maximálne sérové koncentrácie sa dosiahli asi 5 dní po podaní. Priemerná absolútna biologická dostupnosť adalimumabu, na základe troch štúdií, bola 64 % po podaní jednorazovej subkutánnej dávky 40 mg. Po jednorazových intravenózných dávkach v rozpätí od 0,25 do 10 mg/kg boli

koncentrácie lieku úmerné dávke. Po dávkach 0,5 mg/kg (~ 40 mg) bol klírens v rozsahu od 11 do 15 ml/hodinu, distribučný objem (V_{ss}) v rozsahu od 5 do 6 litrov a priemerný polčas terminálnej fázy bol približne dva týždne. Koncentrácie adalimumabu v synoviálnej tekutine, stanovené u niekoľkých pacientov s ťažkou reumatoidnou artritídou, boli v rozsahu od 31 do 96 % sérových koncentrácií.

Po subkutánnom podávaní 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň u dospelých pacientov s reumatoidnou artritídou (RA) boli najnižšie priemerné sérové koncentrácie v rovnovážnom stave približne 5 µg/ml (bez súbežnej liečby metotrexátom) a 8 až 9 µg/ml (pri súbežnej liečbe metotrexátom). Najnižšie sérové koncentrácie adalimumabu v rovnovážnom stave sa zvyšovali približne úmerne s dávkou pri subkutánnom podávaní 20, 40 a 80 mg každý druhý týždeň aj každý týždeň.

Po podávaní dávky 24 mg/m² (až do maxima 40 mg) subkutánne každý druhý týždeň pacientom s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou (JIA), ktorí mali 4 až 17 rokov, bola najnižšia priemerná sérová koncentrácia adalimumabu v rovnovážnom stave (hodnoty merané v týždňoch 20 až 48) $5,6 \pm 5,6$ µg/ml (102 % CV) pri adalimumabe bez súbežného metotrexátu a $10,9 \pm 5,2$ µg/ml (47,7 % CV) so súbežným metotrexátom.

U pacientov s polyartikulárnou JIA, ktorí boli vo veku 2 až < 4 roky alebo 4 roky a viac a mali hmotnosť < 15 kg, ktorým bol podávané dávky adalimumabu 24 mg/m², boli najnižšie priemerné sérové koncentrácie adalimumabu v rovnovážnom stave $6,0 \pm 6,1$ µg/ml (101 % CV) pri adalimumabe bez súbežného metotrexátu a $7,9 \pm 5,6$ µg/ml (71,2 % CV) so súbežným metotrexátom.

Po podávaní dávky 24 mg/m² (až do maxima 40 mg) subkutánne každý druhý týždeň pacientom s artritídou spojenou s entezitídou, ktorí mali 6 až 17 rokov, boli najnižšie priemerné sérové koncentrácie adalimumabu v rovnovážnom stave $8,8 \pm 6,6$ µg/ml pri adalimumabe bez súbežného metotrexátu a $11,8 \pm 4,3$ µg/ml so súbežným metotrexátom (hodnoty merané v 24. týždni).

Po subkutánnom podávaní 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň dospelým pacientom s nerádiografickou axiálnou spondylartritídou bola v týždni 68 priemerná ($\pm$ SD) najnižšia koncentrácia v rovnovážnom stave $8,0 \pm 4,6$ µg/ml.

U dospelých pacientov so psoriázou bola priemerná najnižšia rovnovážna koncentrácia 5 µg/ml počas liečby adalimumabom v monoterapii v dávke 40 mg každý druhý týždeň.

Po podávaní dávky 0,8 mg/kg (až do maxima 40 mg) subkutánne každý druhý týždeň pediatrickým pacientom s chronickou ložiskovou psoriázou priemerná najnižšia ($\pm$ SD) sérová koncentrácia adalimumabu v rovnovážnom stave približne $7,4 \pm 5,8$ µg/ml (79 % CV).

U pacientov s Crohnovou chorobou úvodná dávka 80 mg adalimumabu v týždni 0 nasledovaná dávkou 40 mg adalimumabu v týždni 2 dosahuje počas indukčného obdobia najnižšiu hodnotu sérových koncentrácií adalimumabu približne 5,5 µg/ml. Úvodná dávka 160 mg adalimumabu v týždni 0 nasledovaná 80 mg adalimumabu v týždni 2 dosahuje počas indukčného obdobia najnižšiu hodnotu sérových koncentrácií adalimumabu približne 12 µg/ml. U tých pacientov s Crohnovou chorobou, ktorí dostávali udržiavaciu dávku 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň, sa pozorovali priemerné rovnovážne najnižšie hladiny približne 7 µg/ml.

V otvorenej liečbe detských pacientov so stredne ťažkou až ťažkou CD bola úvodná dávka adalimumabu 160/80 alebo 80/40 mg v týždni 0 a 2, a to v závislosti od hranice telesnej hmotnosti 40 kg. V týždni 4 boli pacienti randomizovaní 1:1 do skupín s udržiavacou liečbou buď so štandardnou dávkou (40/20 mg každý druhý týždeň (every other week - eow)) alebo nízkou dávkou (20/10 mg každý druhý týždeň (every other week - eow)) v závislosti od telesnej hmotnosti. Priemerné najnižšie ($\pm$ SD) sérové koncentrácie adalimumabu dosiahnuté v týždni 4 boli $15,7 \pm 6,6$ µg/ml u pacientov ≥ 40 kg (160/80 mg) a $10,6 \pm 6,1$ µg/ml u pacientov < 40 kg (80/40 mg).

U pacientov, ktorí ostali na randomizovanej liečbe, boli v týždni 52 priemerné najnižšie ($\pm$ SD) koncentrácie adalimumabu $9,5 \pm 5,6$ µg/ml pre skupinu so štandardnou dávkou a $3,5 \pm 2,2$ µg/ml pre

skupinu s nízkou dávkou. Priemerné najnižšie koncentrácie sa udržali u pacientov, ktorí pokračovali v liečbe adalimumabom každý druhý týždeň počas 52 týždňov. U pacientov, u ktorých sa dávka zvýšila z režimu každý druhý týždeň na raz týždenne boli v týždni 52 priemerné ($\pm$ SD) sérové koncentrácie adalimumabu $15,3 \pm 11,4$ $\mu\text{g/ml}$ (40/20 mg, raz týždenne) a $6,7 \pm 3,5$ $\mu\text{g/ml}$ (20/10 mg, raz týždenne).

U pacientov s ulceróznou kolitídou, ktorým sa podávala úvodná dávka 160 mg adalimumabu v týždni 0, po ktorej nasledovala dávka 80 mg adalimumabu v týždni 2, sa dosiahli najnižšie sérové koncentrácie adalimumabu 12 $\mu\text{g/ml}$ počas obdobia indukcie. Priemerne najnižšie hladiny v rovnovážnom stave s hodnotou približne 8 $\mu\text{g/ml}$ sa pozorovali u pacientov s ulceróznou kolitídou, ktorým sa podávala udržiavacia dávka 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň.

U dospelých pacientov s uveitídou, ktorým sa podávala úvodná dávka 80 mg adalimumabu v týždni 0, po ktorej nasledovala dávka 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň od 1. týždňa, sa zistili priemerné koncentrácie v rovnovážnom stave približne 8 až 10 $\mu\text{g/ml}$.

Expozícia adalimumabu u pediatrických pacientov s uveitídou sa predpovedala s použitím populačného farmakokinetického modelovania a simulácie na základe farmakokinetických parametrov zistených naprieč indikáciami u iných pediatrických pacientov (s pediatrickou psoriázou, juvenilnou idiopatickou artritídou, pediatrickou Crohnovou chorobou a artritídou spojenou s entezitídou). Nie sú dostupné žiadne klinické údaje o expozícii týkajúcej sa použitia úvodnej dávky u detí < 6 rokov. Predpokladané expozície naznačujú, že za neprítomnosti metotrexátu môže viesť úvodná dávka k počiatočnému zvýšeniu systémovej expozície.

Populačné farmakokinetické a farmakokinetické/farmakodynamické modelovanie a simulácia predpovedali porovnateľnú expozíciu a účinnosť adalimumabu u pacientov liečených 80 mg každý druhý týždeň v porovnaní so 40 mg každý týždeň (vrátane dospelých pacientov s RA, HS, UC, CD alebo Ps, dospievajúcich pacientov s HS a pediatrických pacientov ≥ 40 kg s CD).

Vzťah expozícia – odpoveď u pediatickej populácie

Na základe údajov z klinických štúdií u pacientov s JIA (pJIA a ERA) sa stanovil vzťah expozícia – odpoveď medzi plazmatickými koncentraciami a odpoveďou PedACR 50. Zrejma plazmatická koncentrácia adalimumabu, ktorá predstavuje polovicu maximálnej pravdepodobnosti odpovede PedACR, 50 (EC50), bola 3 $\mu\text{g/ml}$ (95 % IS: 1 - 6 $\mu\text{g/ml}$).

Vzťahy expozícia – odpoveď medzi koncentráciou adalimumabu a účinnosťou u pediatrických pacientov s ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou boli stanovené pre PASI 75 resp. PGA čisté alebo minimálne. Hodnoty PASI 75 aj PGA čisté alebo minimálne rástli so zvyšujúcimi sa koncentraciami adalimumabu s podobnou zrejmou EC50 približne 4,5 $\mu\text{g/ml}$ (95 % IS 0,4 - 47,6 resp. 1,9 - 10,5).

Eliminácia

Populačná farmakokinetická analýza údajov od viac ako 1300 pacientov s RA odhalila tendenciu k vyššiemu zdanlivému klírensu adalimumabu so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou. Po úprave vzhľadom na hmotnostné rozdiely, pohlavie a vek sa preukázal minimálny vplyv na klírens adalimumabu. Sérové hladiny voľného adalimumabu (neviazaného na protilátky proti adalimumabu, anti-adalimumab antibodies- AAA) boli nižšie u pacientov s merateľným AAA.

Porucha funkcie pečene alebo obličiek

Adalimumab nebol študovaný u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje, na základe štúdií toxicity po jednorazovej dávke, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity, neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V štúdií embryofetálnej toxicity/perinatálneho vývoja, uskutočnenej u opíc rodu *Cynomolgus*, ktorým sa podávali dávky 0, 30 a 100 mg/kg (9 - 17 opíc/skupina), sa nezistil žiadny dôkaz poškodenia plodov, spôsobený adalimumabom. Ani štúdie karcinogenity ani štandardné hodnotenie fertility a postnatálnej toxicity adalimumabu sa neuskutočnili pre nedostatok vhodných modelov pre protilátku s obmedzenou skríženou reaktivitou na TNF hlodavcov a na rozvoj neutralizačných protilátok u hlodavcov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Manitol
Chlorid sodný
Monohydrát kyseliny citrónovej
Trinátriumcitrát
Polysorbát 80
Hydroxid sodný (na úpravu pH)
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, a preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Naplnenú injekčnú striekačku alebo naplnené pero uchovávať vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Jednorazová naplnená injekčná striekačka alebo naplnené pero sa môže uchovávať pri teplote do maximálne 25 °C po dobu až 14 dní. Naplnená injekčná striekačka alebo naplnené pero sa musí chrániť pred svetlom a zlikvidovať, ak sa nepoužije v priebehu tohto 14-dňového obdobia.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Kromeja 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

0,8 ml roztoku v naplnenej injekčnej striekačke (sklo typu I) s tenkou 29G, 12 mm (1/2 inch) ihlou s bezlatexovým krytom, piestovou zátkou (syntetická guma), predĺženou prstencovou obrubou a pasívnym ochranným krytom ihly.

Balenie obsahuje:

- 2 naplnené injekčné striekačky s 2 alkoholom napustenými tampónmi
- 6 naplnených injekčných striekačiek so 6 alkoholom napustenými tampónmi

Kromea 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere

0,8 ml roztoku v naplnenom Physioject™ pere pozostávajúcom z naplnenej injekčnej striekačky (sklo typu I) s tenkou 29G, 12 mm (1/2 inch) ihlou s bezlatexovým krytom a piestovou zátkou (syntetická guma). Pero je ručné, mechanické, injekčné zariadenie na jednorazové použitie.

Balenie obsahuje:

- 2 naplnené perá s 2 alkoholom napustenými tampónmi
- 6 naplnených pier so 6 alkoholom naplnenými tampónmi

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA

Kromea 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

EU/1/19/1357/002

EU/1/19/1357/004

Kromea 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere

EU/1/19/1357/003

EU/1/19/1357/005

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 2. apríl 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Kromea 40 mg/0,8 ml injekčný roztok na pediatrické použitie

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá 0,8 ml jednodávková injekčná liekovka obsahuje 40 mg adalimumabu.

Adalimumab je rekombinantná ľudská monoklonálna protilátka, produkovaná ovariálnymi bunkami čínskeho škrečka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).

Číry, bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Juvenilná idiopatická artritída

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída

Kromea je v kombinácii s metotrexátom indikovaná na liečbu aktívnej polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy u pacientov vo veku od 2 rokov, ktorí mali neadekvátnu odpoveď na jedno alebo viac ochorení modifikujúcich antireumatiká (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs- DMARDs). Kromea sa môže podávať ako monoterapia v prípade intolerancie metotrexátu alebo ak je pokračovanie v liečbe metotrexátom nevhodné (účinnosť v monoterapii, pozri časť 5.1). Adalimumab sa neskúmal u pacientov mladších ako 2 roky.

Artritída spojená s entezitídou

Kromea je indikovaná na liečbu aktívnej artritídy spojenej s entezitídou u pacientov vo veku 6 rokov a starších, ktorí mali neadekvátnu odpoveď na konvenčnú liečbu alebo ju netolerujú (pozri časť 5.1).

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

Kromea je indikovaná na liečbu ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy u detí a dospievajúcich vo veku od 4 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na lokálnu liečbu a fototerapiu alebo sú nevhodnými kandidátmi na tieto terapie.

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

Kromea je indikovaný na liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej Crohnovej choroby u pediatrických pacientov (vo veku od 6 rokov), ktorí mali neadekvátnu odpoveď na konvenčnú liečbu vrátane

primárnej nutričnej liečby a kortikosteroidov a/alebo imunomodulátorov, alebo ktorí takúto liečbu netolerujú alebo je u nich kontraindikovaná.

Uveitída u pediatrických pacientov

Kromeya je indikovaná na liečbu chronickej neinfekčnej anteriórnej uveitídy u pediatrických pacientov vo veku od 2 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu alebo ju netolerujú, alebo u ktorých je konvenčná liečba nevhodná.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Kromeyou má začať a monitorovať odborný lekár so skúsenosťami v diagnostike a liečbe ochorení, na ktoré je Kromeya indikovaná. Oftalmológom sa odporúča, aby sa pred začatím liečby Kromeyou poradili s príslušným špecialistom (pozri časť 4.4). Pacientom, ktorí sú liečení Kromeyou, sa má poskytnúť informačná kartička pre pacienta.

Po riadnom zaškolení v injekčnej technike si pacienti môžu sami podávať Kromeyu, ak ich lekár rozhodne, že je to vhodné a ak je v prípade potreby zaistená lekárska pomoc.

Počas liečby Kromeyou sa má optimalizovať iná sprievodná liečba (napr. kortikosteroidy a/alebo imunomodulačné lieky).

Dávkovanie

Pediatrická populácia

Juvenilná idiopatická artritída

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída vo veku od 2 rokov

Odporúčaná dávka Kromeyi u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou vo veku od 2 rokov je založená na telesnej hmotnosti (tabuľka 1). Kromeya sa podáva každý druhý týždeň vo forme subkutánnej injekcie.

Tabuľka 1. Dávkovanie Kromeyi u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou

Hmotnosť pacienta	Dávkovací režim
10 kg až < 30 kg	20 mg každý druhý týždeň
≥ 30 kg	40 mg každý druhý týždeň

Dostupné údaje naznačujú, že klinická odpoveď sa zvyčajne dosiahne v priebehu 12 týždňov liečby. Ak pacient v tomto období neodpovedá na liečbu, má sa pokračovanie v liečbe starostlivo zvážiť.

Neexistuje žiadne relevantné použitie adalimumabu u pacientov mladších ako 2 roky pre túto indikáciu.

Kromeya môže byť k dispozícii aj v iných formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Artritída spojená s entezitídou

Odporúčaná dávka Kromeyi u pacientov s artritídou spojenou s entezitídou vo veku od 6 rokov je založená na telesnej hmotnosti (tabuľka 2). Kromeya sa podáva každý druhý týždeň vo forme subkutánnej injekcie.

Tabuľka 2. Dávkovanie Kromeyi u pacientov s artritídou spojenou s entezitídou

Hmotnosť pacienta	Dávkovací režim
15 kg až < 30 kg	20 mg každý druhý týždeň
≥ 30 kg	40 mg každý druhý týždeň

Adalimumab sa neskúmal u pacientov s artritídou spojenou s entezitídou vo veku menej ako 6 rokov.

Kromeya môže byť k dispozícii aj v iných formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

Odporúčaná dávka Kromeyi u pacientov s ložiskovou psoriázou vo veku od 4 do 17 rokov je založená na telesnej hmotnosti (tabuľka 3). Kromeya sa podáva vo forme subkutánnej injekcie.

Tabuľka 3. Dávkovanie Kromeyi u pediatrických pacientov s ložiskovou psoriázou

Hmotnosť pacienta	Dávkovací režim
15 kg až < 30 kg	Úvodná dávka 20 mg, potom nasleduje 20 mg každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky
≥ 30 kg	Úvodná dávka 40 mg, potom nasleduje 40 mg každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky

Pokračovanie liečby po 16 týždňoch sa má starostlivo zvážiť u pacienta, ktorý v tomto časovom intervale na liečbu neodpovedal.

Ak je indikovaná opätovná liečba Kromeyou, je potrebné dodržiavať vyššie uvedené pokyny týkajúce sa dávkovania a dĺžky liečby.

Bezpečnosť adalimumabu u pediatrických pacientov s ložiskovou psoriázou bola hodnotená v priemere počas 13 mesiacov.

Neexistuje žiadne relevantné použitie adalimumabu u detí mladších ako 4 roky pre túto indikáciu.

Kromeya môže byť k dispozícii aj v iných formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

Odporúčaná dávka Kromeyi u pacientov s Crohnovou chorobou vo veku od 6 do 17 rokov je založená na telesnej hmotnosti (tabuľka 4). Kromeya sa podáva vo forme subkutánnej injekcie.

Tabuľka 4. Dávkovanie Kromeyi u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou

Hmotnosť pacienta	Úvodná dávka	Udržiavacia dávka začínajúca týždňom 4
< 40 kg	• 40 mg v týždni 0 a 20 mg v týždni 2	20 mg každý druhý týždeň

Hmotnosť pacienta	Úvodná dávka	Udržiavacia dávka začínajúca týždňom 4
	V prípade, že je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu s vedomím možnosti vyššieho rizika nežiaducich udalostí pri vyššej úvodnej dávke môžu byť použité nasledujúce dávky: • 80 mg v týždni 0 a 40 mg v týždni 2	
≥ 40 kg	• 80 mg v týždni 0 a 40 mg v týždni 2 V prípade, že je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu s vedomím možnosti vyššieho rizika nežiaducich udalostí pri vyššej úvodnej dávke môžu byť použité nasledujúce dávky: • 160 mg v týždni 0 a 80 mg v týždni 2	40 mg každý druhý týždeň

Pacienti s nedostatočnou odpoveďou môžu mať úžitok zo zvýšenia dávkovania:

- < 40 kg: 20 mg každý týždeň
- ≥ 40 kg: 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň

U pacientov, ktorí neodpovedali na liečbu do 12. týždňa, sa má starostlivo zvážiť pokračovanie v liečbe.

Neexistuje žiadne relevantné použitie adalimumabu u detí mladších ako 6 rokov pre túto indikáciu.

Kromeya môže byť k dispozícii aj v iných formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Uveitída u pediatrických pacientov

Odporúčaná dávka Kromeyi u pediatrických pacientov s uveitídou vo veku od 2 rokov je založená na telesnej hmotnosti (tabuľka 5). Kromeya sa podáva vo forme subkutánnej injekcie.

V prípade uveitídy u pediatrických pacientov nie sú žiadne skúsenosti s liečbou adalimumabom bez súbežnej liečby metotrexátom.

Tabuľka 5. Dávkovanie Kromeyi u pediatrických pacientov s uveitídou

Hmotnosť pacienta	Dávkovací režim
< 30 kg	20 mg každý druhý týždeň v kombinácii s metotrexátom
≥ 30 kg	40 mg každý druhý týždeň v kombinácii s metotrexátom

Keď sa liečba Kromeyou začína, je možné podať úvodnú dávku 40 mg u pacientov < 30 kg alebo 80 mg u pacientov ≥ 30 kg jeden týždeň pred začiatkom udržiavacej liečby. Nie sú dostupné žiadne klinické údaje o použití úvodnej dávky adalimumabu u detí < 6 rokov (pozri časť 5.2).

V tejto indikácii nie je relevantné použitie Kromeyi u detí mladších ako 2 roky.

Odporúča sa každý rok vyhodnocovať prínos a riziko pokračujúcej dlhodobej liečby (pozri časť 5.1).

Kromeya môže byť k dispozícii aj v iných formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Porucha funkcie obličiek a/alebo pečene

Účinky adalimumabu sa neskúmali u týchto skupín pacientov. Nie je preto možné uviesť žiadne odporúčania pre dávkovanie.

Spôsob podávania

Kromeya sa podáva subkutánnou injekciou. Úplný návod na použitie je uvedený v písomnej informácii pre používateľa.

Kromeya je k dispozícii aj v iných formách.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Aktívna tuberkulóza alebo iné závažné infekcie, ako je sepsa a oportúnne infekcie (pozri časť 4.4).

Stredne ťažké až ťažké srdcové zlyhanie (trieda III/IV podľa NYHA) (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Za účelom zlepšenia sledovateľnosti biologických liekov je potrebné presne zaznamenať názov a číslo šarže podávaného lieku.

Infekcie

Pacienti používajúci antagonisty TNF sú náchylnejší na vznik závažných infekcií. Porucha funkcie pľúc môže zvýšiť riziko vzniku infekcií. Pacienti musia byť preto dôkladne sledovaní z hľadiska výskytu infekcií vrátane tuberkulózy, a to pred, počas a po ukončení liečby Kromeyou. Vzhľadom na to, že vylučovanie adalimumabu môže trvať až štyri mesiace, sledovanie má pokračovať počas celého tohto obdobia.

Liečba Kromeyou sa nemá začať u pacientov s aktívnymi infekciami, vrátane chronických alebo lokalizovaných infekcií, až kým nie sú tieto infekcie zvládnuté. U pacientov, ktorí boli exponovaní tuberkulóze a u pacientov, ktorí cestovali do oblastí s vysokým rizikom tuberkulózy alebo endemických mykóz, ako sú histoplazmóza, kokcidiodomykóza alebo blastomykóza je potrebné pred začiatkom liečby zvážiť riziko a benefit liečby Kromeyou (pozri *Ineoportúnne infekcie*).

Pacienti, u ktorých sa počas liečby Kromeyou objaví nová infekcia, majú byť dôkladne sledovaní a podstúpiť kompletne diagnostické vyšetrenie. Ak sa u pacienta rozvinie nová závažná infekcia alebo sepsa, má sa začať vhodná antimikrobiálna alebo antimykotická liečba a podávanie Kromeyi sa má prerušiť dovtedy, kým sa infekcia nezvládne. Lekári majú byť opatrní pri zvažovaní použitia Kromeyi u pacientov s anamnézou rekurentnej infekcie alebo za podmienok, ktoré pacientov predisponujú k vzniku infekcie, vrátane použitia súčasnej imunosupresívnej liečby.

Ťažké infekcie

Ťažké infekcie, vrátane sepsy, spôsobené bakteriálnymi, mykobakteriálnymi, invazívnymi mykotickými, parazitárnymi, vírusovými alebo ďalšími oportúnnymi infekciami ako sú listerióza, legionelóza a pneumocystóza boli hlásené u pacientov liečených adalimumabom.

Ďalšie ťažké infekcie zaznamenané v klinických skúšaníach zahŕňajú zápal pľúc, pyelonefritídu, septickú artritídu a septikémiu. V súvislosti s infekciami boli hlásené prípady hospitalizácie alebo úmrtia.

Tuberkulóza

Tuberkulóza, vrátane reaktívacie a nového nástupu tuberkulózy, bola hlásená u pacientov liečených adalimumabom. Hlásenia zahŕňali prípady pľúcnej a mimopľúcnej (t.j. diseminovanej) tuberkulózy.

Pred začatím liečby Kromeyou musia byť všetci pacienti vyšetrení na aktívnu aj neaktívnu („latentnú“) tuberkulóznú infekciu. Toto vyšetrenie má obsahovať podrobné lekárske posúdenie anamnézy pacienta, zamerané na výskyt tuberkulózy alebo na možný predchádzajúci kontakt s osobami s aktívnou tuberkulózou a na predchádzajúcu a/alebo súčasnú imunosupresívnu liečbu. U všetkých pacientov sa majú urobiť príslušné skríningové vyšetrenia (t. j. kožný tuberkulínový test a röntgen hrudníka) (môžu sa použiť lokálne odporúčania). Odporúča sa, aby sa do informačnej kartičky pre pacienta zaznamenalo vykonanie týchto testov a ich výsledky. Predpisujúcim lekárom je potrebné pripomenúť riziko falošne negatívnych výsledkov kožného tuberkulínového testu, zvlášť u ťažko chorých alebo imunokompromitovaných pacientov.

Liečba Kromeyou sa nesmie začať u pacientov s diagnostikovanou aktívnou tuberkulózou (pozri časť 4.3).

Vo všetkých nižšie opísaných situáciách sa má veľmi starostlivo zvážiť pomer prínosu a rizika liečby.

Ak je podozrenie na latentnú tuberkulózu, má sa konzultovať s lekárom so skúsenosťami v liečbe tuberkulózy.

V prípade diagnózy latentnej tuberkulózy sa musí ešte pred začatím liečby Kromeyou začať vhodná antituberkulózná preventívna liečba v súlade s lokálnymi odporúčaniami.

Použitie antituberkulózneho liečby pred začatím podávania Kromeyi sa má zvážiť aj u pacientov, ktorí majú viaceré alebo významné rizikové faktory pre tuberkulózu aj napriek tomu, že majú negatívny test na tuberkulózu, a u pacientov s latentnou alebo aktívnou tuberkulózou v anamnéze, u ktorých nie je možné overiť adekvátny priebeh liečby.

Napriek preventívnej antituberkulózneho liečbe sa u pacientov liečených adalimumabom vyskytli prípady reaktívacie tuberkulózy. U niektorých pacientov, ktorí boli úspešne liečení na aktívnu tuberkulózu, sa počas liečby adalimumabom znova rozvinula tuberkulóza.

Pacientov je potrebné poučiť o tom, aby vyhľadali lekára, ak sa počas liečby Kromeyou alebo po jej ukončení objavia prejavy/príznaky, ktoré poukazujú na tuberkulóznú infekciu (napr. pretrvávajúci kašeľ, chradnutie/úbytok telesnej hmotnosti, mierna horúčka, ochabnutosť).

Iné oportúnne infekcie

U pacientov dostávajúcich adalimumab sa pozoroval výskyt oportúnnych infekcií, vrátane invazívnych mykotických infekcií. Tieto infekcie neboli presne identifikované u pacientov používajúcich antagonisty TNF, čo malo za následok oneskorenie vhodnej liečby, niekedy až s fatálnym dôsledkom.

U pacientov, u ktorých sa rozvinú prejavy a príznaky ako horúčka, nevoľnosť, chudnutie, potenie, kašeľ, dýchavičnosť a/alebo pľúcne infiltráty alebo iné závažné systémové ochorenia so súčasným šokom alebo bez neho, sa má myslieť na invazívnu mykotickú infekciu a podávanie Kromeyi sa má okamžite prerušiť. Diagnostika a podávanie empirickej antimykotickej liečby týmto pacientom sa má konzultovať s lekárom, špecializujúcim sa na starostlivosť o pacientov s invazívnymi mykotickými infekciami.

Reaktívacia hepatitídy B

U pacientov dostávajúcich antagonisty TNF, vrátane adalimumabu, ktorí sú chronickí nosiči vírusu hepatitídy B (HBV; t.j. majú pozitívny povrchový antigén), sa vyskytla reaktívacia hepatitídy B. Niektoré prípady sa skončili smrteľne. Pred začiatkom liečby Kromeyou by pacienti mali byť

vyšetrení na prítomnosť infekcie HBV. U pacientov s pozitívnym testom na hepatitídu B sa odporúča konzultácia s odborníkom na liečbu hepatitídy B.

U nosičov HBV, u ktorých je potrebná liečba Kromeyou, sa majú podrobne sledovať prejavy a príznaky aktívnej infekcie HBV počas liečby a počas niekoľkých mesiacov po ukončení liečby. K dispozícii nie sú dostatočné údaje od pacientov, ktorí sú nosičmi HBV, liečených antivirotikami spolu s antagonistami TNF na zabránenie reaktívácie HBV. U pacientov s reaktíváciou HBV sa má ukončiť podávanie Kromeyi a má sa začať účinná antivírusová liečba s primeranou podpornou liečbou.

Neurologické príhody

Podávanie antagonistov TNF, vrátane adalimumabu, bolo v zriedkavých prípadoch spojené s novým objavením sa alebo exacerbáciou klinických príznakov a/alebo rádiografickým nálezom demyelinizačného ochorenia centrálneho nervového systému, vrátane sklerózy multiplex a optickej neuritídy a periférneho demyelinizačného ochorenia, vrátane Guillain-Barrého syndrómu. Predpisujúci lekári majú opatrne postupovať pri zvažovaní použitia Kromeyi u pacientov s už existujúcimi alebo novovzniknutými demyelinizačnými poruchami centrálneho alebo periférneho nervového systému. Ak sa vyskytne niektorá z uvedených porúch, má sa uvažovať o ukončení liečby Kromeyou. Existuje známe spojenie medzi intermediárnou uveitídou a centrálnymi demyelinizačnými poruchami. U pacientov s neinfekčnou intermediárnou uveitídou sa má pred začatím liečby Kromeyou a pravidelne počas nej vykonávať neurologické vyšetrenie na posúdenie existujúcich alebo rozvíjajúcich sa centrálnych demyelinizačných porúch.

Alergické reakcie

Závažné alergické reakcie v súvislosti s adalimumabom boli počas klinických štúdií zriedkavé. V klinických štúdiách s adalimumabom sa menej často vyskytli nezávažné alergické reakcie. Boli prijaté hlásenia o závažných alergických reakciách vrátane anafylaxie po podaní adalimumabu. Ak sa vyskytne anafylaktická reakcia alebo iná závažná alergická reakcia, treba okamžite prerušiť podávanie Kromeyi a začať príslušnú liečbu.

Imunosupresia

V štúdií u 64 pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli liečení adalimumabom, nebolo dokázané potlačenie oneskoreného typu precitlivenosti, zníženie hladín imunoglobulínov alebo zmena v počte efektorových T-, B-, -NK buniek, monocytov/makrofágov a neutrofilov.

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

V kontrolovaných častiach klinických skúšaní s antagonistami TNF bolo medzi pacientmi používajúcimi antagonisty TNF pozorovaných viac prípadov malignít, vrátane lymfómov v porovnaní s kontrolnou skupinou. Napriek tomu bol tento výskyt zriedkavý. V postmarketingových skúšaníach boli hlásené prípady leukémie u pacientov liečených antagonistami TNF. Existuje zvýšené riziko vzniku lymfómu a leukémie u pacientov s reumatoidnou artritídou s dlhodobým, vysoko aktívnym zápalovým ochorením, ktoré komplikuje odhad rizika. Podľa súčasných poznatkov nemôže byť eventuálne riziko vzniku lymfómov, leukémií a iných malignít u pacientov liečených antagonistami TNF vylúčené.

Malignity, vrátane fatálnych, boli hlásené v skupine detí, dospievajúcich a mladých dospelých (do 22 rokov) liečených v rámci postmarketingového skúšania antagonistami TNF (začiatok liečby vo veku ≤ 18 rokov), vrátane adalimumabu. Približne v polovici prípadov sa jednalo o lymfómy. Ďalšie prípady zahŕňali rôzne iné malignity, vrátane zriedkavých malignít, zvyčajne spojených s imunosupresiou. Nie je možné vylúčiť riziko vzniku malignít u detí a dospievajúcich liečených antagonistami TNF.

U pacientov liečených adalimumabom boli v postmarketingovej praxi zaznamenané zriedkavé prípady hepatosplenického T-lymfómu. Tento zriedkavý typ T-lymfómu má veľmi agresívny priebeh a je zvyčajne smrteľný. Niektoré z týchto hepatosplenických T-lymfómov sa pri liečbe adalimumabom vyskytli u mladých dospelých pacientov liečených pri zápalovom ochorení čreva súčasne azatioprínom alebo 6-merkaptopurínom. Je potrebné starostlivo zvážiť možné riziko kombinovanej liečby azatioprínom alebo 6-merkaptopurínom a adalimumabom. Riziko vzniku hepatosplenického T-lymfómu u pacientov liečených Kromeyou nie je možné vylúčiť (pozri časť 4.8).

Neboli vykonané žiadne štúdie, zahrnujúce pacientov s malignitou v anamnéze alebo pacientov, u ktorých sa pokračovalo v liečbe s adalimumabom po rozvinutí malignity. Preto sa má pri zvažovaní liečby Kromeyou u týchto pacientov postupovať s mimoriadnou opatrnosťou (pozri časť 4.8).

Všetci pacienti, a najmä pacienti s anamnézou extenzívnej imunosupresívnej liečby alebo pacienti so psoriázou s liečbou PUVA v anamnéze, sa majú vyšetriť na prítomnosť nemelanómovej kožnej rakoviny pred a počas liečby Kromeyou. U pacientov liečených antagonistami TNF vrátane adalimumabu bol hlásený aj melanóm a karcinóm z Merkelových buniek (pozri časť 4.8).

Vo výskumnom klinickom skúšaní hodnotiacom používanie iného antagonistu TNF, infliximabu, sa hlásilo u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP) viac malignít, predovšetkým v pľúcach alebo hlave a hrdle, u pacientov liečených infliximabom v porovnaní s pacientmi v kontrolnej skupine. U všetkých pacientov sa v anamnéze uvádzalo silné fajčenie. Preto je potrebná obozretnosť pri používaní akéhokoľvek antagonistu TNF u pacientov s CHOCHP, ako aj u pacientov so zvýšeným rizikom malignity kvôli silnému fajčeniu.

Podľa súčasných údajov nie je známe, či liečba adalimumabom ovplyvňuje riziko vzniku dysplázie alebo kolorektálneho karcinómu. Všetci pacienti s ulceróznou kolitídou, u ktorých existuje riziko vzniku dysplázie alebo kolorektálneho karcinómu (napr. pacienti s dlhotrvajúcou ulceróznou kolitídou alebo primárnou sklerotizujúcou cholangitídou), u ktorých sa v minulosti vyskytla dysplázia alebo kolorektálny karcinóm, by mali byť vyšetrení na možný rozvoj dysplázie alebo kolorektálneho karcinómu ešte pred začatím liečby a ďalej v pravidelných intervaloch v jej priebehu. Toto vyšetrenie má, v súlade s miestnymi požiadavkami, zahŕňať kolonoskopiu a biopsiu.

Hematologické reakcie

S antagonistami TNF sa zriedkavo hlásila pancytopenia vrátane aplastickej anémie. Pri podávaní adalimumabu boli hlásené nežiaduce účinky hematologického systému vrátane liečebne signifikantnej cytopenie (napr. trombocytopenia, leukopénia). Všetci pacienti používajúci Kromeyu musia byť upozornení na nutnosť ihneď vyhľadať lekársku pomoc, ak spozorujú prejavy a príznaky naznačujúce krvnú dyskráziu (napr. pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť). U pacientov s potvrdenými signifikantnými hematologickými abnormalitami sa má zvážiť ukončenie liečby Kromeyou.

Očkovanie

Podobné protilátkové odpovede po očkovaní štandardnou 23-zložkovou pneumokokovou vakcínou a trojzložkovou chrípkovou vakcínou sa pozorovali v štúdiu u 226 dospelých jedincov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli liečení adalimumabom alebo placebo. Nie sú dostupné žiadne údaje o sekundárnom prenose infekcie živými vakcínami u pacientov liečených adalimumabom.

Odporúča sa, aby sa, pokiaľ sa dá, aktualizovali všetky imunizácie pediatrických pacientov v súlade so súčasnými smernicami pre imunizáciu ešte pred začatím liečby adalimumabom.

Pacientov, dostávajúcich adalimumab, je možné súčasne očkovať, s výnimkou živých vakcín. Podávanie živých vakcín (napr. BCG vakcína) dojčatám, ktoré boli *in utero* vystavené adalimumabu sa neodporúča počas 5 mesiacov po poslednej injekcii adalimumabu, podanej matke počas gravidity.

Kongestívne srdcové zlyhanie

V klinickej štúdii s ďalším antagonistom TNF sa pozorovalo zhoršenie kongestívneho srdcového zlyhania a zvýšenie úmrtnosti na srdcové zlyhanie. U pacientov dostávajúcich adalimumab boli hlásené tiež prípady zhoršenia kongestívneho srdcového zlyhania. U pacientov s miernym srdcovým zlyhaním (trieda I/II podľa NYHA) sa má Kromeya použiť s opatrnosťou. Kromey je kontraindikovaná pri stredne ťažkom alebo ťažkom srdcovom zlyhaní (pozri časť 4.3). U pacientov, u ktorých sa rozvinuli nové alebo sa zhoršili príznaky kongestívneho srdcového zlyhania, sa musí liečba Kromeyou prerušiť.

Autoimunitné procesy

Liečba Kromeyom môže viesť k tvorbe autoimunitných protilátok. Účinok dlhodobej liečby s adalimumabom na rozvoj autoimunitných ochorení nie je známy. Ak sa u pacienta po liečbe Kromeyom rozvinú príznaky naznačujúce syndróm podobný lupusu a má pozitívne protilátky proti dvojreťazcovej DNA, nemá sa Kromeya ďalej podávať (pozri časť 4.8).

Súbežné podávanie biologických DMARDs alebo antagonistov TNF

V klinických štúdiách sa pri súčasnom použití anakinry a etanerceptu, antagonistu TNF, vyskytli závažné infekcie bez dosiahnutia ďalšieho klinického prínosu v porovnaní so samotným etanerceptom. Vzhľadom na povahu nežiaducich účinkov pozorovaných pri kombinovanej terapii etanerceptom a anakinrou sa podobné toxicity môžu vyskytnúť aj pri kombinácii anakinry a iného antagonistu TNF. Preto sa neodporúča kombinácia adalimumabu a anakinry. (Pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie adalimumabu a iných biologických DMARDs (napr. anakinra a abatacept) alebo iných antagonistov TNF sa neodporúča na základe možného zvýšeného rizika infekcií, vrátane vážnych infekcií a iných potenciálnych farmakologických interakcií. (Pozri časť 4.5).

Chirurgické zákroky

Je k dispozícii len limitované množstvo údajov o bezpečnosti pri chirurgických zákrokoch u pacientov liečených adalimumabom. Ak je naplánovaný chirurgický zákrok, treba vziať do úvahy dlhý biologický polčas adalimumabu. Pacient, ktorý dostáva Kromeyu a vyžaduje chirurgický zákrok, sa musí kvôli infekciám dôkladne monitorovať a prípadne sa majú vykonať vhodné opatrenia. U pacientov dostávajúcich adalimumab a podstupujúcich artroplastiku je k dispozícii minimálne množstvo údajov o bezpečnosti.

Obštrukcia tenkého čreva

Zlyhanie odpovede pri liečbe Crohnovej choroby môže naznačovať výskyt fixovanej fibrotickej striktúry, ktorá môže vyžadovať chirurgickú liečbu. Údaje, ktoré sú k dispozícii, naznačujú, že adalimumab nezhoršuje alebo nespôsobuje striktúry.

Starší ľudia

Frekvencia výskytu závažných infekcií v skupine pacientov starších ako 65 rokov (3,7 %), liečených adalimumabom, bola vyššia ako u pacientov mladších ako 65 rokov (1,5 %). Niektoré z nich sa skončili fatálne. Pri liečbe starších pacientov je treba venovať osobitnú pozornosť riziku vzniku infekcií.

Pediatrická populácia

Pozri vyššie časť „Očkovanie“.

Pomocné látky so známymi účinkami

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej 0,8 ml dávke, t. j. prakticky neobsahuje sodík.

4.5 Liekové a iné interakcie

Adalimumab sa skúmal u pacientov s reumatoidnou artritídou, polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou a psoriatickou artritídou, liečených adalimumabom v monoterapii a v kombinácii s metotrexátom. Pri podávaní adalimumabu spolu s metotrexátom bola tvorba protilátok nižšia v porovnaní s monoterapiou. Podávanie adalimumabu bez metotrexátu viedlo k zvýšenej tvorbe protilátok, zvýšenému klírensu a zníženej účinnosti adalimumabu (pozri časť 5.1).

Kombinácia Kromeyi a anakinry sa neodporúča (pozri časť 4.4 „Súbežné podávanie biologických DMARDs alebo antagonistov TNF“).

Kombinácia Kromeyi a abataceptu sa neodporúča (pozri časť 4.4 „Súbežné podávanie biologických DMARDs alebo antagonistov TNF“).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku majú zvážiť používanie primeranej antikoncepcie, aby sa predišlo gravidite, a pokračovať v jej používaní aspoň päť mesiacov po poslednom podaní Kromeyi.

Gravidita

Veľké množstvo (približne 2100) prospektívne zozbieraných údajov z gravidít vystavených adalimumabu, ktoré viedli k živému pôrodu so známymi výsledkami, vrátane viac ako 1500 pacientok vystavených počas prvého trimestra, nepoukazuje na zvýšenie miery malformácie u novorodencov.

Do prospektívneho kohortového registra bolo zaradených 257 žien s reumatoidnou artritídou (RA) alebo Crohnovou chorobou (CD) liečených adalimumabom aspoň počas prvého trimestra a 120 žien s RA alebo CD neliečených adalimumabom. Primárnym koncovým ukazovateľom bola prevalencia závažných vrodených chýb. Miera gravidít, ktoré sa skončili najmenej jedným živonarodeným dieťaťom so závažnou vrodenou chybou, bola 6/69 (8,7 %) u žien liečených adalimumabom s RA a 5/74 (6,8 %) u neliečených žien s RA (neupravený OR 1,31, 95 % CI 0,38 – 4,52) 16/152 (10,5 %) u žien liečených adalimumabom s CD a 3/32 (9,4 %) u neliečených žien s CD (neupravený OR 1,14, 95 % CI 0,31 – 4,16). Upravený OR (vzhľadom na východiskové rozdiely) bol 1,10 (95 % CI 0,45 – 2,73) u pacientov s RA a CD spolu. Medzi ženami liečenými a neliečenými adalimumabom neboli žiadne výrazné rozdiely v sekundárnych koncových ukazovateľoch zahŕňajúcich spontánne potraty, menšie vrodené chyby, predčasné pôrody, veľkosť dieťaťa pri pôrode a vážne alebo oportúnne infekcie a neboli hlásené žiadne mŕtvonarodené deti alebo malignity. Interpretácia údajov môže byť ovplyvnená metodologickými obmedzeniami štúdie vrátane malej veľkosti vzorky a nerandomizovaného charakteru štúdie.

V štúdiách vývojovej toxicity, uskutočnených na opiciach, neboli zistené náznaky toxicity u matky, embryotoxicity alebo teratogenity. Predklinické údaje o účinku adalimumabu na postnatálnu toxicitu nie sú dostupné (pozri časť 5.3).

Adalimumab, podávaný v gravidite, môže vzhľadom na inhibíciu TNF α ovplyvniť normálne imunitné odpovede novorodenca. Adalimumab sa má používať počas tehotenstva, iba ak je to jednoznačne potrebné.

Adalimumab môže prechádzať placentou do séra detí, narodených ženám, ktoré boli počas gravidity liečené adalimumabom. Následkom toho môžu mať tieto deti zvýšené riziko vzniku infekcie. Podávanie živých vakcín (napr. BCG vakcína) dojčatám, ktoré boli *in utero* vystavené adalimumabu sa neodporúča počas 5 mesiacov po poslednej injekcii adalimumabu, podanej matke počas gravidity.

Dojčenie

Obmedzené informácie z publikovanej literatúry naznačujú, že adalimumab sa vylučuje do materského mlieka vo veľmi nízkych koncentráciách, adalimumab prítomný v materskom mlieku je v koncentráciách 0,1 % až 1 % zo sérovej hladiny matky. Perorálne podávané proteíny imunoglobulínu G prechádzajú proteolýzou v čreve a majú zlú biologickú dostupnosť. Nepredpokladajú sa žiadne účinky na dojčených novorodencov/dojčatá. Z toho vyplýva, že Kromea sa môže používať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú dostupné údaje o vplyve adalimumabu na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Kromea môže mať mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní Kromei sa môže vyskytnúť závrat a porucha zraku (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Klinické štúdie u pacientov s hidradenitis suppurativa v tejto časti sú zahrnuté iba pre účely verejného zdravia. Avšak, Kromea nie je určená a nie je ani schválená na liečbu hidradenitis suppurativa.

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Adalimumab sa skúmal u 9506 pacientov v kľúčových kontrolovaných a otvorených štúdiách počas 60 mesiacov alebo dlhšie. Tieto štúdie zahŕňali pacientov s krátkodobou a dlhodobou reumatoidnou artritídou, juvenilnou idiopatickou artritídou (polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou a artritídou spojenou s entezitídou), ako aj s axiálnou spondylartritídou (ankylozujúcou spondylitídou a axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu AS), psoriatickou artritídou, Crohnovou chorobou, ulceróznou kolitídou, pacientov so psoriázou, s hidradenitis suppurativa a uveitídou. Kľúčové kontrolované štúdie zahŕňali 6 039 pacientov dostávajúcich adalimumab a 3801 pacientov dostávajúcich placebo alebo účinný komparátor počas kontrolovanej fázy.

Podiel pacientov, ktorí prerušili liečbu v dôsledku vedľajších účinkov počas dvojito zaslepených, kontrolovaných častí kľúčových štúdií bol 5,9 % pacientov liečených adalimumabom a 5,4 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami sú infekcie (napr. zápal nosohltanu, infekcia horných dýchacích ciest a zápal prínosových dutín), reakcie v mieste vpichu injekcie (erytém, svrbenie, krvácanie, bolesť alebo opuch), bolesť hlavy a muskuloskeletálna bolesť.

U adalimumabu boli hlásené závažné nežiaduce reakcie. Antagonisty TNF, ako je adalimumab, pôsobia na imunitný systém a ich používanie môže ovplyvniť obranyschopnosť organizmu voči infekciám a nádorovým ochoreniam.

Pri použití adalimumabu boli tiež hlásené fatálne a život ohrozujúce infekcie (vrátane sepsy, oportúnnych infekcií a TBC), reaktivácia HBV a rôzne malignity (vrátane leukémie, lymfómu a HSTCL).

Boli hlásené aj závažné hematologické, neurologické a autoimunitné reakcie. Patria k nim zriedkavé hlásenia pancytopenie, aplastickej anémie, centrálne a periférne prípady demyelinizácie a hlásenia lupusu, lupusu podobných stavov a Stevensovho-Johnsonovho syndrómu.

Pediatrická populácia

Vo všeobecnosti boli nežiaduce účinky u pediatrických pacientov podobné vo frekvencii a type tým, ktoré boli pozorované u dospelých pacientov.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúci zoznam nežiaducich účinkov je založený na výsledkoch z klinických skúšaní a postmarketingových skúsenostiach a je zoradený podľa triedy orgánových systémov a frekvencie v tabuľke 6: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$) a neznáme (nedajú sa odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Uvedená je najvyššia frekvencia pozorovaná pri rôznych indikáciách. V stĺpci „trieda orgánových systémov“ je vyznačená hviezdička (*), ak sa ďalšie informácie vyskytujú aj na inom mieste v častiach 4.3, 4.4 a 4.8.

Tabuľka 6
Nežiaduce účinky

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Infekcie a nákazy*	Veľmi časté	Infekcie dýchacej sústavy (vrátane infekcií dolných a horných dýchacích ciest, pneumónie, sinusitídy, faryngitídy, nazofaryngitídy a pneumónie spôsobenej vírusom herpesu)
	Časté	Systémové infekcie (vrátane sepsy, kandidózy a chrípky), črevné infekcie (vrátane vírusovej gastroenteritídy), infekcie kože a mäkkých tkanív (vrátane paronychie, celulitídy, impetiga, nekrotizujúcej fasciitídy a herpes zoster), infekcie ucha, infekcie ústnej dutiny (vrátane herpes simplex, orálneho herpesu a infekcií zubov), infekcie reprodukčného systému (vrátane vulvovaginálnej mykotickej infekcie), infekcie močovej sústavy (vrátane pyelonefritídy), hubové infekcie, infekcie kĺbov
	Menej časté	Neurologické infekcie (vrátane vírusovej meningitídy), oportúnne infekcie a tuberkulóza (vrátane kokcidioidomykózy, histoplazmózy a systémovej infekcie <i>Mycobacterium avium</i>), bakteriálne infekcie, infekcie oka, divertikulitída ¹
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)*	Časté	Karcinóm kože okrem melanómu (vrátane bazocelulárneho karcinómu a skvamocelulárneho karcinómu), benígne novotvary
	Menej časté	Lymfóm**, solídne orgánové tumory (vrátane karcinómu prsníka, pľúc a štítnej žľazy), melanóm**

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
	Zriedkavé	Leukémia ¹
	Neznáme	Hepatosplenický T-bunkový lymfóm ¹ , karcinóm z Merkelových buniek (neuroendokrinný karcinóm kože) ¹
Poruchy krvi a lymfatického systému*	Veľmi časté	Leukopénia (vrátane neutropénie a agranulocytózy), anémia
	Časté	Leukocytóza, trombocytopénia
	Menej časté	Idiopatická trombocytopenická purpura
	Zriedkavé	Pancytopenia
Poruchy imunitného systému*	Časté	Hypersenzitivita, alergie (vrátane sezónnej alergie)
	Menej časté	Sarkoidóza ¹ , vaskulitída
	Zriedkavé	Anafylaxia ¹
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Zvýšenie hladiny lipidov
	Časté	Hypokaliémia, hyperurikémia, abnormálne hladiny natria v krvi, hypokalcémia hyperglykémia, hypofosfatémia, dehydratácia
Psychické poruchy	Časté	Poruchy nálady (vrátane depresie), úzkosť, nespavosť
Poruchy nervového systému*	Veľmi časté	Bolesť hlavy
	Časté	Parestézie (vrátane hypestézie), migréna, kompresia nervového koreňa
	Menej časté	Cerebrovaskulárna príhoda ¹ , tremor, neuropatia
	Zriedkavé	Sclerosis multiplex, demyelinizačné ochorenia (napr. optická neuritída, Guillain-Barrého syndróm) ¹
Poruchy oka	Časté	Poruchy videnia,

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
	Menej časté	zápal spojiviek, blefaritída, opuch oka Dvojité videnie
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Závraty
	Menej časté	Strata sluchu, Tinnitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti*	Časté	Tachykardia
	Menej časté	Infarkt myokardu ¹ , arytmia, kongestívne srdcové zlyhanie
	Zriedkavé	Zastavenie srdca
Poruchy ciev	Časté	Hypertenzia, návaly horúčavy hematóm
	Menej časté	Aneurizma aorty, vaskulárna arteriálna oklúzia, tromboflebitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína*	Časté	Astma, dyspnoe, kašeľ
	Menej časté	Pľúcna embólia ¹ , intersticiálna pľúcna choroba, chronická obštrukčná choroba pľúc, pneumonitída, pleurálny výpotok ¹
	Zriedkavé	Pľúcna fibróza ¹
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Bolesť brucha, nauzea a vracanie
	Časté	Gastrointestinálna hemorágia, dyspepsia, gastroezofageálna refluxná choroba, Sjögrenov syndróm
	Menej časté	Pankreatitída, dysfágia, opuch tváre
	Zriedkavé	Intestinálna perforácia ¹
Poruchy pečene a žlčových ciest*	Veľmi časté	Zvýšenie hladín pečeňových enzýmov

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
	Menej časté	Zápal žlčníka a žlčové kamene, steatóza pečene, zvýšenie hladiny bilirubínu v krvi
	Zriedkavé	Hepatitída Reaktivácia hepatitídy B ¹ autoimunitná hepatitída ¹
	Neznáme	Zlyhanie pečene ¹
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Exantém (vrátane exfoliatívneho exantému)
	Časté	Zhoršenie alebo novovzplanutie psoriázy (vrátane palmoplantárnej pustulárnej psoriázy) ¹ , žihľavka, tvorba modrín (vrátane purpury), dermatitída (vrátane ekzému), onychoklázia, hyperhidróza, alopecia ¹ , svrbenie
	Menej časté	Nočné potenie, jazvy
	Zriedkavé	Multiformný erytém ¹ , Stevensov-Johnsonov syndróm ¹ , angioedém ¹ , kutánná vaskulitída ¹ lichenoidná kožná reakcia ¹
	Neznáme	Zhoršenie príznakov dermatomyozitídy ¹
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Bolesť kostrových svalov
	Časté	Svalové spazmy (vrátane zvýšenej hladiny kreatínfosfokinázy v krvi)
	Menej časté	Rabdomyolýza, systémový lupus erythematosus
	Zriedkavé	Syndróm podobný lupusu ¹
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	Poškodenie obličiek, hematúria
	Menej časté	Noktúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	Erektilná dysfunkcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania*	Veľmi časté	Reakcia v mieste vpichu (vrátane erytému v mieste vpichu)
	Časté	Bolesť na hrudníku,

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
	Menej časté	opuch, horúčka ¹ Zápal
Laboratórne a funkčné vyšetrenia*	Časté	Poruchy koagulácie a krvácania (vrátane predĺženia aktivovaného parciálneho tromboplastínového času), pozitívny test na autoprotilátky (vrátane protilátok proti dvojvláknovej DNA), zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Časté	Zhoršené hojenie

* ďalšie informácie sa nachádzajú v častiach 4.3, 4.4 a 4.8

** vrátane otvorených rozšírených klinických skúšaní

¹ vrátane údajov zo spontánneho hlásenia

Hidradenitis suppurativa

Bezpečnostný profil u pacientov s HS liečených adalimumabom jedenkrát za týždeň bol v súlade so známym bezpečnostným profilom adalimumabu.

Uveitída

Bezpečnostný profil u pacientov s uveitídou liečených adalimumabom každý druhý týždeň bol v súlade so známym bezpečnostným profilom adalimumabu.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie v mieste podania injekcie

V kľúčových kontrolovaných štúdiách u dospelých a detí sa u 12,9 % pacientov liečených adalimumabom objavili reakcie v mieste podania injekcie (erytém a/alebo svrbenie, krvácanie, bolesť alebo opuch) v porovnaní so 7,2 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo alebo účinná kontrola. Reakcie v mieste vpichu všeobecne nevyžadovali prerušenie podávania lieku.

Infekcie

V kľúčových kontrolovaných štúdiách u dospelých a detí sa u pacientov liečených adalimumabom vyskytla infekcia vo frekvencii 1,51 prípadu na pacienta za rok a u pacientov, ktorým sa podávalo placebo a účinná kontrola, vo frekvencii 1,46 prípadu na pacienta za rok. Infekcie predstavovali najmä zápal sliznice nosohltana, infekciu horných dýchacích ciest a sinusitídu. Po odznení infekcie väčšina pacientov pokračovala v liečbe adalimumabom.

Incidencia závažných infekcií bola 0,04 prípadov na pacienta za rok u pacientov liečených adalimumabom a 0,03 prípadu na pacienta za rok u pacientov, ktorým sa podávalo placebo alebo účinná kontrola.

V kontrolovaných a otvorených štúdiách s adalimumabom u dospelých a detí sa hlásili závažné infekcie (vrátane zriedkavo sa vyskytujúcich fatálnych infekcií), ktoré zahŕňali hlásenia o výskyte tuberkulózy (vrátane miliárnych a extrapulmonálnych chloekcií) a invazívnych oportúnnych infekcií (napr. diseminovaná alebo extrapulmonárna histoplazmóza, blastomykóza, kokcidiodomykóza,

pneumocystóza, kandidóza, aspergilóza a listerióza). Väčšina prípadov tuberkulózy sa vyskytla v priebehu prvých ôsmich mesiacov od začiatku liečby a môže odrážať opätovné vzplanutie latentného ochorenia.

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

V štúdií s adalimumabom v liečbe pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou (polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou a artritídou spojenou s entezitídou) neboli u 249 pediatrických pacientov pri expozícii 655,6 pacientorokov pozorované žiadne malignity. Navyiac sa nezaznamenali žiadne malignity u 192 pediatrických pacientov pri expozícii 498,1 pacientorokov v štúdiách s adalimumabom u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou. V klinickom skúšaní adalimumabu u pediatrických pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou neboli pozorované u 77 pediatrických pacientov pri expozícii 80,0 pacientorokov žiadne malignity. V štúdií s adalimumabom v liečbe pediatrických pacientov s uveitídou neboli u 60 pediatrických pacientov pri expozícii 58,4 pacientorokov pozorované žiadne malignity.

Počas kontrolovaných častí kľúčových skúšaní adalimumabu trvajúcich minimálne 12 týždňov u dospelých pacientov so strednou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou, axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu AS, psoriatickou artritídou, psoriázou, hidradenitis suppurativa, Crohnovou chorobou, ulceróznou kolitídou a uveitídou sa malignity, iné ako lymfóm a nemelanómová rakovina kože, zistili s frekvenciou (95 % interval spoľahlivosti) 6,8 (4,4;10,5) na 1000 pacientorokov medzi 5291 pacientmi liečenými adalimumabom v porovnaní so 6,3 (3,4;11,8) na 1000 pacientorokov medzi 3444 kontrolnými pacientmi (stredná dĺžka trvania liečby adalimumabom bola 4,0 mesiacov a v kontrolnej skupine pacientov 3,8 mesiacov). Frekvencia (95 % interval spoľahlivosti) nemelanómového druhu rakoviny kože bola 8,8 (6,0; 13,0) na 1000 pacientorokov medzi pacientmi liečenými adalimumabom a 3,2 (1,3;7,6) na 1000 pacientorokov medzi kontrolnými pacientmi. Z karcinómov kože sa skvamózne bunkové karcinómy vyskytli s frekvenciou (95 % interval spoľahlivosti) 2,7 (1,4; 5,4) na 1000 pacientorokov medzi pacientmi liečenými adalimumabom a 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 pacientorokov medzi kontrolnými pacientmi. Frekvencia (95 % interval spoľahlivosti) lymfómov bola 0,7 (0,2; 2,7) na 1000 pacientorokov medzi pacientmi liečenými adalimumabom a 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 pacientorokov medzi kontrolnými pacientmi.

Ak sa skombinujú kontrolované časti týchto skúšaní a prebiehajúce a ukončené otvorené rozšírené štúdie so strednou dobou trvania približne 3,3 roka, zahŕňajúce 6427 pacientov a viac ako 26 439 pacientorokov liečby, pozorovaná frekvencia malignít, iných ako lymfóm a nemelanómový druh rakoviny kože, je približne 8,5 na 1000 pacientorokov. Pozorovaná frekvencia nemelanómovej rakoviny kože je približne 9,6 na 1000 pacientorokov a pozorovaná frekvencia lymfómov je približne 1,3 na 1000 pacientorokov.

V postmarketingovej praxi od januára 2003 do decembra 2010, prevažne u pacientov s reumatoidnou artritídou, je hlásená frekvencia malignít približne 2,7 na 1000 pacientorokov liečby. Hlásené frekvencie nemelanómového druhu rakoviny kože a lymfómov sú približne 0,2 a 0,3 na 1000 pacientorokov liečby (pozri časť 4.4).

U pacientov liečených adalimumabom boli v postmarketingovej praxi hlásené zriedkavé prípady hepatosplenického T-lymfómu (pozri časť 4.4).

Autoprotilátky

U pacientov sa robilo vyšetrenie vzoriek séra na autoprotílátky v rôznych časových intervaloch v štúdiách I - V s reumatoidnou artritídou. V týchto štúdiách sa u pacientov, ktorí mali negatívne východiskové titre antinukleových protílátok, zistili pozitívne titre v 24. týždni liečby u 11,9 % pacientov, liečených adalimumabom, a u 8,1 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo a aktívna kontrola. Vo všetkých štúdiách s reumatoidnou artritídou a psoriatickou artritídou sa u dvoch z 3441 pacientov liečených adalimumabom vyvinuli klinické príznaky poukazujúce na novovzniknutý lupusu

podobný syndróm. Po prerušení liečby sa stav pacientov zlepšil. U žiadneho pacienta sa nerozvinula lupózna glomerulonefritída alebo symptómy postihnutia centrálneho nervového systému.

Poruchy funkcie pečene a žľazových ciest

V kontrolovaných klinických skúšaní fázy 3 s adalimumabom u pacientov s reumatoidnou artritídou a psoriatickou artritídou s kontrolným obdobím v rozmedzí 4 až 104 týždňov prišlo k zvýšeniu ALT ≥ 3 x horná hranica normálnej hodnoty (upper limit of normal – ULN) u 3,7 % pacientov liečených adalimumabom a u 1,6 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

V kontrolovaných klinických skúšaní fázy 3 s adalimumabom u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí boli vo veku 4 až 17 rokov, a u pacientov s artritídou spojenou s entezitídou, ktorí boli vo veku 6 až 17 rokov, prišlo k zvýšeniu hladiny ALT ≥ 3 x ULN u 6,1 % pacientov liečených adalimumabom a u 1,3 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola. Väčšina prípadov zvýšenia hladiny ALT sa vyskytla pri súbežnom používaní metotrexátu. Žiadne zvýšenie hladiny ALT ≥ 3 x ULN sa nevyskytlo v skúšaní fázy 3s adalimumabom u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí boli vo veku 2 až < 4 roky.

V kontrolovaných klinických skúšaní fázy 3 s adalimumabom u pacientov s Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou s kontrolným obdobím v rozmedzí 4 až 52 týždňov prišlo k zvýšeniu ALT ≥ 3 x ULN u 0,9 % pacientov liečených adalimumabom a u 0,9 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

V štúdií fázy 3 s adalimumabom u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou, ktorá hodnotila účinnosť a bezpečnosť dvoch udržiavacích dávkovacích režimov po dobu až 52 týždňov liečby, ktoré boli upravené podľa telesnej hmotnosti a ktoré nasledovali po úvodnej liečbe, upravenej podľa telesnej hmotnosti, prišlo k zvýšeniu ALT ≥ 3 x ULN u 2,6 % (5/192) pacientov, z ktorých 4 dostávali súbežne imunosupresíva na začiatku liečby.

V kontrolovaných klinických skúšaní fázy 3 s adalimumabom u pacientov s ložiskovou psoriázou s kontrolným obdobím v rozmedzí 12 až 14 týždňov prišlo k zvýšeniu ALT ≥ 3 x ULN u 1,8 % pacientov liečených adalimumabom a u 1,8 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

V klinickom skúšaní fázy 3 s adalimumabom u pediatrických pacientov s ložiskovou psoriázou sa nevyskytli žiadne zvýšenia ALT ≥ 3 x ULN.

V kontrolovaných štúdiách s adalimumabom (počiatočné dávky 160 mg v týždni 0 a 80 mg v 2. týždni, následne 40 mg jedenkrát za týždeň počínajúc 4. týždňom) u pacientov s hidradenitis suppurativa s trvaním kontrolného obdobia v rozmedzí 12 až 16 týždňov, nastalo zvýšenie ALT ≥ 3 x ULN u 0,3 % pacientov liečených adalimumabom a u 0,6 % kontrolných pacientov.

V kontrolovaných klinických skúšaní s adalimumabom (úvodné dávky 80 mg v týždni 0, potom 40 mg každé dva týždne od týždňa 1) u dospelých pacientov s uveitídou, ktoré trvali až 80 týždňov s mediánom expozície 166,5 dňa u pacientov liečených adalimumabom a 105,0 dňa u pacientov, ktorým sa podávala kontrola, nastalo zvýšenie ALT ≥ 3 x ULN u 2,4 % pacientov liečených adalimumabom a 2,4 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

U všetkých indikácií v klinických štúdiách boli pacienti so zvýšenou ALT asymptomatickí a zvýšenia boli vo väčšine prípadov prechodné a upravili sa v priebehu liečby. Avšak aj po uvedení na trh boli u pacientov, liečených adalimumabom, hlásené prípady zlyhania pečene, ako aj menej závažné poruchy pečene, ktoré môžu predchádzať zlyhaniu pečene, ako je hepatitída, vrátane autoimunitnej hepatitídy.

Súbežná liečba s azatioprínom/6-merkaptopurínom

V štúdiách s Crohnovou chorobou u dospelých bol vyšší výskyt malignít a nežiaducich udalostí súvisiacich s vážnymi infekciami pri kombinácii adalimumabu a azatioprínu/6-merkaptopurínu v porovnaní s adalimumabom samotným.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách nebola pozorovaná žiadna toxicita, obmedzujúca dávku. Najvyššou hodnotenou dávkou bola opakovaná intravenózna dávka 10 mg/kg, čo je približne 15-násobok odporúčanej dávky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresíva, inhibítory tumor nekrotizujúceho faktora alfa (TNF- α).
ATC kód: L04AB04

Kromeya je biosimilárny liek. Podrobné informácie sú dostupné na webovej stránke Európskej liekovej agentúry <http://www.ema.europa.eu>.

Mechanizmus účinku

Adalimumab sa špecificky viaže na TNF a neutralizuje biologickú funkciu TNF blokovaním jeho interakcie s p55 a p75 receptormi TNF na povrchu bunky.

Adalimumab tiež moduluje biologické odpovede, ktoré sú navodené alebo regulované TNF, vrátane zmien hladín adhezívnych molekúl, ktoré zodpovedajú za migráciu leukocytov (ELAM-1, VCAM-1 a ICAM-1 pri IC₅₀ 0,1-0,2 nM).

Farmakodynamické účinky

U pacientov s reumatoidnou artritídou sa po liečbe adalimumabom pozoroval rýchly pokles hladín reaktantov akútnej fázy zápalu (C-reaktívny proteín (CRP) a sedimentácia erytrocytov (FW)) a sérových cytokínov (IL-6) oproti východiskovému stavu. Po podaní adalimumabu sa znížili aj sérové koncentrácie matrixových metaloproteináz (MMP-1 a MMP-3), ktoré vyvolávajú remodeláciu tkaniva, zodpovednú za deštrukciu chrupky. U pacientov liečených adalimumabom zvyčajne došlo k zlepšeniu hematologických príznakov chronického zápalu.

Rýchly pokles hladín CRP sa pozoroval počas liečby adalimumabom aj u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou. U pacientov s Crohnovou chorobou sa pozorovalo zníženie počtu buniek, exprimujúcich zápalové markery v čreve, vrátane signifikantnej redukcie expresie TNF α . Endoskopické štúdie na intestinálnej mukóze preukázali dôkaz hojenia sliznice u pacientov liečených adalimumabom.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Juvenilná idiopatická artritída

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída (pJIA)

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu bola hodnotená v dvoch štúdiách (pJIA I a II) u detí s aktívnou polyartikulárnou artritídou alebo s polyartikulárnym priebehom artritídy, ktoré mali rôzne typy vzplanutia JIA (najčastejšie polyartritída s negatívnym alebo pozitívnym reumatoidným faktorom alebo rozšírená oligoartritída).

pJIA I

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu bola hodnotená v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii s paralelnými skupinami u 171 detí (vo veku 4 - 17 rokov) s polyartikulárnou JIA. V otvorenej úvodnej fáze (OL LI) boli pacienti rozdelení do dvoch skupín, liečení MTX (metotrexát) alebo neliečení MTX. Pacienti, ktorí boli v skupine neliečených MTX neboli nikdy MTX liečení alebo bola liečba MTX u nich prerušená najmenej dva týždne pred podaním lieku v štúdii. Pacienti ostávali na stálych dávkach NSAIDs a/alebo prednizónu ($\leq 0,2$ mg/kg/deň alebo maximálne 10 mg/kg). Vo fáze OL LI dostávali všetci pacienti adalimumab v dávke 24 mg/m² až do maxima 40 mg každý druhý týždeň počas 16 týždňov. V tabuľke 7 je rozdelenie pacientov podľa veku a minimálnej, strednej a maximálnej dávky, ktorú dostávali vo fáze OL LI.

Tabuľka 7
Rozdelenie pacientov podľa veku a dávky adalimumabu, ktorú dostávali vo fáze OL LI

Veková skupina	Počet pacientov na vstupe n (%)	Minimálna, stredná a maximálna dávka
4 až 7 rokov	31 (18,1)	10, 20 a 25 mg
8 až 12 rokov	71 (41,5)	20, 25 a 40 mg
13 až 17 rokov	69 (40,4)	25, 40 a 40 mg

Pacienti, ktorí v 16. týždni vykázali odpoveď Pediatric ACR 30 boli vhodní na randomizáciu do dvojito zaslepenej (DB) fázy a dostávali každý druhý týždeň počas ďalších 32 týždňov alebo do vzplanutia ochorenia buď adalimumab v dávke 24 mg/m² až do maxima 40 mg alebo placebo. Kritériá vzplanutia ochorenia boli definované ako zhoršenie ≥ 3 zo 6 hlavných kritérií Pediatric ACR o ≥ 30 % oproti vstupnej úrovni, ≥ 2 aktívnych kĺbov a zlepšenie nie viac ako 1 zo 6 kritérií o ≥ 30 %. Po 32 týždňoch alebo po vzplanutí ochorenia boli pacienti vhodní na zaradenie do predĺženej otvorenej fázy.

Tabuľka 8
Ped ACR 30 odpovede v JIA štúdii

Skupina	MTX		bez MTX	
Fáza				
OL LI 16. týždeň				
Ped ACR 30 odpoveď (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Hodnotenie účinnosti				
Dvojito zaslepená, 32 týždňov	Adalimumab/MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	placebo (N = 28)
Vzplanutie ochorenia na konci 32. týždňa ^a (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) ^b	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) ^c
Priemerný čas do vzplanutia ochorenia	> 32 týždňov	20 týždňov	> 32 týždňov	14 týždňov

^a odpovede Ped ACR 30/50/70 boli v 48. týždni významne vyššie ako u pacientov liečených placebom

^b p = 0,015

^c p = 0,031

U pacientov, ktorí boli počas celej štúdie liečení adalimumabom a odpovedali v 16. týždni (n = 144), pretrvávali odpovede Pediatric ACR 30/50/70/90 počas šiestich rokov fázy OLE. Všetkých

19 pacientov, z ktorých 11 bolo na začiatku štúdie vo veku 4 až 12 rokov a 8 vo veku 13 až 17 rokov, bolo liečených počas 6 rokov alebo dlhšie.

Celkové odpovede boli všeobecne lepšie a protilátky sa vyvinuli u menšieho počtu pacientov, ak boli liečení kombináciou adalimumabu a MTX v porovnaní s adalimumabom samotným. Berúc do úvahy tieto údaje, Kromeya sa odporúča na používanie v kombinácii s MTX a na používanie ako monoterapia iba u pacientov, u ktorých je podávanie MTX nevhodné (pozri časť 4.2).

pJIA II

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu bola hodnotená v otvorenej multicentrickej štúdii u 32 detí (vo veku 2 - < 4 roky alebo vo veku 4 roky a viac s hmotnosťou < 15 kg) so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou polyartikulárnou JIA. Pacienti dostávali 24 mg adalimumabu/m² telesného povrchu (Body Surface Area, BSA) až maximálne 20 mg každý druhý týždeň v jednej dávke subkutánnou injekciou aspoň po dobu 24 týždňov. V priebehu štúdie väčšina subjektov používala súbežne MTX, menej bolo hlásené používanie kortikosteroidov alebo NSAIDs.

Z pozorovaných údajov vyplýva, že v 12. týždni a 24. týždni bola odpoveď PedACR 30 93,5 % resp. 90,0 %. Pomer subjektov s PedACR 50/70/90 v 12. týždni a v 24. týždni bol 90,3 %/61,3 %/38,7 % resp. 83,3 %/73,3 %/36,7 %. Medzi tými, ktorí odpovedali (pediatrická ACR 30) v 24. týždni (n = 27 z 30 pacientov), sa pediatrická ACR odpoveď 30 zachovala po dobu až 60 týždňov vo fáze OLE u pacientov, ktorí dostávali adalimumab po celé toto obdobie. Celkovo bolo 20 subjektov liečených po dobu 60 týždňov alebo dlhšie.

Artritída spojená s entezitídou

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu bola hodnotená v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii u 46 pediatrických pacientoch (vo veku 6 až 17 rokov) so stredne ťažkou artritídou spojenou s entezitídou. Pacienti boli randomizovaní buď na podávanie adalimumabu v dávke 24 mg/m² BSA až do maximálnej dávky 40 mg, alebo na podávanie placeba každý druhý týždeň po dobu 12 týždňov. Po dvojito zaslepenej fáze nasledovala otvorená (open-label – OL) fáza, počas ktorej pacienti dostávali 24 mg/m² BSA adalimumabu až do maximálnej dávky 40 mg každý druhý týždeň subkutánne po dobu ďalších až 192 týždňov. Primárnym koncovým ukazovateľom bola percentuálna zmena od východiskovej hodnoty do 12. týždňa v počte aktívnych kĺbov s artritídou (opuch nie pre deformáciu alebo kĺby so stratou pohyblivosti plus bolesť a/alebo citlivosť), ktorá bolo dosiahnutá s priemerným percentuálnym poklesom o - 62,6 % (medián percentuálnej zmeny - 88,9 %) u pacientov v skupine liečenej adalimumabom v porovnaní s - 11,6 % (medián percentuálnej zmeny - 50,0 %) u pacientov v skupine, ktorá dostávala placebo. Zlepšenie v počte aktívnych kĺbov s artritídou sa udržalo v priebehu otvorenej fázy až do 156. týždňa štúdie u 26 z 31 (84 %) pacientov liečených adalimumabom, ktorí zotrvali v štúdii. Aj keď to nie je štatisticky významné, u väčšiny pacientov sa prejavilo klinické zlepšenie sekundárnych koncových ukazovateľov, ako je počet miest entezitídy, počet bolestivých kĺbov (tender joint count -TJC), počet opuchnutých kĺbov (swollen joint count- SJC), pediatrická odpoveď ACR 50 a pediatrická odpoveď ACR 70.

Dospelí s reumatoidnou artritídou

Adalimumab bola hodnotený vo všetkých klinických štúdiách s reumatoidnou artritídou u viac ako 3000 pacientov. Účinnosť a bezpečnosť adalimumabu v liečbe reumatoidnej artritídy bola hodnotená v piatich randomizovaných, dvojito zaslepených a dobre kontrolovaných štúdiách. Niektorí pacienti boli liečení až 120 mesiacov.

V RA štúdii I bolo hodnotených 271 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, vo veku ≥ 18 rokov, u ktorých zlyhala terapia aspoň jedným chorobu modifikujúcim antireumatickým liekom a liečba metotrexátom v dávkach od 12,5 do 25 mg (10 mg v prípade neznášanlivosti metotrexátu) každý týždeň pri konštantnej dávke 10 až 25 mg každý týždeň mala nedostatočnú účinnosť. Pacienti dostávali dávky 20, 40 alebo 80 mg adalimumabu alebo placebo každý druhý týždeň počas 24 týždňov.

V RA štúdii II sa hodnotilo 544 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ktorí boli vo veku 18 rokov a viac, u ktorých zlyhala terapia aspoň jedným chorobu modifikujúcim antireumatickým liekom. Pacientom boli každý druhý týždeň po dobu 26 týždňov podávané subkutánne dávky 20 alebo 40 mg adalimumabu a placebo v týždňoch bez podania aktívnej liečby alebo bolo rovnakú dobu podávané každý týždeň placebo. Nebolo povolené podávanie žiadneho iného chorobu modifikujúceho antireumatického lieku.

V RA štúdii III sa hodnotilo 619 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ktorí boli vo veku 18 rokov a viac, a ktorí mali nedostatočnú odpoveď na metotrexát v dávkach od 12,5 do 25 mg alebo netolerovali dávku 10 mg metotrexátu každý týždeň. V tejto štúdii boli tri skupiny. Prvá skupina dostávala injekcie placeba raz týždenne počas 52 týždňov. Druhá skupina dostávala 20 mg adalimumabu každý týždeň počas 52 týždňov. Tretia skupina dostávala 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň a placebo v týždňoch bez podania aktívnej liečby. Po uplynutí prvých 52 týždňov bolo 457 pacientov zaradených do otvorenej predĺženej fázy štúdie, v ktorej sa podávalo 40 mg adalimumabu/MTX každý druhý týždeň až po dobu 10 rokov.

V RA štúdii IV sa primárne hodnotila bezpečnosť u 636 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ktorí boli vo veku 18 rokov a viac. Štúdie sa zúčastnili pacienti, ktorí ešte neboli liečení chorobu modifikujúcim antireumatickým liekom alebo pacienti s predchádzajúcou reumatoidnou liečbou, v ktorej naďalej pokračovali, pod podmienkou, že liečba bola stabilná minimálne 28 dní. Tieto terapie zahŕňujú metotrexát, leflunomid, hydroxylchlorochín, sulfasalazín a/alebo soli zlata. Pacienti boli randomizovaní na 40 mg adalimumabu alebo placebo, ktoré dostávali každý druhý týždeň počas 24 týždňov.

V RA štúdii V sa hodnotilo 799 dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou včasnou reumatoidnou artritídou doposiaľ neliečených metotrexátom (priemerné trvanie ochorenia menej ako 9 mesiacov). Táto štúdia hodnotila účinnosť 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň/kombinovanú terapiu s metotrexátom, adalimumabu 40 mg každý druhý týždeň v monoterapii a metotrexátu v monoterapii na zníženie prejavov a príznakov a rýchlosti progresie poškodenia kĺbov u reumatoidnej artritídy počas 104 týždňov. Po dokončení prvých 104 týždňov bolo 497 pacientov zaradených do otvorenej predĺženej fázy štúdie, v ktorej sa podávalo 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň po dobu až 10 rokov.

Primárnym koncovým ukazovateľom v RA štúdiách I, II a III a sekundárnym koncovým ukazovateľom v RA štúdii IV bolo percento pacientov, u ktorých sa dosiahla odpoveď ACR 20 v 24. alebo 26. týždni. Primárnym koncovým ukazovateľom v RA štúdii V bolo percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 50 v 52. týždni. RA štúdie III a V mali ďalší primárny koncový ukazovateľ po 52 týždňoch, a to spomalenie progresie ochorenia (hodnotené pomocou výsledkov röntgenu). RA štúdia III mala primárny koncový ukazovateľ aj zmenu v kvalite života.

ACR odpoveď

Percento pacientov, liečených adalimumabu, u ktorých sa dosiahla odpoveď ACR 20, 50 a 70, bolo konzistentné v RA štúdiách I, II a III. Výsledky pre dávku 40 mg každý druhý týždeň sú zhrnuté v tabuľke 9.

Tabuľka 9
ACR odpovede v placebom kontrolovaných štúdiách
(percento pacientov)

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

^a RA štúdia I po 24 týždňoch, RA štúdia II po 26 týždňoch a RA štúdia III po 24 a 52 týždňoch

^b 40 mg adalimumabu podávaného každý druhý týždeň

^c MTX = metotrexát

**p < 0,01; adalimumab verzus placebo

V RA štúdiách I - IV sa po 24 alebo po 26 týždňoch v porovnaní s placebom zlepšili všetky jednotlivé zložky kritérií odpovede ACR (počet bolestivých a opuchnutých kĺbov, hodnotenie aktivity ochorenia a bolesti lekárom a pacientom, skóre indexu postihnutia (HAQ) a hodnoty CRP (mg/dl)). V RA štúdii III tieto zlepšenia pretrvávali počas 52 týždňov.

V otvorenej predĺženej fáze RA štúdie III si väčšina pacientov s ACR odozvou udržala odozvu pri sledovaní až po dobu 10 rokov. 114 z 207 pacientov, ktorí boli randomizovaní na adalimumab 40 mg každý druhý týždeň pokračovalo s adalimumabom 40 mg každý druhý týždeň po dobu 5 rokov. Medzi týmito pacientmi malo 86 pacientov (75,4 %) odpoveď ACR20, 72 pacientov (63,2 %) odpoveď ACR 50 a 41 pacientov (36 %) odpoveď ACR 70. 81 pacientov z 207 pokračovalo s adalimumabom 40 mg každý druhý týždeň po dobu 10 rokov. Medzi týmito pacientmi malo 64 pacientov (79,0 %) odpoveď ACR 20, 56 pacientov (69,1 %) odpoveď ACR 50 a 43 pacientov (53,1 %) odpoveď ACR70.

V RA štúdii IV bola odpoveď ACR 20 u pacientov liečených adalimumabom spolu so štandardnou liečbou štatisticky signifikantne lepšia ako u pacientov, ktorým sa podávalo placebo spolu so štandardnou liečbou (p < 0,001).

V RA štúdiách I - IV dosiahli pacienti liečení adalimumabom štatisticky významné odpovede ACR 20 a 50 v porovnaní s placebom a to už o jeden až dva týždne od začiatku liečby.

V RA štúdii V u pacientov s včasnou reumatoidnou artritídou, ktorí doposiaľ neboli liečení metotrexátom, viedla kombinovaná terapia adalimumabom a metotrexátom k rýchlejšej a významne väčšej odpovedi ACR ako monoterapia metotrexátom a monoterapia adalimumabom v 52. týždni a odpoveď pretrvávala aj v 104. týždni (pozri tabuľku 10).

Tabuľka 10
ACR odpoveď v RA štúdií V
(percento pacientov)

Odpoveď	MTX n = 257	Adalimumab n = 274	Adalimumab/ MTX n = 268	Hodnota a p ^a	Hodnota p ^b	Hodnota p ^c
ACR 20						
Týždeň 52	62,6 %	54,4 %	72,8 %	0,013	<0,001	0,043
Týždeň 104	56,0 %	49,3 %	69,4 %	0,002	<0,001	0,140
ACR 50						
Týždeň 52	45,9 %	41,2 %	61,6 %	<0,001	<0,001	0,317
Týždeň 104	42,8 %	36,9 %	59,0 %	<0,001	<0,001	0,162
ACR 70						
Týždeň 52	27,2 %	25,9 %	45,5 %	<0,001	<0,001	0,656
Týždeň 104	28,4 %	28,1 %	46,6 %	<0,001	<0,001	0,864
^a hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie metotrexátom a kombinovanej terapie adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu ^b hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie adalimumabom a kombinovanej terapie adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu ^c hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie adalimumabom a monoterapie metotrexátom pomocou Mannovho-Whitneyho U testu						

V predĺženej otvorenej RA štúdií V sa odpovede ACR udržali počas obdobia sledovania až 10 rokov. Z 542 pacientov, ktorí boli randomizovaní na liečbu adalimumabu 40 mg každý druhý týždeň, 170 pacientov pokračovalo v liečbe adalimumabom 40 mg každý druhý týždeň po dobu 10 rokov. Spomedzi týchto pacientov malo 154 pacientov (90,6 %) odpoveď ACR 20, 127 pacientov (74,7 %) malo odpoveď ACR 50 a 102 pacientov (60,0 %) malo odpoveď ACR 70.

V 52. týždni dosiahlo 42,9 % pacientov liečených kombináciou adalimumab/metotrexát klinickú remisiu (DAS28 (CRP) < 2,6) v porovnaní s 29,6 % pacientov liečených metotrexátom v monoterapii a 23,4 % pacientov liečených adalimumabom v monoterapii. Kombinovaná terapia adalimumab/metotrexát bola klinicky a štatisticky lepšia ako monoterapia metotrexátom ($p < 0,001$) a adalimumabom ($p < 0,001$) z hľadiska dosiahnutia stavu nízkej aktivity ochorenia u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou formou reumatoidnej artritídy diagnostikovanej v nedávnom období. Odpoveď v dvoch monoterapeutických ramenách štúdie bola podobná ($p = 0,447$). Z 342 pacientov pôvodne randomizovaných na liečbu adalimumabom v monoterapii alebo na kombinovanú liečbu adalimumab/metotrexát, ktorí boli zaradení do otvorenej predĺženej štúdie, 171 pacientov dokončilo 10 rokov liečby adalimumabom. Spomedzi týchto pacientov bola u 109 pacientov (63,7 %) hlásená remisia po 10 rokoch.

Rádiografická odpoveď

V RA štúdií III, kde priemerná dĺžka trvania reumatoidnej artritídy u pacientov liečených adalimumabom bola približne 11 rokov, bolo štrukturálne poškodenie kĺbov hodnotené rádiograficky a vyjadrené ako zmena modifikovaného celkového Sharpovho skóre (Total Sharp Score- TSS) a jeho komponentov, skóre erózie a skóre zúženia kĺbovej štrbiny. U pacientov liečených adalimumabom/metotrexátom sa zistila významne menšia rádiografická progresia v 6. a 12. mesiaci liečby ako u pacientov liečených metotrexátom v monoterapii (pozri tabuľku 11).

V otvorenom predĺžení RA štúdie III zníženie stupňa progresie štrukturálneho poškodenia v podskupinách pacientov pretrvávalo 8 a 10 rokov. Po 8 rokoch bolo rádiograficky vyhodnotených 81 z 207 pacientov pôvodne liečených dávkou 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň. Z nich u 48 nedošlo k progresii štrukturálneho poškodenia, čo sa definovalo ako zmena modifikovaného TSS (mTSS) z východiskovej hodnoty o 0,5 alebo menej. Po 10 rokoch bolo rádiograficky vyhodnotených 79 z 207 pacientov pôvodne liečených dávkou 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň. Z nich u 40

nedošlo k progresii štruktúrného poškodenia, definovaného ako zmena modifikovaného TSS (mTSS) z východiskovej hodnoty o 0,5 alebo menej.

Tabuľka 11
Priemerné rádiografické zmeny po 12 mesiacoch v RA štúdiu III

	Placebo/MTX ^a	Adalimumab/MTX X 40 mg každý druhý týždeň	Placebo/MTX- Adalimumab/MTX X (95 % interval spoľahlivosti ^b)	Hodnota p
Celkové Sharpovo skóre	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^c
Skóre erózie	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
Skóre JSN ^d	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^a metotrexát

^b 95 % intervaly spoľahlivosti pre rozdiely zmeny skóre medzi metotrexátom a adalimumabom.

^c na základe analýzy poradia

^d zúženie kĺbovej štrbiny (Joint Space Narrowing – JSN)

V RA štúdiu V bolo štruktúrne poškodenie kĺbov hodnotené rádiograficky a vyjadrené ako zmena modifikovaného celkového Sharpovho skóre (pozri tabuľku 12).

Tabuľka 12
Priemerné rádiografické zmeny v týždni 52 v RA štúdiu V

	MTX n = 257 (95 % interval spoľahlivosti)	Adalimumab n = 274 (95 % interval spoľahlivosti)	Adalimumab/ MTX n = 268 (95 % interval spoľahlivosti)	Hodnota p ^a	Hodnota p ^b	Hodnota p ^c
Celkové Sharpovo skóre	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Skóre erózie	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 skóre	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie metotrexátom a kombinovanej terapie adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu

^b hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie adalimumabom a kombinovanej terapie adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu

^c hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie adalimumabom a monoterapie metotrexátom pomocou Mannovho-Whitneyho U testu

Po 52 a 104 týždňoch terapie bolo percento pacientov bez progresie (zmena modifikovaného Sharpovho skóre oproti východiskovej hodnote $\leq 0,5$) významne vyššie pri kombinovanej terapii adalimumab/metotrexát (63,8 %, resp. 61,2 %) v porovnaní s monoterapiou metotrexátom (37,4 %, resp. 33,5 %, $p < 0,001$) a monoterapiou adalimumabom (50,7 %, $p < 0,002$, resp. 44,5 %, $p < 0,001$).

V otvorenej predĺženej štúdiu RA V bola priemerná zmena modifikovaného Sharpovho skóre oproti východiskovým hodnotám na konci 10. roka 10,8; 9,2 a 3,9 u pacientov pôvodne randomizovaných na liečbu metotrexátom v monoterapii, adalimumabom v monoterapii a na kombinovanú liečbu adalimumabom/metotrexátom, a to v uvedenom poradí. Zodpovedajúci percentuálny podiel pacientov bez progresie bol 31,3 %, 23,7 % a 36,7 % v uvedenom poradí.

Kvalita života a telesné funkcie

Kvalita života súvisiaca so zdravím a telesné funkcie boli hodnotené v štyroch pôvodných adekvátnych a dobre kontrolovaných štúdiách indexom obmedzenia pomocou Dotazníka na posudzovanie zdravotného stavu (Health Assessment Questionnaire - HAQ). Tento parameter bol

v RA štúdii III vopred určeným primárnym koncovým ukazovateľom v 52. týždni. U všetkých dávok/schém podávania adalimumabu vo všetkých štyroch štúdiách sa preukázalo štatisticky významné zlepšenie indexu obmedzenia HAQ medzi východiskovými hodnotami a hodnotami v 6. mesiaci v porovnaní s placebom. Rovnaké výsledky boli pozorované v RA štúdii III v 52. týždni. Výsledky z dotazníka Krátka forma prieskumu zdravotného stavu (Short Form Health Survey - SF 36) pre všetky dávky/schémy adalimumabu vo všetkých štyroch štúdiách podporujú tieto nálezy, so štatisticky významným zlepšením skóre súhrnu telesnej zložky (physical component summary - PCS) a rovnako aj štatisticky významným zlepšením skóre súhrnu zložiek bolesti a vitality pre dávku 40 mg každý druhý týždeň. Vo všetkých troch štúdiách, v ktorých bola posudzovaná únavnosť (RA štúdie I, III, IV), bolo pozorované štatisticky významné zníženie jej skóre, stanovené Funkčným hodnotením liečby chronickej choroby (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - FACIT).

Väčšina jedincov, ktorá dosiahla zlepšenie fyzických funkcií v RA štúdii III a ktorá pokračovala v liečbe v otvorenej fáze štúdie, si udržala zlepšenie až do týždňa 520 (120 mesiacov). Zlepšenie kvality života sa hodnotilo až do týždňa 156 (36 mesiacov) a pretrvávalo počas tejto doby.

V RA štúdii V zlepšenie indexu obmedzenia HAQ a skóre súhrnu telesných komponentov v SF 36 preukázalo väčšie zlepšenie ($p < 0,001$) pri kombinovanej liečbe adalimumab/metotrexát ako pri monoterapii metotrexátom a monoterapii adalimumabom v týždni 52 a zostalo väčšie až do týždňa 104. 250 pacientov, ktorí dokončili otvorenú rozšírenú štúdiu, si počas 10 rokov liečby uchovalo zlepšenie telesných funkcií.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

Účinnosť adalimumabu bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdii zahŕňajúcej 114 pediatrických pacientov vo veku od 4 rokov s ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou (definovanou hodnotami skóre celkového hodnotenia lekárom (Physician's Global Assessment - PGA) ≥ 4 alebo postihnutím > 20 % BSA alebo postihnutím > 10 % BSA s veľmi hrubými léziami alebo indexom plochy postihnutia a závažnosti psoriázy (Psoriasis Area and Severity Index - PASI) ≥ 20 alebo ≥ 10 s klinicky relevantným postihnutím tváre, pohlavných orgánov alebo rúk/nôh), ktorí boli nedostatočne kontrolovaní lokálnou liečbou a helioterapiou alebo fototerapiou.

Pacienti dostávali adalimumab 0,8 mg/kg každý druhý týždeň (maximálne 40 mg); 0,4 mg/kg každý druhý týždeň (maximálne 20 mg) alebo metotrexát 0,1 – 0,4 mg/kg jedenkrát týždenne (maximálne 25 mg). V týždni 16. malo viac pacientov randomizovaných do skupiny liečenej adalimumabom 0,8 mg/kg pozitívnu reakciu, pekať ide o účinnosť, (napr. PASI 75) v porovnaní s pacientmi, ktorí boli randomizovaní do skupiny liečenej 0,4 mg/kg každý druhý týždeň (every other week - eow) alebo MTX.

Tabuľka 13: Výsledky účinnosti liečby ložiskovej psoriázy u detí v týždni 16

	MTX ^a N = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg eow N = 38
PASI 75 ^b	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: čisté/minimálne ^c	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)
^a MTX = metotrexát		
^b P = 0,027; adalimumab 0,8 mg/kg verus MTX		
^c P = 0,083; adalimumab 0,8 mg/kg verus MTX		

Pacienti, ktorí dosiahli PASI 75 a PGA čisté alebo minimálne, boli vysadení z liečby po dobu najviac 36 týždňov a boli sledovaní z hľadiska straty kontroly nad ochorením (t. j. zhoršenie PGA aspoň o 2 stupne). Pacienti boli potom znova liečení adalimumabom 0,8 mg/kg každý druhý týždeň (every other week – eow) počas ďalších 16 týždňov a miera odpovede pozorovaná pri opakovanej liečbe bola podobná ako v predchádzajúcom dvojito zaslepenom období: PASI 75 odpoveď 78,9 % (15 z 19 subjektov) a PGA čisté alebo minimálne 52,6 % (10 z 19 subjektov).

V otvorenom období štúdie boli odpovede PASI 75 a PGA čisté alebo minimálne zachované až počas ďalších 52 týždňov bez nových bezpečnostných zistení.

Ložisková psoriáza u dospelých

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu bola študovaná v randomizovaných, dvojito zaslepených štúdiách u dospelých pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou (postihnutie ≥ 10 % BSA a PASI ≥ 12 alebo ≥ 10), ktorí boli kandidátmi na systémovú liečbu alebo fotoliečbu. 73 % pacientov zahrnutých do štúdií I a II so psoriázou bolo predtým liečených systémovou liečbou alebo fotoliečbou. Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu sa študovala aj u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou so súčasnou psoriázou na rukách a/alebo chodidlách, ktorí boli kandidátmi na systémovú liečbu, v randomizovanej dvojito zaslepenej štúdii (štúdia III so psoriázou).

V štúdii I (REVEAL) so psoriázou bolo počas troch liečebných intervalov hodnotených 1212 pacientov. V intervale A dostali pacienti placebo alebo adalimumab v úvodnej dávke 80 mg a po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky 40 mg každý druhý týždeň. Pacienti, ktorí dosiahli aspoň odpoveď PASI 75 (skóre zlepšenia PASI aspoň 75 % v porovnaní s počiatočným stavom), pokračovali po 16 týždňoch liečby v intervale B a v otvorenej fáze dostávali 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň. Pacienti, ktorí si aj v týždni 33 udržali odpoveď $\geq$ PASI 75 a v intervale A boli randomizovaní na aktívnu liečbu, boli v intervale C znovu randomizovaní na podanie 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň alebo placebo počas ďalších 19 týždňov. Vo všetkých liečebných skupinách bolo na začiatku liečby priemerné skóre PASI 18,9 a PGA sa pohybovalo od „stredne ťažkého“ (53 % hodnotených pacientov) po „ťažké“ (41 %) až „veľmi ťažké“ (6 %).

V štúdii II (CHAMPION) so psoriázou sa porovnávala účinnosť a bezpečnosť adalimumabu v porovnaní s metotrexátom a placebom u 271 pacientov. Pacienti dostávali počas 16 týždňov placebo, úvodnú dávku MTX 7,5 mg, ktorá sa potom zvyšovala do 12. týždňa na maximálnu dávku 25 mg alebo dostali úvodnú dávku 80 mg adalimumabu a potom 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň (po 1. týždni od úvodnej dávky). K dispozícii nie sú údaje porovnávajúce adalimumab a MTX po liečbe trvajúcej viac ako 16 týždňov. Pacientom, ktorým sa podával MTX, a ktorí v týždni 8 a/alebo 12 mali odpoveď $\geq$ PASI 50, sa nepodali ďalšie zvýšené dávky. Vo všetkých liečebných skupinách bolo na začiatku liečby priemerné skóre PASI 12,7 a skóre PGA sa pohybovalo od „mierneho“ (< 1 %) po „stredne ťažké“ (48 %), „ťažké“ (46 %) až „veľmi ťažké“ (6 %).

Pacienti, ktorí sa zúčastnili klinických skúšaní fázy 2 aj fázy 3 zameraných na psoriázu, boli vhodní na zaradenie do otvoreného rozšíreného klinického skúšania s podávaním adalimumabu najmenej ďalších 108 týždňov.

V štúdiách I a II so psoriázou bol primárnym koncovým ukazovateľom pomer pacientov, ktorí v porovnaní so stavom na začiatku liečby dosiahli v týždni 16 odpoveď PASI 75 (pozri tabuľky 14 a 15).

Tabuľka 14
Štúdia I so psoriázou (REVEAL)
Účinnosť v týždni 16

	Placebo N = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň N = 814 n (%)
$\geq$ PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: čisté/minimálne	17 (4,3)	506 (62,2) ^b
^a percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď PASI 75, bolo vypočítané ako priemerná hodnota		
^b $p < 0,001$; adalimumab verus placebo		

Tabuľka 15
Štúdia II so psoriázou (CHAMPION)
Účinnosť v týždni 16

	Placebo N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň N = 108 n (%)
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
PGA: čisté/minimálne	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}
^a p < 0,001 adalimumab verzus placebo ^b p < 0,001 adalimumab verzus metotrexát ^c p < 0,01 adalimumab verzus placebo ^d p < 0,05 adalimumab verzus metotrexát			

V štúdiu I so psoriázou u pacientov, ktorí mali odpoveď PASI 75 a v týždni 33 boli znovu randomizovaní na placebo, stratilo adekvátnu odpoveď 28 % v porovnaní s 5 %, ktorým sa ďalej podával adalimumab, p < 0,001 (skóre PASI po týždni 33 a v týždni 52 alebo pred ním vyústilo do odpovede < PASI 50 v porovnaní s počiatočným stavom s minimálne 5-bodovým zvýšením skóre PASI v porovnaní s týždňom 33). Z pacientov, ktorí po opätovnej randomizácii na placebo stratili schopnosť adekvátne odpovedať, a ktorí boli potom zaradení do otvorenej rozšírenej štúdie, 38 % (25/66) znova získalo odpoveď PASI 75 po 12 týždňoch liečby a 55 % (36/66) po 24 týždňoch liečby.

Celkovo 233 pacientov, ktorí dosiahli skóre PASI 75 v týždni 16 a 33, dostávalo kontinuálnu liečbu adalimumabu v trvaní 52 týždňov v štúdiu I so psoriázou a v liečbe adalimumabom pokračovali v otvorenom rozšírenom skúšaní. Po ďalších 108 týždňoch otvorenej liečby (v celkovom trvaní 160 týždňov) dosiahlo skóre PASI 75 74,7 % týchto pacientov a skóre PGA zodpovedajúce čistej pokožke alebo minimálne postihnutej pokožke 59,0 % pacientov. V analýze sa všetci pacienti vylúčení zo skúšania kvôli nežiaducim udalostiam alebo nedostatočnej účinnosti a tí, ktorým sa zvýšila dávka, považovali za pacientov bez odpovede, po ďalších 108 týždňoch otvorenej liečby (v celkovom trvaní 160 týždňov) skóre PASI 75 dosiahlo 69,6 % pacientov a skóre PGA zodpovedajúce čistej pokožke alebo minimálne postihnutej pokožke 55,7 %.

V otvorenom rozšírenom skúšaní sa hodnotilo pri vysadení liečby a pri pokračovaní v liečbe celkovo 347 pacientov so stálej odpoveďou na liečbu. V období vysadenia liečby sa príznaky psoriázy časom vrátili, s mediánom času po relaps (pokles skóre PGA na „stredne ťažká psoriáza“ alebo horšie skóre) približne 5 mesiacov. Žiadny z týchto pacientov nezaznamenal zhoršenie po náhlom vysadení liečby. Celkovo 76,5 % (218/285) pacientov, ktorí sa zúčastnili pokračujúcej liečby, malo po 16 týždňoch pokračujúcej liečby skóre PGA zodpovedajúce čistej pokožke alebo minimálne postihnutej pokožke, bez ohľadu na to, či u nich počas vysadenia liečby došlo k relapsu (69,1 % [123/178] pacientov, u ktorých došlo k relapsu, a 88,8 % [95/107] pacientov, u ktorých nedošlo k relapsu v období s vysadenou liečbou). Bezpečnostný profil počas pokračujúcej liečby bol podobný ako pred vysadením.

Pri hodnotení indexu DLQI (Dermatology Life Quality Index) sa preukázali významné zlepšenia v týždni 16 v porovnaní so stavom na začiatku liečby a s placebom (štúdie I a II) a MTX (štúdia II). Zlepšenia vo fyzickej a mentálnej zložke súhrnných skóre SF-36 v porovnaní s placebom v štúdiu I boli tiež významné.

V otvorenej rozšírenej štúdiu u pacientov, ktorých dávka bola kvôli odpovedi PASI pod 50 % stupňovaná zo 40 mg každý druhý týždeň na 40 mg týždenne, dosiahlo v 12. týždni 26,4 % (92/349) a v 24. týždni 37,8 % (132/349) pacientov odpoveď PASI 75.

Štúdia III so psoriázou (REACH) porovnávala účinnosť a bezpečnosť adalimumabu v porovnaní s placebom u 72 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou a psoriázou na rukách a/alebo chodidlách. Pacienti dostali úvodnú dávku 80 mg adalimumabu, po ktorej nasledovala dávka 40 mg každý druhý týždeň (počínajúc prvým týždňom po úvodnej dávke) alebo placebo po dobu 16 týždňov. V týždni 16 dosiahol PGA "čisté" alebo "takmer čisté" pre ruky a/alebo chodidlá štatisticky signifikantne vyšší podiel pacientov, ktorí dostávali adalimumab v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (30,6 % verzus 4,3 %, respektíve [P = 0,014]).

Štúdia IV so psoriázou porovnávala účinnosť a bezpečnosť adalimumabu v porovnaní s placebom u 217 dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou psoriázou nechtov. Pacientom bola podaná úvodná dávka 80 mg adalimumabu, po ktorej nasledovala 40 mg dávka každý druhý týždeň (počínajúc prvým týždňom po úvodnej dávke) alebo placebo po dobu 26 týždňov, po ktorých nasledovala liečba adalimumabom v otvorenej fáze štúdie v trvaní ďalších 26 týždňov. Hodnotenie závažnosti psoriázy nechtov zahŕňalo Modifikovaný index závažnosti psoriázy nechtov (Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI)), Celkové hodnotenie psoriázy nechtov na rukách lekárom (Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F)) a Index závažnosti psoriázy nechtov (Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)) (pozri tabuľku 16). Adalimumab preukázala liečebný prínos u pacientov so psoriázou nechtov s rôznym rozsahom postihnutia kože (BSA $\geq$ 10 % (60 % pacientov) a BSA < 10 % a $\geq$ 5 % (40 % pacientov)).

Tabuľka 16
Účinnosť v štúdiu IV so psoriázou v týždni 16, 26 a 52

Koncový ukazovateľ	16. týždeň placebom kontrolovaná štúdia		26. týždeň placebom kontrolovaná štúdia		52. týždeň otvorená fáza liečby
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg eow N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg eow N = 109	Adalimumab 40 mg eow N = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F čisté/minimálne a $\geq$ 2 stupne zlepšenia (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Percentuálna zmena v celkovom indexe NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a p < 0,001, adalimumab verzus placebo					

Pacienti liečení adalimumabom preukázali v 26. týždni štatisticky významné zlepšenie DLQI (Dermatology Life Quality Index) v porovnaní s placebom.

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

Adalimumab sa hodnotil v multicentrickom, randomizovanom, dvojito zaslepenom klinickom skúšaní zameranom na hodnotenie účinnosti a bezpečnosti úvodnej a udržiavacej liečby dávkami závislými od telesnej hmotnosti (< 40 kg alebo $\geq$ 40 kg) u 192 pediatrických jedincov vo veku od 6 do 17 rokov (vrátane) s mierne ťažkou až ťažkou Crohnovou chorobou (CD), definovanou indexom aktivity Crohnovej choroby u detí (Pediatric Crohn's Disease Activity Index- PCDAI) so skóre > 30. U týchto jedincov musela zlyhať konvenčná liečba CD (vrátane kortikosteroidov a/alebo imunomodulátorov). Jedinci mohli tiež predtým stratiť odpoveď na infliximab alebo ho netolerovať.

Všetci jedinci dostávali v otvorenej fáze úvodnú liečbu dávkou založenou na ich východiskovej telesnej hmotnosti: jedinci $\geq$ 40 kg 160 mg v týždni 0 a 80 mg v týždni 2, prípadne jedinci < 40 kg 80 mg a 40 mg.

V týždni 4 boli jedinci randomizovaní 1:1 na základe ich telesnej hmotnosti v tom čase buď na dávkovací režim s nízkou dávkou alebo štandardnou udržiavacou dávkou, ako je uvedené v tabuľke 17.

Tabuľka 17 Udržiavací režim		
Hmotnosť pacienta	Nízka dávka	Štandardná dávka
< 40 kg	10 mg každý druhý týždeň	20 mg každý druhý týždeň
≥ 40 kg	20 mg každý druhý týždeň	40 mg každý druhý týždeň

Výsledky účinnosti

Primárny koncový ukazovateľ v štúdií bola klinická remisia v týždni 26, definovaná ako skóre PCDAI ≤ 10.

Klinická remisia a klinická odpoveď na liečbu (definovaná ako zníženie skóre PCDAI o najmenej 15 bodov v porovnaní s východiskovou hodnotou) sú uvedené v tabuľke 18. Percentá vysadenia kortikosteroidov alebo imunomodulátorov sú uvedené v tabuľke 19.

Tabuľka 18 Pediatrická CD štúdia Klinická remisia PCDAI a odpoveď			
	Štandardná dávka 40/20 mg každý druhý týždeň N = 93	Nízka dávka 20/10 mg každý druhý týždeň N = 95	Hodnota p*
Týždeň 26			
Klinická remisia	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinická odpoveď	59,1 %	48,4 %	0,073
Týždeň 52			
Klinická remisia	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinická odpoveď	41,9 %	28,4 %	0,038
* porovnanie hodnoty p štandardná dávka verus nízka dávka			

Tabuľka 19 Pediatrická CD štúdia Vysadenie kortikosteroidov alebo imunomodulátorov a remisia fistúl			
	Štandardná dávka 40/20 mg každý druhý týždeň	Nízka dávka 20/10 mg každý druhý týždeň	Hodnota p ¹
Vysadenie kortikosteroidov	N = 33	N = 38	
Týždeň 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Týždeň 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Vysadenie imunomodulátorov²	N = 60	N = 57	
Týždeň 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Remisia fistúl³	N = 15	N = 21	
Týždeň 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Týždeň 52	40,0 %	23,8 %	0,303

¹ porovnanie hodnoty p štandardná dávka verus nízka dávka

² imunosupresívna liečba mohla byť zastavená len v týždni 26 alebo neskôr na základe uváženia skúšajúceho lekára o tom, či jedinec spĺňa kritéria klinickej odpovede

³ definované ako uzavretie všetkých fistúl, ktoré secernovali na začiatku liečby, prinajmenšom pri 2 po sebe nasledujúcich návštevách po východiskovej návšteve

Štatisticky významné zvýšenia (zlepšenie) indexu telesnej hmotnosti a rýchlosti rastu z východiskového stavu do týždňa 26 a 52 boli pozorované u oboch liečebných skupín.

Štatisticky a klinicky významné zlepšenia v porovnaní s východiskovým stavom boli pozorované u oboch liečebných skupín aj pre parametre kvality života (vrátane IMPACT III).

Sto pediatrických pacientov (n = 100) zo štúdie s Crohnovou chorobou pokračovalo v otvorenej dlhodobej predĺženej štúdii. Po 5 rokoch liečby adalimumabom pretrvala klinická remisia u 74,0 % (37/50) z 50 pacientov, ktorí zotrvali v štúdiu u 92,0 % (46/50) pacientov pretrvala klinická odpoveď podľa PCDAI.

Crohnova choroba u dospelých

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu sa hodnotila u viac ako 1500 pacientov s miernou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou (index aktivity Crohnovej choroby: Crohn's Disease Activity Index- CDAI ≥ 220 a ≤ 450) v randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách. Boli povolené súbežné stabilné dávky aminosalicylátov, kortikosteroidov a/alebo imunomodulátorov a 80 % pacientov pokračovalo v užívaní najmenej jedného z týchto liekov.

Indukcia klinickej remisie (definovaná ako CDAI < 150) sa hodnotila v dvoch štúdiách, CD štúdiu I (CLASSIC I) a v CD štúdiu II (GAIN). V CD štúdiu I boli 299 pacienti bez predchádzajúcej liečby antagonistami TNF randomizovaní do jednej zo štyroch liečebných skupín, placebo v týždňoch 0 a 2, 160 mg adalimumabu v týždni 0 a 80 mg v týždni 2, 80 mg v týždni 0 a 40 mg v týždni 2, a 40 mg v týždni 0 a 20 mg v týždni 2. V CD štúdiu II bolo 325 pacientov, ktorí stratili schopnosť odpovedať alebo mali neznášanlivosť infliximabu, randomizovaných tak, že dostávali buď 160 mg adalimumabu v týždni 0 a 80 mg v týždni 2 alebo placebo v týždňoch 0 a 2. Primárne na liečbu neodpovedajúci pacienti boli zo štúdií vylúčení, a preto neboli ďalej hodnotení.

Pretrvávanie klinickej remisie sa hodnotilo v CD štúdiu III (CHARM). V otvorenej fáze CD štúdie III dostalo 854 pacientov 80 mg v týždni 0 a 40 mg v týždni 2. V týždni 4 boli pacienti v štúdiu s celkovým trvaním 56 týždňov randomizovaní do skupín so 40 mg každý druhý týždeň, 40 mg každý týždeň alebo placebo. Pacienti s klinickou odpoveďou na liečbu v týždni 4 (pokles v CDAI ≥ 70) boli stratifikovaní a analyzovaní oddelene od tých, ktorí boli do týždňa 4 bez klinickej odpovede. Znižovanie kortikosteroidu bolo povolené po týždni 8.

Indukcia remisie a percento odpovede v CD štúdiu I a CD štúdiu II sú uvedené v tabuľke 20.

Tabuľka 20
Indukcia klinickej remisie a odpovede
(percento pacientov)

	CD štúdia I: Pacienti doteraz neliečení infliximabom			CD štúdia II: Pacienti s predchádzajúcou liečbou infliximabom	
	Placebo N = 74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N = 76	Placebo N = 166	Adalimumab 160/80 mg N = 59
Týždeň 4					
Klinická remisia	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinická odpoveď (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Všetky hodnoty p sú párové porovnania adalimumabu verzus placebo

* p < 0,001

** p < 0,01

V oboch úvodných dávkovacích režimoch, 160/80 mg a 80/40 mg, sa do týždňa 8 pozorovali podobné počty remisii a nežiaduce účinky boli častejšie pozorované v skupine so 160/80 mg.

V CD štúdií III malo 58 % (499/854) pacientov v týždni 4 klinickú odpoveď a boli hodnotení v primárnej analýze. Z tých s klinickou odpoveďou na liečbu v týždni 4 bolo 48 % predtým vystavených liečbe iným antagonistom TNF. Doba trvania remisie a počty pacientov s odpoveďou na liečbu sú uvedené v tabuľke 21. Výsledky klinickej remisie zostali pomerne nemenné bez ohľadu na predchádzajúcu expozíciu antagonistovi TNF.

Počet hospitalizácií a chirurgických zákrokov súvisiacich s ochorením bol v 56. týždni štatisticky signifikantne znížený pri používaní adalimumabu v porovnaní s placebom.

Tabuľka 21
Pretrvávanie klinickej remisie a odpovede
(percento pacientov)

	Placebo	40 mg adalimumabu každý druhý týždeň	40 mg adalimumabu každý týždeň
Týždeň 26	N=170	N=172	N=157
Klinická remisia	17 %	40 %*	47 %*
Klinická odpoveď (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Pacienti v remisii bez steroidov počas ≥ 90 dní ^a	3 % (2/66)	13 % (11/58)**	15 % (11/74)**
Týždeň 56	N=170	N=172	N=157
Klinická remisia	12 %	36 %*	41 %*
Klinická odpoveď (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Pacienti v remisii bez steroidov počas ≥ 90 dní ^a	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

* $p < 0,001$ pre adalimumab verzus placebo, porovnania párových hodnôt

** $p < 0,02$ pre adalimumab verzus placebo, porovnania párových hodnôt

^a u tých, ktorí užívali kortikosteroidy na začiatku liečby

Z pacientov, ktorí boli v týždni 4 bez odpovede, do týždňa 12 odpovedalo 43 % pacientov liečených adalimumabom v porovnaní s 30 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo. Tieto výsledky naznačujú, že niektorí pacienti, ktorí neodpovedajú na liečbu do týždňa 4, majú prínos z pokračujúcej udržiavacej liečby do týždňa 12. Liečba, pokračujúca po 12. týždni, neviedla k signifikantne vyššiemu počtu odpovedí (pozri časť 4.2).

117 z 276 pacientov zo štúdie CD I a 272 zo 777 pacientov zo štúdií CD II a III bolo sledovaných počas otvorenej liečby adalimumabom minimálne 3 roky. 88 pacientov z CD I a 189 pacientov z CD II a III pokračovalo v liečbe až do klinickej remisie. Klinická odpoveď (CR-100) sa udržala u 102 pacientov z CD I a 233 pacientov z CD II a III.

Kvalita života

V CD štúdií I a CD štúdií II sa v týždni 4 dosiahlo štatisticky signifikantné zlepšenie celkového skóre v dotazníku pre zápalového ochorenia čreva (Inflammatory bowel disease questionnaire -IBDQ) u pacientov randomizovaných do skupín adalimumab 80/40 mg a adalimumab 160/80 mg v porovnaní s placebom a v týždňoch 26 a 56 sa pozorovalo v CD štúdií III vo všetkých skupinách liečených adalimumabom v porovnaní so skupinou s placebom.

Uveitída u pediatrických pacientov

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu sa hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdii s účasťou 90 pediatrických pacientov vo veku od 2 do < 18 rokov s aktívnou neinfekčnou anteriórnou uveitídou spojenou s JIA, ktorí nereagovali na najmenej 12-týždňovú liečbu metotrexátom. Pacienti dostávali buď placebo alebo 20 mg adalimumabu (ak < 30 kg), alebo 40 mg adalimumabu (ak $\geq$ 30 kg) každý druhý týždeň v kombinácii s východiskovou dávkou metotrexátu.

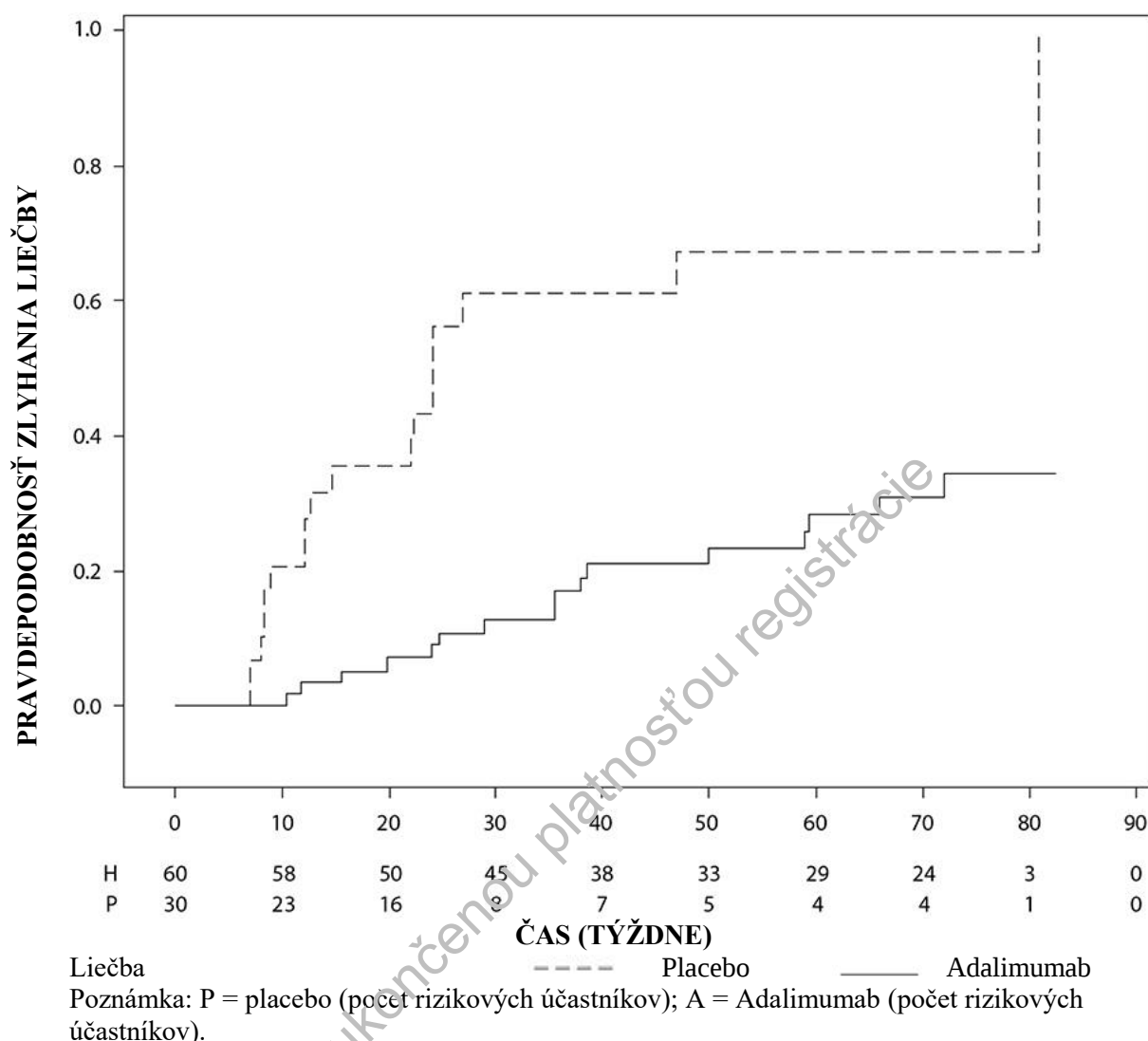
Primárnym koncovým ukazovateľom bol „čas do zlyhania liečby“. Kritériami zlyhania liečby boli zhoršenie alebo trvalé nezlepšenie očného zápalu, čiastočné zlepšenie s rozvojom trvalých očných komorbidít alebo zhoršenie očných komorbidít, nepovolené používanie súbežne podávaných liekov a prerušenie liečby na dlhší čas.

Klinická odpoveď

Adalimumab významne oddialil čas do zlyhania liečby v porovnaní s placebom (pozri obrázok 1, $P < 0,0001$ z logaritmickeho testu poradi). Medián času do zlyhania liečby bol 24,1 týždňa u pacientov liečených placebom, zatiaľ čo medián času do zlyhania liečby u pacientov liečených adalimumabom nebolo možné stanoviť, pretože zlyhanie liečby zaznamenalo menej ako polovica týchto pacientov. Adalimumab výrazne znížil riziko zlyhania liečby o 75 % v porovnaní s placebom, ako je to vidieť z pomeru rizika (HR = 0,25 [95 % IS: 0,12; 0,49]).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Obrázok 1: Kaplanove-Meierove krivky znázorňujúce čas do zlyhania liečby v štúdiu uveitídy u pediatrických pacientov



Uveitída u dospelých pacientov

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu sa hodnotili u dospelých pacientov s neinfekčnou intermediárnou a posteriornou uveitídou a panuveitídou, s vylúčením pacientov s izolovanou anteriornou uveitídou, v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných štúdiách (UV I a II). Pacienti dostávali placebo alebo adalimumab v úvodnej dávke 80 mg, potom nasledovala dávka 40 mg každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky. Povolené bolo súčasné podávanie stabilných dávok jedného nebiologického imunosupresíva.

V štúdiu UV I sa hodnotilo 217 pacientov s aktívnou uveitídou napriek liečbe kortikosteroidmi (perorálny prednizón v dávke 10 až 60 mg/deň). Na začiatku štúdie dostávali všetci pacienti 2-týždňovú štandardizovanú dávku prednizónu 60 mg/deň, potom nasledoval harmonogram povinného znižovania dávky s úplným vysadením kortikosteroidov do 15. týždňa.

V štúdiu UV II sa hodnotilo 226 pacientov s neaktívnou uveitídou vyžadujúcich chronickú liečbu kortikosteroidmi (perorálny prednizón v dávke 10 až 35 mg/deň) na začiatku liečby na kontrolu ich ochorenia. Pacienti následne absolvovali povinný harmonogram znižovania dávky s úplným vysadením kortikosteroidov do 19. týždňa.

Primárnym koncovým ukazovateľom v oboch štúdiách bol „čas do zlyhania liečby“. Zlyhanie liečby bolo definované ako viaczožkový výsledok založený na zápalových chorioretinálnych a/alebo zápalových retinálnych vaskulárnych léziách, hodnotení buniek prednej komory (anterior chamber-AC), hodnotení zákalu sklovca (vitreous haze- VH) a najlepšej korigovanej ostrosti videnia (best corrected visual acuity- BCVA).

Klinická odpoveď

Výsledky oboch štúdií preukázali štatisticky významné zníženie rizika zlyhania liečby u pacientov liečených adalimumabom oproti pacientom, ktorí dostávali placebo (pozri tabuľku 22). V oboch štúdiách sa preukázal skorý a pretrvávajúci účinok adalimumabu na mieru zlyhania liečby v porovnaní s placebom (pozri obrázok 2).

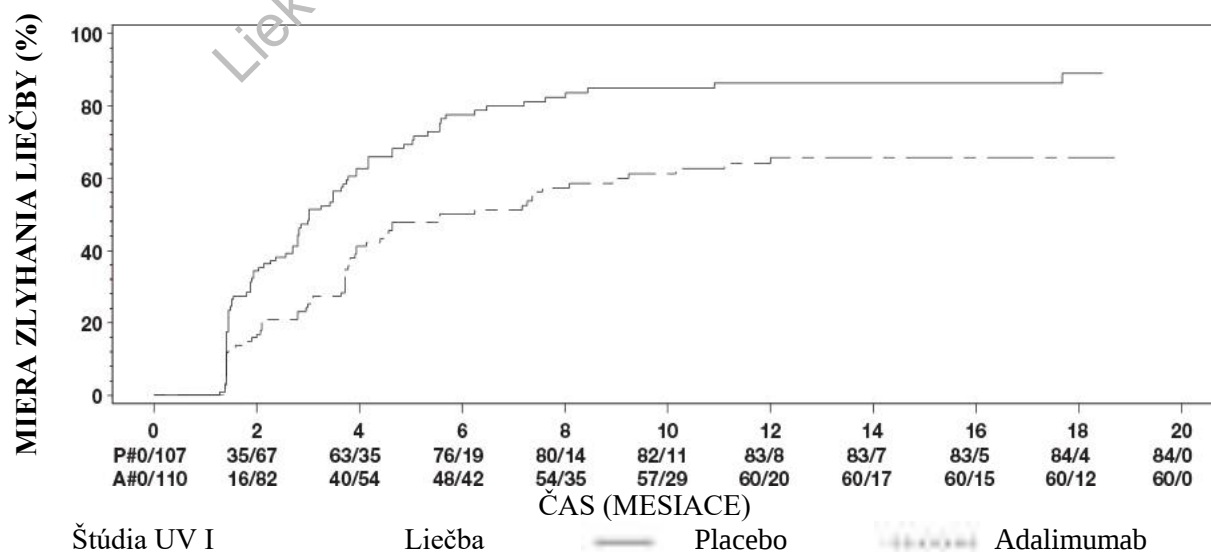
Tabuľka 22
Čas do zlyhania liečby v štúdiách UV I a UV II

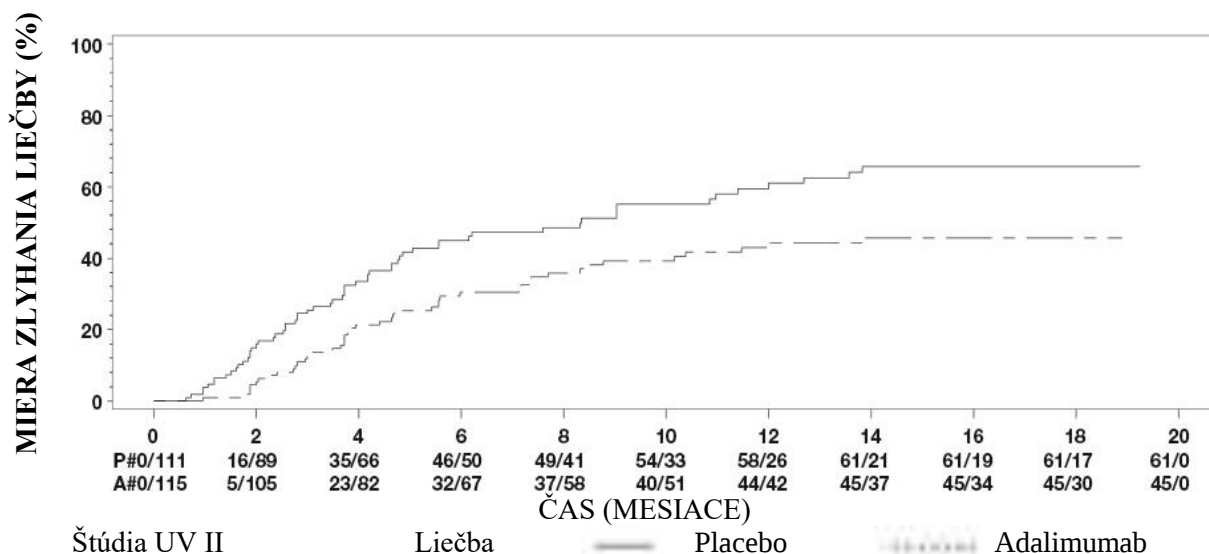
Analýza Liečba	N	Zlyhanie N (%)	Medián času do zlyhania (mesiace)	HR ^a	IS 95 % pre HR ^a	Hodnota P ^b
Čas do zlyhania liečby v 6. týždni alebo neskôr v štúdii UV I						
Primárna analýza (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	0,50	0,36; 0,70	< 0,001
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6			
Čas do zlyhania liečby v 2. týždni alebo neskôr v štúdii UV II						
Primárna analýza (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NO ^c	0,57	0,39; 0,84	0,004

Poznámka: Ako udalosť sa započítavalo zlyhanie liečby v 6. týždni alebo neskôr (štúdia UV I) alebo v 2. týždni alebo neskôr (štúdia UV II). Prípady ukončenia liečby z iných dôvodov ako zlyhanie liečby sa vyradili v čase ukončenia.

1. HR adalimumabu oproti placebu z regresného modelu relatívneho rizika s liečbou ako faktorom.
2. 2-stranná hodnota *p* z logaritmickeho testu poradi.
3. NO = nemožno odhadnúť. Udalosť sa vyskytla u menej než polovice rizikových účastníkov.

Obrázok 2: Kaplanove-Meierove krivky znázorňujúce čas do zlyhania liečby v 6. týždni alebo neskôr (štúdia UV I) alebo v 2. týždni alebo neskôr (štúdia UV II)





Poznámka: P# = placebo (počet udalostí/počet rizikových účastníkov); A# = Adalimumab (počet udalostí/počet rizikových účastníkov).

V štúdií UV I sa pozorovali štatisticky významné rozdiely v prospech adalimumabu v porovnaní s placebom pre každú zložku zlyhania liečby. V štúdií UV II sa pozorovali štatisticky významné rozdiely len v prípade ostrosti videnia, ale ostatné zložky boli číselne v prospech adalimumabu.

Zo 417 pacientov zahrnutých do nekontrolovaného dlhodobého predĺženia štúdií UV I a UV II bolo 46 pacientov považovaných za nevhodných (napr. vyvinuli sa u nich sekundárne komplikácie k diabetickej retinopatii v dôsledku operácie sivého zákalu alebo vitrektómii) a boli vylúčení z primárnej analýzy účinnosti. Z 371 zostávajúcich pacientov 276 hodnotiteľných pacientov dosiahlo 78 týždňov otvorenej liečby adalimumabom. Z pozorovaných údajov vyplýva, že 222 (80,4 %) pacientov bolo v pokojovej fáze (bez aktívnych zápalových lézií, stupeň hodnotenia buniek prednej komory $\leq 0,5 +$, stupeň hodnotenia zákalu sklovca $\leq 0,5 +$) so súčasnou dávkou steroidov $\leq 7,5$ mg denne a 184 (66,7 %) sa nachádzalo v pokojovej fáze bez steroidov. Hodnota BCVA sa v týždni 78 buď zlepšila, alebo udržala (zhoršenie o < 5 písmen) u 88,4 % očí. Spomedzi pacientov, ktorí prerušili účasť na štúdií pred týždňom 78, 11 % prerušilo v dôsledku nežiaducich účinkov a 5 % v dôsledku nedostatočnej odpovede na liečbu adalimumabom.

Kvalita života

V oboch klinických štúdiách sa merali výsledky súvisiace s funkciou videnia hlásené pacientmi s použitím dotazníka NEI VFQ-25. Výsledky adalimumabu boli číselne priaznivejšie pre väčšinu vedľajších skóre so štatisticky významnými priemernými rozdielmi pre celkové videnie, bolesť oka, videnie na blízko, duševné zdravie a celkové skóre v štúdií UV I a pre celkové videnie a duševné zdravie v štúdií UV II. Účinky súvisiace s videním neboli číselne priaznivejšie pre adalimumab v prípade farebného videnia v štúdií UV I a farebného videnia, periférneho videnia a videnia na blízko v štúdií UV II.

Imunogenicita

Počas liečby adalimumabom sa môžu tvoriť protilátky proti adalimumabu. Tvorba protilátok proti adalimumabu je spojená so zvýšeným klírensom a zníženou účinnosťou adalimumabu. Nie je zrejmy vzťah medzi prítomnosťou protilátok proti adalimumabu a výskytom nežiaducich účinkov.

Pediatrická populácia

Európska lieková agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim adalimumab v jednej alebo viacerých podskupinách pediatrickej populácie, ulceróznou kolitídou, informácie o pediatrickom použití, pozri časť 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia a distribúcia

Po podávaní dávky 24 mg/m² (až do maxima 40 mg) subkutánne každý druhý týždeň pacientom s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou (JIA), ktorí mali 4 až 17 rokov, bola najnižšia priemerná sérová koncentrácia adalimumabu v rovnovážnom stave (hodnoty merané v týždňoch 20 až 48) 5,6 ± 5,6 µg/ml (102 % CV) pri adalimumabe bez súbežného metotrexátu a 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7 % CV) so súbežným metotrexátom.

U pacientov s polyartikulárnou JIA, ktorí boli vo veku 2 až < 4 roky alebo 4 roky a viac a mali hmotnosť < 15 kg, ktorým bol podávaný adalimumab 24 mg/m², boli najnižšie priemerné sérové koncentrácie adalimumabu v rovnovážnom stave 6,0 ± 6,1 µg/ml (101 % CV) pri adalimumabe bez súbežného metotrexátu a 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2 % CV) so súbežným metotrexátom.

Po podávaní dávky 24 mg/m² (až do maxima 40 mg) subkutánne každý druhý týždeň pacientom s artritídou spojenou s entezitídou, ktorí mali 6 až 17 rokov, boli najnižšie priemerné sérové koncentrácie adalimumabu v rovnovážnom stave 8,8 ± 6,6 µg/ml pri adalimumabe bez súbežného metotrexátu a 11,8 ± 4,3 µg/ml so súbežným metotrexátom (hodnoty merané v 24. týždni).

Po podávaní dávky 0,8 mg/kg (až do maxima 40 mg) subkutánne každý druhý týždeň pediatrickým pacientom s chronickou ložiskovou psoriázou bola priemerná najnižšia (± SD) sérová koncentrácia adalimumabu v rovnovážnom stave približne 7,4 ± 5,8 µg/ml (79 % CV).

V otvorenej liečbe detských pacientov so stredne ťažkou až ťažkou CD bola úvodná dávka adalimumabu 160/80 alebo 80/40 mg v týždni 0 a 2, a to v závislosti od hranice telesnej hmotnosti 40 kg. V týždni 4 boli pacienti randomizovaní 1:1 do skupín s udržiavacou liečbou buď so štandardnou dávkou (40/20 mg každý druhý týždeň (every other week - eow)) alebo nízkou dávkou (20/10 mg každý druhý týždeň (every other week - eow)) v závislosti od telesnej hmotnosti. Priemerné najnižšie (± SD) sérové koncentrácie adalimumabu dosiahnuté v týždni 4 boli 15,7 ± 6,6 µg/ml u pacientov ≥ 40 kg (160/80 mg) a 10,6 ± 6,1 µg/ml u pacientov < 40 kg (80/40 mg).

U pacientov, ktorí ostali na randomizovanej liečbe, boli v týždni 52 priemerné najnižšie (± SD) koncentrácie adalimumabu 9,5 ± 5,6 µg/ml pre skupinu so štandardnou dávkou a 3,5 ± 2,2 µg/ml pre skupinu s nízkou dávkou. Priemerné najnižšie koncentrácie sa udržali u pacientov, ktorí pokračovali v liečbe adalimumabom každý druhý týždeň počas 52 týždňov. U pacientov, u ktorých sa dávka zvýšila z režimu každý druhý týždeň na raz týždenne boli v týždni 52 priemerné (± SD) sérové koncentrácie adalimumabu 15,3 ± 11,4 µg/ml (40/20 mg, raz týždenne) a 6,7 ± 3,5 µg/ml (20/10 mg, raz týždenne).

Expozícia adalimumabu u pediatrických pacientov s uveitídou sa predpovedala s použitím populačného farmakokinetického modelovania a simulácie na základe farmakokinetických parametrov zistených naprieč indikáciami u iných pediatrických pacientov (s pediatrickou psoriázou, juvenilnou idiopatickou artritídou, pediatrickou Crohnovou chorobou a artritídou spojenou s entezitídou). Nie sú

dostupné žiadne klinické údaje o expozícii týkajúce sa použitia úvodnej dávky u detí < 6 rokov. Predpokladané expozície naznačujú, že za neprítomnosti metotrexátu môže viesť úvodná dávka k počiatočnému zvýšeniu systémovej expozície.

Vzťah expozícia – odpoveď u pediatrickej populácie

Na základe údajov z klinických štúdií u pacientov s JIA (pJIA a ERA) sa stanovil vzťah expozícia – odpoveď medzi plazmatickými koncentráciami a odpoveďou PedACR 50. Zrejma plazmatická koncentrácia adalimumabu, ktorá produkuje polovicu maximálnej pravdepodobnosti odpovede PedACR 50 (EC50), bola 3 µg/ml (95 % IS: 1 - 6 µg/ml).

Vzťahy expozícia – odpoveď medzi koncentráciou adalimumabu a účinnosťou u pediatrických pacientov s ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou boli stanovené pre PASI 75 resp. PGA čisté alebo minimálne. Hodnoty PASI 75 aj PGA čisté alebo minimálne rástli so zvyšujúcimi sa koncentráciami adalimumabu s podobnou zrejmovou EC50 približne 4,5 µg/ml (95 % IS 0,4 - 47,6 resp. 1,9 - 10,5).

Dospelí

Po subkutánnom podaní jednorazovej dávky 40 mg bola absorpcia a distribúcia adalimumabu pomalá. Maximálne sérové koncentrácie sa dosiahli asi 5 dní po podaní. Priemerná absolútna biologická dostupnosť adalimumabu, na základe troch štúdií, bola 64 % po podaní jednorazovej subkutánnej dávky 40 mg. Po jednorazových intravenózných dávkach v rozpätí od 0,25 do 10 mg/kg boli koncentrácie lieku úmerné dávke. Po dávkach 0,5 mg/kg (~ 40 mg) bol klírens v rozsahu od 11 do 15 ml/hodinu, distribučný objem (V_{ss}) v rozsahu od 5 do 6 litrov a priemerný polčas terminálnej fázy bol približne dva týždne. Koncentrácie adalimumabu v synoviálnej tekutine, stanovené u niekoľkých pacientov s ťažkou reumatoidnou artritídou, boli v rozsahu od 31 do 96 % sérových koncentrácií.

Po subkutánnom podávaní 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň u dospelých pacientov s reumatoidnou artritídou (RA) boli najnižšie priemerné rovnovážne koncentrácie približne 5 µg/ml (bez súčasnej liečby metotrexátom) a 8 až 9 µg/ml (pri súčasnej liečbe metotrexátom). Najnižšie sérové hladiny adalimumabu v rovnovážnom stave sa zvyšovali približne úmerne s dávkou pri subkutánnom podávaní 20, 40 a 80 mg každý druhý týždeň aj každý týždeň.

U dospelých pacientov so psoriázou bola počas podávania adalimumabu 40 mg každý druhý týždeň v monoterapii priemerná najnižšia rovnovážna koncentrácia 5 µg/ml.

U pacientov s Crohnovou chorobou, ktorým sa podávala úvodná dávka 80 mg adalimumabu v týždni 0, po ktorej nasledovala dávka 40 mg adalimumabu v týždni 2, sa dosiahli najnižšie sérové koncentrácie adalimumabu približne 5,5 µg/ml počas obdobia indukcie. Úvodnou dávkou 160 mg adalimumabu v týždni 0, po ktorej nasledovala dávka 80 mg adalimumabu v týždni 2, sa dosiahli najnižšie sérové koncentrácie adalimumabu približne 12 µg/ml počas obdobia indukcie. Priemerne najnižšie hladiny v rovnovážnom stave s hodnotou približne 7 µg/ml sa pozorovali u pacientov s Crohnovou chorobou, ktorým sa podávala udržiavacia dávka 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň.

U dospelých pacientov s uveitídou, ktorým sa podávala úvodná dávka 80 mg adalimumabu v týždni 0, po ktorej nasledovala dávka 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň od 1. týždňa, sa zistili priemerné koncentrácie v rovnovážnom stave približne 8 až 10 µg/ml.

Populačné farmakokinetické a farmakokinetické/farmakodynamické modelovanie a simulácia predpovedali porovnateľnú expozíciu a účinnosť adalimumabu u pacientov liečených 80 mg každý druhý týždeň v porovnaní so 40 mg každý týždeň (vrátane dospelých pacientov s RA, HS, UC, CD alebo Ps, dospievajúcich pacientov s HS a pediatrických pacientov ≥ 40 kg s CD).

Eliminácia

Populačná farmakokinetická analýza údajov od viac ako 1300 pacientov s RA odhalila tendenciu k vyššiemu zdanlivému klírensu adalimumabu so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou. Po úprave vzhľadom na hmotnostné rozdiely, pohlavie a vek sa preukázal minimálny vplyv na klírens adalimumabu. Sérové hladiny voľného adalimumabu (neviazaného na protilátky proti adalimumabu, anti-adalimumab antibodies- AAA) boli nižšie u pacientov s merateľným AAA.

Porucha funkcie pečene alebo obličiek

Adalimumab nebol študovaný u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje, na základe štúdií toxicity po jednorazovej dávke, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity, neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V štúdiu embryofetálnej toxicity/perinatálneho vývoja, uskutočnenej u opíc rodu *Cynomolgus*, ktorým sa podávali dávky 0, 30 a 100 mg/kg (9 – 17 opíc/skupina), sa nezistil žiadny dôkaz poškodenia plodov, spôsobený adalimumabom. Ani štúdie karcinogenity ani štandardné hodnotenie fertility a postnatálnej toxicity adalimumabu sa neuskutočnili pre nedostatok vhodných modelov pre protilátku s obmedzenou skríženou reaktivitou na TNF hľadavcov a na rozvoj neutralizačných protilátok u hľadavcov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Manitol
Chlorid sodný
Monohydrát kyseliny citrónovej
Trinátriumcitrát
Polysorbát 80
Hydroxid sodný (na úpravu pH)
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke. Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Kromeja 40 mg/0,8 ml injekčný roztok na pediatrické použitie sa môže uchovávať pri teplote do maximálne 25 °C po dobu až 14 dní. Injekčná liekovka sa musí chrániť pred svetlom a zlikvidovať, ak sa nepoužije v priebehu tohto 14-dňového obdobia.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Kromeja 40 mg/0,8 ml injekčný roztok na pediatrické použitie v injekčnej liekovke na jednorazové použitie

0,8 ml roztoku v injekčnej liekovke (sklo typu I) s gumovou zátkou (syntetická guma) a hliníkovým krytom.

Každá škatuľka obsahuje 1 injekčnú liekovku, 1 sterilnú injekčnú striekačku, 1 sterilnú ihlu, 1 adaptér na injekčnú liekovku a 2 alkoholom napustené tampóny.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/19/1357/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDÚŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 2. apríl 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA
A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz
Rakúsko

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY NA REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný plán riadenia rizík je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Informačná kartička pre pacienta (dospelí a pediatrickí pacienti) obsahuje nasledujúce kľúčové prvky:

- infekcie vrátane tuberkulózy
- rakovina
- problémy s nervovým systémom
- očkovania

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

Kromeya 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
adalimumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna 0,8 ml naplnená injekčná striekačka obsahuje 40 mg adalimumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, manitol, chlorid sodný, monohydrát kyseliny citrónovej, trinátriumcitrát, polysorbát 80, hydroxid sodný a voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**Injekčný roztok**

2 naplnené injekčné striekačky

2 alkoholom napustené tampóny

6 naplnených injekčných striekačiek

6 alkoholom napustených tampónov

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Podkožné použitie.

Len na jednorazové použitie.

Tu otvorte

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.
Podrobnosti o alternatívnom uchovávaní pozrite v písomnej informácii.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Kromeya 40 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ETIKETA NA INJEKČNEJ STRIEKAČKE

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Kromeja 40 mg injekcia
adalimumab
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

0,8 ml

6. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

Kromea 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere
adalimumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedno 0,8 ml naplnené pero obsahuje 40 mg adalimumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Pomocné látky: dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, manitol, chlorid sodný, monohydrát kyseliny citrónovej, trinátriumcitrát, polysorbát 80, hydroxid sodný a voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

2 naplnené perá

2 alkoholom napustené tampóny

6 naplnených pier

6 alkoholom napustených tampónov

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Podkožné použitie.

Len na jednorazové použitie.

Tu otvorte

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.
Podrobnosti o alternatívnom uchovávaní pozrite v písomnej informácii.

Naplnené pero uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Kromeja 40 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ETIKETA NA INJEKČNOM PERE
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Kromea 40 mg injekcia
adalimumab
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

0,8 ml

6. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Kromea 40 mg/0,8 ml injekčný roztok na pediatrické použitie
adalimumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna 0,8 ml injekčná liekovka obsahuje 40 mg adalimumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, manitol, chlorid sodný, monohydrát kyseliny citrónovej, trinátriumcitrát, polysorbát 80, hydroxid sodný a voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 injekčná liekovka
1 sterilná injekčná striekačka
1 sterilná ihla
1 adaptér na injekčnú liekovku
2 alkoholom napustené tampóny

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Podkožné použitie.

Každá položka je na jednorazové použitie.

Tu otvorte

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke. Neuchovávať v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/19/1357/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Kromeya 40 mg/0,8 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ETIKETA NA INJEKČNEJ LIEKOVKE**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Kromea 40 mg/0,8 ml injekcia
adalimumab
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

40 mg/0,8 ml

6. INÉ

Len na jednorazové použitie.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľa

Kromeya 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke adalimumab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Váš lekár vám vydá aj informačnú kartičku pre pacienta, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, ktoré musíte mať na mysli pred začatím liečby Kromeyou a počas liečby Kromeyou. Majte túto informačnú kartičku pre pacienta vždy pri sebe počas vašej liečby (alebo liečby vášho dieťaťa) a 4 mesiace po podaní poslednej injekcie Kromeyi.
- Ak máte akékoľvek otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Kromeya a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Kromeyu
3. Ako používať Kromeyu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Kromeyu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Návod na použitie

1. Čo je Kromeya a na čo sa používa

Kromeya obsahuje liečivo adalimumab, liek ktorý pôsobí na váš imunitný (obranný) systém.

Kromeya je určená na liečbu zápalových ochorení opísaných nižšie:

- reumatoidná artritída,
- polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída,
- artritída spojená s entezitídou,
- ankylozujúca spondylitída,
- axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy
- psoriatická artritída,
- psoriáza,
- Crohnova choroba,
- ulcerózna kolitída a
- neinfekčná uveitída.

Aktívna zložka Kromeyi adalimumab je ľudská monoklonálna protilátka. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré sa viažu na špecifický cieľ v tele.

Cieľom adalimumabu je ďalšia bielkovina nazývaná tumor nekrotizujúci faktor (TNF α), ktorý je prítomný vo zvýšených hladinách pri zápalových ochoreniach uvedených vyššie. Tým, že sa Kromeya naviaže na TNF α , blokuje ich aktivitu a znižuje zápalový proces pri týchto ochoreniach.

Reumatoidná artritída

Reumatoidná artritída je zápalové ochorenie kĺbov.

Kromeya sa používa na liečbu reumatoidnej artritídy u dospelých. Ak máte stredne ťažkú až ťažkú reumatoidnú artritídu najprv môžete najprv dostávať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete na liečbu vašej reumatoidnej artritídy Kromeyu.

Kromeya je možné použiť aj na liečbu ťažkej, aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy bez predchádzajúcej liečby metotrexátom.

Kromeya môže spomaliť poškodenie kĺbovej chrupavky a kosti spôsobené ochorením a zlepšuje fyzické funkcie.

Kromeya sa zvyčajne používa s metotrexátom. Ak váš lekár rozhodne, že metotrexát nie je vhodný, môže sa Kromeya podávať samostatne.

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída a artritída spojená s entezitídou

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída a artritída spojená s entezitídou sú zápalové ochorenia kĺbov, ktoré sa zvyčajne objavia už v detstve.

Kromeya sa používa na liečbu polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy u detí a dospievajúcich vo veku od 2 do 17 rokov a artritídy spojenej s entezitídou u detí a adolescentov vo veku od 6 do 17 rokov. Pacienti môžu najprv dostávať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, pacienti môžu dostať Kromeyu na liečbu polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy alebo artritídy spojenej s entezitídou.

Ankylozujúca spondylitída a axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy

Ankylozujúca spondylitída a axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy sú zápalové ochorenia chrbtice.

Kromeya sa používa na liečbu týchto stavov u dospelých. Ak máte ankylozujúcu spondylitídu alebo axiálnu spondylartritídu bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy, budete najprv dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, na zmiernenie prejavov a príznakov vášho ochorenia dostanete Kromeyu.

Psoriatická artritída

Psoriatická artritída je zápalové ochorenie kĺbov, ktoré je zvyčajne spojené s psoriázou.

Kromeya sa používa na liečbu psoriatickej artritídy u dospelých. Kromeya môže spomaliť poškodenie chrupavky a kosti kĺbov zapríčinené ochorením a zlepšuje fyzickú funkciu.

Ložisková psoriáza u dospelých a detí

Ložisková psoriáza je zápalové kožné ochorenie, ktoré spôsobuje červené, zľupujúce, zrohovatené ložiská na koži pokryté striebřistými šupinami. Ložisková psoriáza môže postihovať aj nechty, spôsobovať ich drobenie, zhrubnutie a oddelenie od nechťového lôžka, čo môže byť bolestivé. Predpokladá sa, že psoriáza je spôsobená problémom s imunitným systémom organizmu, ktorý vedie k zvýšenej tvorbe kožných buniek.

Kromeya sa používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy u dospelých. Kromeya sa tiež používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy u detí a dospievajúcich vo veku od 4 do 17 rokov, u ktorých lokálna liečba a fotoliečba (liečba ultrafialovým svetlom) neúčinkovali veľmi dobre alebo nie sú u nich vhodné.

Crohnova choroba u dospelých a detí

Crohnova choroba je zápalové ochorenie čreva.

Kromeya sa používa na liečbu Crohnovej choroby u dospelých a detí vo veku 6 až 17 rokov. Ak máte Crohnovu chorobu, najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete na zmiernenie prejavov a príznakov Crohnovej choroby Kromeyu.

Ulcerózna kolitída

Ulcerózna kolitída je zápalové ochorenie hrubého čreva.

Kromeya sa používa na liečbu ulceróznej kolitídy u dospelých. Ak máte ulceróznú kolitídu, najprv dostanete iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete na zmiernenie prejavov a príznakov vašej choroby Kromeyu.

Neinfekčná uveitída u dospelých a detí

Neinfekčná uveitída je zápalové ochorenie postihujúce niektoré časti oka. Tento zápal vedie k zhoršeniu videnia a/alebo prítomnosti zákalu oka (čierne bodky alebo jemné čiarky, ktoré sa pohybujú v zornom poli). Kromeya pôsobí tak, že tento zápal znižuje.

Kromeya sa používa na liečbu:

- dospelých s neinfekčnou uveitídou so zápalom postihujúcim zadnú stranu oka
- detí vo veku od 2 rokov s chronickou neinfekčnou uveitídou so zápalom postihujúcim prednú časť oka

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Kromeyu

Nepoužívajte Kromeyu:

- ak ste alergický na adalimumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte ťažkú infekciu, vrátane tuberkulózy, sepsy (otrava krvi) alebo ine oportúnne infekcie (zriedkavé infekcie spojené s oslabením imunitného systému). Je dôležité, aby ste informovali svojho lekára, ak máte príznaky infekcie, napríklad horúčku, rany, pocit únavy, problémy so zubami (pozri „Upozornenia a opatrenia“).
- ak máte stredne ťažké alebo ťažké srdcové zlyhanie. Je dôležité informovať svojho lekára, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom (pozri „Upozornenia a opatrenia“).

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika predtým, ako začnete používať Kromeyu.

Alergické reakcie

- Ak sa u vás vyskytnú alergické reakcie s príznakmi ako je zvieranie na hrudníku, dýchavičnosť, závrat, opuch alebo vyrážka, nepodávajte si ďalšiu injekciu Kromeyi a ihneď kontaktujte svojho lekára, pretože tieto reakcie môžu byť, v zriedkavých prípadoch, život ohrozujúce.

Infekcie

- Ak máte nejakú infekciu, vrátane dlhotrvajúcej infekcie alebo lokalizovanej infekcie (napríklad vred na nohe), poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete používať Kromeyu. Ak si nie ste istý, kontaktujte svojho lekára.
- V priebehu liečby Kromeyi môžete ľahšie dostať infekcie. Toto riziko sa môže zvýšiť, ak máte porušenú funkciu pľúc. Tieto infekcie môžu byť ťažké a môžu zahŕňať tuberkulózu, infekcie spôsobené vírusmi, hubami, parazitmi alebo baktériami alebo inými zriedkavými infekčnými organizmami a sepsu (otravu krvi). V zriedkavých prípadoch môžu byť tieto infekcie život ohrozujúce. Je dôležité, aby ste informovali svojho lekára, ak sa u vás vyskytnú príznaky, ako je horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami. Váš lekár vám môže odporučiť dočasné prerušenie liečby Kromeyou.

Tuberkulóza (TBC)

- Pretože sa u pacientov liečených adalimumabom vyskytli prípady tuberkulózy, vyšetrí vás lekár pred začiatkom liečby Kromeyou na prejavy a príznaky tuberkulózy. Vyšetrenie bude obsahovať dôkladné lekárske posúdenie vrátane anamnézy (chorobopisu) a príslušných skríningových testov (napr. röntgen hrudníka a tuberkulínový test). Vykonanie týchto vyšetrení a ich výsledky sa zaznačia do vašej informačnej kartičky pre pacienta. Je veľmi dôležité, aby ste povedali svojmu lekárovi, ak ste v minulosti prekonali tuberkulózu alebo ste boli v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu. Tuberkulóza sa môže vyvinúť v priebehu liečby, aj keď ste dostali preventívnu liečbu tuberkulózy. Ak sa u vás objavia počas liečby alebo po jej ukončení príznaky tuberkulózy (pretrvávajúci kašeľ, úbytok hmotnosti, ochabnutosť, mierna horúčka) alebo inej infekcie, ihneď to oznámte svojmu lekárovi.

Cestovné/opakované infekcie

- Informujte svojho lekára, ak ste bývali alebo cestovali do oblastí s veľmi častým výskytom plesňových infekcií ako sú histoplasmozá, kokcidiodomykóza alebo blastomykóza.
- Informujte svojho lekárovi, ak sa u vás v minulosti vyskytli opakované infekcie alebo iné stavy, ktoré zvyšujú riziko infekcií.

Vírusová hepatitída typu B (žltáčka)

- Informujte svojho lekára svojmu, ak ste nosičom vírusu hepatitídy B (HBV), ak máte aktívnu HBV infekciu alebo ak si myslíte, že ste mohli dostať HBV. Váš lekár by vás mal vyšetriť na prítomnosť HBV. Adalimumab môže spôsobiť reaktiváciu HBV u ľudí, ktorí sú nosičmi tohto vírusu. V niektorých zriedkavých prípadoch, najmä ak užívate iné lieky, ktoré potláčajú imunitný systém, môže byť reaktivácia HBV infekcie život ohrozujúca.

Vek nad 65 rokov

- Ak ste starší ako 65 rokov, môžete byť počas liečby Kromeyou náchylnejší na infekcie. Vy a váš lekár by ste počas liečby Kromeyou mali venovať osobitnú pozornosť príznakom infekcií. Je dôležité, aby ste informovali svojho lekára, ak u seba spozorujete príznaky infekcií, ako sú horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami.

Chirurgický alebo stomatologický zákrok

- Ak sa máte podrobiť chirurgickému alebo stomatologickému zákroku, informujte svojho lekára, že používate Kromeyu. Váš lekár vám môže odporučiť dočasné prerušenie liečby Kromeyou.

Demyelinizačné ochorenie

- Ak máte alebo ak sa u vás vyvinie demyelinizačné ochorenie (ochorenie postihujúce izolačnú vrstvu okolo nervov, ako je skleróza multiplex), váš lekár rozhodne, či máte dostať alebo naďalej dostávať Kromeyu. Ak sa u vás vyskytnú príznaky ako zmena videnia, slabosť v rukách alebo nohách alebo znížená citlivosť alebo pálenie akejkoľvek časti tela, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Očkovanie

- Určité vakcíny obsahujú živé ale oslabené formy choroboplodných baktérií alebo vírusov a nemajú sa podávať počas liečby Kromeyou v prípade, že vyvolajú infekcie. Overte si túto možnosť so svojim lekárom predtým, ako dostanete ktorúkoľvek vakcínu. Odporúča sa, aby sa, pokiaľ sa dá, aktualizovali všetky imunizácie detí v súlade so súčasnými smernicami pre imunizáciu ešte pred začatím liečby Kromeyou. Ak ste boli počas tehotenstva liečená Kromeyou, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku takejto infekcie až približne do piateho mesiaca od poslednej dávky, ktorú ste dostali počas tehotenstva. Je dôležité, aby ste povedali lekárovi vášho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, že ste počas tehotenstva používali Kromeyu, aby sa rozhodli, kedy má vaše dieťa dostať jednotlivé vakcíny.

Srdcové zlyhanie

- Je dôležité, aby ste svojho lekára informovali, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom. Ak máte mierne srdcové zlyhanie a ste liečený Kromeyou, lekár musí starostlivo sledovať stav vášho srdcového zlyhania. Ak sa u vás vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce príznaky srdcového zlyhania (napr. dýchavičnosť alebo opuch nôh), musíte sa ihneď spojiť so svojim lekárom.

Horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť

- Telo niektorých pacientov môže stratiť schopnosť tvoriť dostatočný počet krvných buniek, ktoré pomáhajú vášmu telu bojovať s infekciami alebo pomáhajú zastaviť krvácanie. Ak dostanete horúčku, ktorá pretrváva alebo sa vám tvoria modriny alebo veľmi ľahko krvácate alebo ste veľmi bledý, informujte ihneď svojho lekára. Váš lekár môže rozhodnúť o ukončení liečby.

Rakovina

- Pri používaní adalimumabu alebo iných TNF blokátorov sa u detských a dospelých pacientov veľmi zriedkavo vyskytli prípady určitých typov rakoviny. Ľudia so závažnejšou reumatoidnou artritídou, ktorí majú chorobu počas dlhého obdobia, môžu mať vyššie ako priemerné riziko, že dostanú lymfóm (rakovina, ktorá postihuje lymfatický systém) a leukémiu (rakovina, ktorá postihuje krv a kostnú dreň). Ak používate Kromeyu, môže sa u vás zvýšiť riziko výskytu lymfómu, leukémie alebo iných nádorov. U pacientov, používajúcich adalimumab, boli zaznamenané zriedkavé prípady špecifických a ťažkých typov lymfómu. Niektorí z týchto pacientov boli liečení aj liekmi azatioprinom alebo merkaptopurínom. Informujte svojho lekára v prípade, že užívate spolu s Kromeyou azatioprin alebo merkaptopurín.
- Okrem toho sa u pacientov používajúcich adalimumab zaznamenali prípady nemelanómovej rakoviny kože. Ak sa počas liečby alebo po liečbe objavia nové kožné lézie alebo ak existujúce lézie zmenia svoj vzhľad, informujte svojho lekára.
- U pacientov so špecifickým typom pľúcnej choroby nazývanej chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) sa pri liečbe iným TNF α blokátorom hlásili prípady rakoviny, inej ako lymfóm. Ak máte CHOCHP alebo ak veľa fajčíte, poraďte sa so svojim lekárom o tom, či je pre vás vhodná liečba TNF α blokátorom.

- V zriedkavých prípadoch môže liečba Kromeyou viesť k vzniku lupusu podobnému syndrómu. Kontaktujte svojho lekára, ak sa vyskytnú príznaky, ako je pretrvávajúca nevysvetliteľná vyrážka, horúčka, bolesť kĺbov alebo únava.

Deti a dospievajúci

- Očkovanie: ak je možné, vaše dieťa má mať aktualizované všetky očkovania pred použitím Kromeyi.
- Nepodávajte Kromeyu deťom do 2 rokov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou.
- Nepoužívajte 40 mg naplnenú injekčnú striekačku alebo 40 mg naplnené pero, ak sa odporúčajú dávky iné než 40 mg.

Iné lieky a Kromeya

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Kromeya sa môže podávať spolu s metotrexátom alebo s určitými chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi (sulfasalazín, hydroxychlorochín, leflunomid a injekčné lieky obsahujúce zlato), kortikosteroidmi alebo liekmi proti bolesti, vrátane nesteroidových protizápalových liekov (NSAIDs).

Kromeya sa nemá používať s liekmi, ktoré ako liečivo obsahujú anakinru alebo abatacept pre zvýšené riziko ťažkej infekcie. Kombinácia adalimumabu ako aj iných TNF-antagonistov a anakinry alebo abataceptu sa neodporúča z dôvodu možného zvýšeného rizika infekcií, vrátane ťažkých infekcií a iných farmakologických infekcií. Ak máte otázky, opýtajte sa svojho lekára.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek.

Odporúča sa, aby ste počas používania Kromeyi a aspoň 5 mesiacov po poslednej injekcie Kromeyi zabránili otehotneniu a musíte používať primeranú antikoncepciu. Ak otehotníte, máte kontaktovať svojho lekára.

Kromeya sa má používať počas tehotenstva, iba ak je to potrebné.

Podľa štúdie zameranej na tehotenstvo sa nepreukázalo vyššie riziko vrodených chýb, keď matka dostávala adalimumab počas tehotenstva, v porovnaní s matkami s rovnakým ochorením, ktoré nedostávali adalimumab.

Kromeya sa môže používať počas dojčenia.

Ak dostávate Kromeyu počas tehotenstva, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku infekcie. Je dôležité informovať lekárov vášho dieťaťa a ďalších zdravotníckych pracovníkov, že ste počas tehotenstva používali Kromeyu ešte predtým, ako vaše dieťa dostane akúkoľvek vakcínu (pre ďalšie informácie pozri časť o očkovaní).

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Kromeya môže mať malý vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá, bicyklovať alebo obsluhovať stroje. Po podaní Kromeyi sa môže vyskytnúť pocit točenia hlavy a poruchy zraku.

Kromeja obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej 0,8 ml dávke, t. j. prakticky neobsahuje sodík.

3. Ako používať Kromeju

Vždy používajte tento liek presne tak, ako povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Kromeja sa podáva injekčne pod kožu (podkožné použitie). Pacienti vyžadujúci dávku menšiu ako 40 mg majú použiť 40 mg balenie Kromeji v injekčnej liekovke.

Odporúčané dávky pre Kromeju pre všetky schválené použitia sú uvedené v nasledujúcej tabuľke.

Reumatoidná artritída, psoriatická artritída, ankylozujúca spondylitída alebo axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko a ako často používať?	Poznámky
Dospelí	40 mg každý druhý týždeň	Pri liečbe reumatoidnej artritídy Kromejou sa pokračuje v podávaní metotrexátu. Ak váš lekár rozhodne, že metotrexát nie je pre vás vhodný, môže sa podávať len samotná Kromeja. Ak máte reumatoidnú artritídu a nedostávate spoločne s Kromejou metotrexát, lekár môže rozhodnúť, že budete dostávať Kromeju 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko a ako často používať?	Poznámky
Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 2 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac	40 mg každý druhý týždeň	Neaplikovateľné
Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou od 10 kg do menej ako 30 kg	20 mg každý druhý týždeň	Neaplikovateľné

Artritída spojená s entezitídou		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko a ako často používať?	Poznámky
Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 6 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac	40 mg každý druhý týždeň	Neaplikovateľné
Deti a dospievajúci vo veku od 6 rokov s hmotnosťou od 15 kg do menej ako 30 kg	20 mg každý druhý týždeň	Neaplikovateľné

Ložisková psoriáza		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko a ako často používať?	Poznámky
Dospelí	Prvá dávka 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v ten istý deň), potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od prvej dávky. Máte pokračovať v podávaní Kromeji tak dlho, ako vám to lekár povedal.	Ak máte neprimeranú odpoveď, váš lekár môže zvýšiť frekvenciu dávkovania na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.
Deti a dospievajúci vo veku od 4 do 17 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac	Prvá dávka 40 mg, potom 40 mg o jeden týždeň. Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Neaplikovateľné
Deti a dospievajúci vo veku od 4 do 17 rokov s hmotnosťou od 15 kg do menej ako 30 kg	Prvá dávka 20 mg, potom 20 mg o jeden týždeň. Potom nasleduje zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň.	Neaplikovateľné

Crohnova choroba		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko a ako často používať?	Poznámky
Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 6 rokov s hmotnosťou 40 kg alebo viac	Prvá dávka 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v ten istý deň), potom 40 mg o nasledujúce dva týždne. Ak sa vyžaduje rýchlejšia odpoveď, váš lekár vám môže predpísať úvodnú dávku 160 mg (ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní) a 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) o nasledujúce dva týždne. Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Ak máte neprimeranú odpoveď, váš lekár môže zvýšiť frekvenciu dávkovania na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.
Deti a dospievajúci vo veku od 6 do 17 rokov s hmotnosťou menej ako 40 kg	Prvá dávka je 40 mg, potom dávka 20 mg o nasledujúce dva týždne. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď, váš lekár môže predpísať prvú dávku 80 mg (dve 40 mg injekcie v jeden deň) a 40 mg o nasledujúce dva týždne.	Ak máte neprimeranú odpoveď, váš lekár môže zvýšiť frekvenciu dávkovania na 20 mg každý týždeň.

	Potom nasleduje zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň.	
--	--	--

Ulcerózna kolitída		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko a ako často používať?	Poznámky
Dospelí	Prvá dávka je 160 mg (ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), ďalej 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) o nasledujúce dva týždne. Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Ak máte neprimeranú odpoveď, váš lekár môže zvýšiť dávkovanie na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Neinfekčná uveitída		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko a ako často používať?	Poznámky
Dospelí	Prvá dávka je 80 mg (ako dve 40 mg injekcie), ďalej 40 mg každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od prvej dávky. Máte pokračovať v podávaní Kromeyi tak dlho, ako vám to lekár povedal.	Kortikosteroidy alebo iné lieky, ktoré ovplyvňujú imunitný systém, sa môžu naďalej podávať počas liečby Kromeyou. Kromeyu je možné podávať aj samostatne.
Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou menej ako 30 kg	20 mg každý druhý týždeň	Lekár môže predpísať úvodnú dávku 40 mg, ktorá sa podá jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky. Kromeya sa odporúča na používanie v kombinácii s metotrexátom.
Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou najmenej 30 kg	40 mg každý druhý týždeň	Lekár môže predpísať úvodnú dávku 80 mg, ktorá sa podá jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky. Kromeya sa odporúča na používanie v kombinácii s metotrexátom.

Spôsob a cesta podávania

Kromeya sa podáva injekčne pod kožu (podkožnou injekciou).

Podrobný návod na podanie injekcie Kromeyi je uvedený v časti 7 „Návod na použitie“.

Ak použijete viac Kromeyi, ako máte

Ak ste si náhodne podali Kromeyu častejšie, ako ste mali, zavolajte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi a povedzte mu, že ste použili viac lieku. Vždy si vezmite so sebou vonkajšiu škatuľku, aj keď je prázdna.

Ak zabudnete použiť Kromeyu

Ak si zabudnete dať injekciu, musíte si podať nasledujúcu dávku Kromeyi čo najskôr, ako si na to spomeniete. Nasledujúcu dávku si potom podajte v ten deň, ako je naplánovaná podľa pôvodnej dávkovacej schémy, ako keby ste nevynechali dávku.

Ak prestanete používať Kromeyu

Rozhodnutie prestať používať Kromeyu prekonzultujte so svojim lekárom. Ak prestanete s liečbou, príznaky sa vám môžu vrátiť.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Väčšina vedľajších účinkov je mierneho až stredného charakteru. Niektoré však môžu byť aj závažné a môžu vyžadovať liečbu. Vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť až do 4 mesiacov alebo aj viac po poslednej injekcii Kromeyi.

Okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak sa u vás vyskytol niektorý z nasledujúcich príznakov alergickej reakcie alebo srdcového zlyhania:

- silná vyrážka, žihľavka
- opuchnutá tvár, ruky, nohy
- problémy s dýchaním, prehĺtaním
- dýchavičnosť pri fyzickej aktivite alebo v ľahu alebo opuch nôh

Povedzte lekárovi čo najskôr, ako je možné, ak sa u vás vyskytol niektorý z nasledujúcich príznakov:

- prejavy a príznaky infekcie, ako je horúčka, pocit choroby, rany, problémy so zubami, pálenie pri močení, pocit slabosti alebo únavy alebo kašeľ
- príznaky nervových problémov ako sú trpnutie, znížená citlivosť, dvojité videnie alebo slabosť v rukách a nohách
- prejavy rakoviny kože ako sú opuch alebo otvorená rana, ktorá sa nehojí
- prejavy a príznaky naznačujúce krvné poruchy, ako sú pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť

Nasledovné vedľajšie účinky sa pozorovali s adalimumabom:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- reakcie v mieste podania injekcie (vrátane bolesti, opuchu, začervenania alebo svrbenia)
- infekcie dýchacej sústavy (vrátane prechladnutia, nádchy, infekcie prínosových dutín, zápalu pľúc)
- bolesť hlavy
- bolesť brucha
- nevoľnosť a vracanie
- vyrážka
- bolesť svalov

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- ťažké infekcie (vrátane otravy krvi a chrípky)
- črevné infekcie (vrátane gastroenteritídy)
- kožné infekcie (vrátane celulitídy a pásového oparu)
- infekcie ucha
- infekcie ústnej dutiny (vrátane infekcie zubov a oparu na perách)
- infekcie reprodukčného systému

- infekcie močového ústrojenstva
- mykotické infekcie
- infekcie kĺbov
- nezhubné nádory
- rakovina kože
- alergické reakcie (vrátane sezónnej alergie)
- dehydratácia (odvodnenie organizmu)
- výkyvy nálady (vrátane depresie)
- úzkosť
- poruchy spánku
- poruchy zmyslového vnímania, ako sú trpnutie, pichanie alebo znížená citlivosť
- migréna
- príznaky stlačenia nervového koreňa (vrátane bolesti krížov a nôh)
- poruchy zraku
- zápal oka
- zápal očného viečka a opuch oka
- vertigo (pocit závratu alebo točenia)
- pocit rýchleho tlkotu srdca
- vysoký krvný tlak
- návaly horúčavy
- krvné podliatiny (nahromadenie krvi mimo krvných ciev)
- kašeľ
- astma
- dýchavičnosť
- krvácanie do tráviaceho traktu
- porucha trávenia (zlé trávenie, plynatosť, pálenie záhy)
- refluxná choroba (ochorenie spojené so spätným tokom kyslého žalúdočného obsahu)
- Sjögrenov syndróm (vrátane suchých očí a úst)
- svrbenie
- svrbivá vyrážka
- tvorba modrín
- zápal kože (napr. ekzém)
- lámanie nechťov na rukách a nohách
- zvýšené potenie
- vypadávanie vlasov
- vznik alebo zhoršenie psoriázy
- svalové kŕče
- krv v moči
- ťažkosti s obličkami
- bolesť na hrudníku
- edém (nahromadenie tekutiny v tele, ktoré spôsobuje opuch postihnutého tkaniva)
- horúčka
- zníženie počtu krvných doštičiek, ktoré zvyšuje riziko krvácania alebo tvorby modrín
- zhoršené hojenie

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- zriedkavé infekcie (zahŕňajúce tuberkulózu a ďalšie infekcie), ktoré sa vyskytujú v prípade zníženej odolnosti proti chorobám
- neurologické infekcie (vrátane vírusovej meningitídy)
- infekcie oka
- bakteriálne infekcie
- diverkultída (zápal a infekcia hrubého čreva)
- rakovina vrátane rakoviny lymfatického systému (lymfóm) a melanómu (druh kožného nádoru)

- imunitné poruchy, ktoré môžu postihovať pľúca, kožu a lymfatické uzliny (najčastejšie sa prejavujú ako stav nazývaný sa sarkoidóza)
- vaskulitída (zápal krvných ciev)
- tremor (trasenie)
- neuropatia (porucha nervov)
- mozgová príhoda
- dvojité videnie
- strata sluchu, hučanie v ušiach
- pocit nepravidelného tlkotu srdca, ako je preskakovanie tepu
- srdcové ťažkosti, ktoré môžu spôsobiť dýchavičnosť alebo opuchy členkov
- infarkt myokardu
- vydutina v stene hlavnej tepny, zápal a krvné zrazeniny v žilách, blokáda krvných ciev
- ochorenia pľúc, spôsobujúce dýchavičnosť (vrátane zápalu)
- pľúcna embólia (upchatie tepny v pľúcach)
- pleurálny výpotok (abnormálne nahromadenie tekutiny v pleurálnej dutine)
- zápal pankreasu, spôsobujúci ťažkú bolesť brucha a chrbta;
- ťažkosti s prehĺtaním
- edém tváre (opuch tváre)
- zápal žlčníka, žlčníkové kamene
- stukovanie pečene (nahromadenie tuku v bunkách pečene)
- nočné potenie
- jazvy
- abnormálne narušenie svalov
- systémový lupus erythematosus (porucha imunity vrátane zápalu kože, srdca, pľúc, kĺbov a ďalších orgánových systémov)
- prerušovaný spánok
- impotencia
- zápal

Zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 1000 ľudí)

- leukémia (nádorové ochorenie postihujúce krv a kostnú dreň)
- ťažká alergická reakcia so šokom
- skleróza multiplex
- nervové poruchy (ako sú zápal očného nervu a Guillainov-Barrého syndróm, stav ktorý môže spôsobiť svalovú slabosť, abnormálne pocity, brnenie v rukách a hornej časti tela)
- zastavenie činnosti srdca
- pľúcna fibróza (zjazvenie pľúc)
- perforácia čreva (prederavenie čreva)
- hepatitída (zápal pečene)
- reaktivácia infekcie hepatitídy typu B
- autoimunitná hepatitída (zápal pečene, spôsobený vlastným imunitným systémom tela)
- kožná vaskulitída (zápal krvných ciev v koži)
- Stevensov-Johnsonov syndróm (život ohrozujúca reakcia s príznakmi chrípky a vyrážok s pľuzgiermi)
- edém tváre (opuch tváre) súvisiaci s alergickými reakciami
- multiformný erytém (zápalová kožná vyrážka)
- lupusu podobný syndróm
- angioedém (lokalizovaný opuch kože)
- lichenoidná kožná reakcia (svrbivá červenofialová kožná vyrážka)

Neznáme (frekvenciu nie je možné odhadnúť z dostupných údajov)

- hepatosplenický T-lymfóm (zriedkavá krvná rakovina, ktorá je často smrteľná)
- karcinóm z Merkelových buniek (typ rakoviny kože)
- zlyhanie pečene
- zhoršenie stavu nazývaného dermatomyozitída (prejavuje sa ako kožná vyrážka sprevádzaná svalovou slabosťou)

Niektoré vedľajšie účinky pozorované s adalimumabom sa neprejavujú žiadnymi príznakmi a dajú sa odhaliť len za pomoci krvných testov. Tieto vedľajšie účinky zahŕňajú:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- znížené hodnoty bielych krviniek
- znížené hodnoty červených krviniek
- zvýšené hodnoty tukov v krvi
- zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- zvýšené hodnoty bielych krviniek
- znížené hodnoty krvných doštičiek
- zvýšené hodnoty kyseliny močovej v krvi
- abnormálne hladiny sodíka v krvi
- znížené hodnoty vápnika v krvi
- znížené hodnoty fosfátov v krvi
- zvýšené hladiny cukru v krvi
- zvýšené hladiny laktátdehydrogenázy v krvi
- prítomnosť autoprotilátok v krvi
- nízka hladina draslíka v krvi

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- zvýšené hodnoty bilirubínu (krvný test pečene)

Zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 1000 ľudí)

- znížené hodnoty bielych krviniek, červených krviniek a krvných doštičiek

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Kromeyu

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na etikete/škatuľke po skratke EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávať vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Alternatívne uchovávanie:

V prípade potreby (napr. ak cestujete) môžete naplnenú injekčnú striekačku Kromeyi uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) po dobu maximálne 14 dní -určite ju chráňte pred svetlom.

Akonáhle naplnenú injekčnú striekačku vyberiete z chladničky a ponecháte pri izbovej teplote, **musíte ju použiť do 14 dní alebo zlikvidovať**, a to aj vtedy, ak ste ju dali naspäť do chladničky.

Zaznamenajte si dátum, keď ste injekčnú striekačku prvýkrát vybrali z chladničky, a dátum, po ktorom sa má zlikvidovať.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Kromeya obsahuje

- Liečivo je adalimumab. Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 40 mg adalimumabu v 0,8 ml roztoku.
- Ďalšie zložky sú dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, manitol, chlorid sodný, monohydrát kyseliny citrónovej, trinátriumpitrát, polysorbát 80, hydroxid sodný a voda na injekcie.

Ako Kromeya vyzerá a obsah balenia

Kromeya 40 mg injekčný roztok (injekcia) v naplnenej injekčnej striekačke sa dodáva ako 0,8 ml sterilný, číry, bezfarebný roztok 40 mg adalimumabu.

Kromeya naplnená injekčná striekačka sa dodáva v naplnenej injekčnej striekačke s bezpečnostným chráničom ihly a prstencovou obrubou. Každé balenie obsahuje 2 alebo 6 naplnených injekčných striekačiek a 2 alebo 6 alkoholom napustených tampónov.

Kromeya je dostupná ako injekčná liekovka, naplnená injekčná striekačka a ako naplnené pero.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz
Rakúsko

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Taliansko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>.

7. Návod na použitie

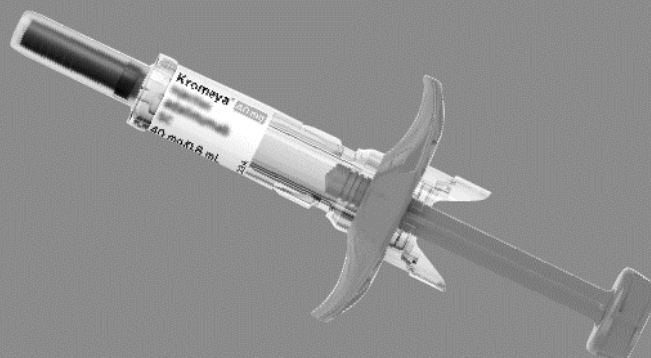
Pred podaním injekcie Kromeyi si prečítajte návod na použitie a uistite sa, že mu rozumiete a postupujete podľa tohto návodu. Poskytovateľ zdravotníckej starostlivosti vám má ukázať ako pripraviť a správne podať Kromeyu v naplnenej injekčnej striekačke, predtým ako ju použijete po prvý krát. Obráťte sa na svojho poskytovateľa zdravotníckej starostlivosti, ak máte akékoľvek otázky.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

7. Návod na použitie

Kromeya[®]

Jednorazová naplnená injekčná
striekačka (adalimumab) na
podkožnú injekciu
40mg



Poznámka: obrázky sú len na ilustračné účely

Pred použitím Kromeyi v naplnenej injekčnej striekačke si pozorne prečítajte celý návod na použitie.

Dôležité informácie

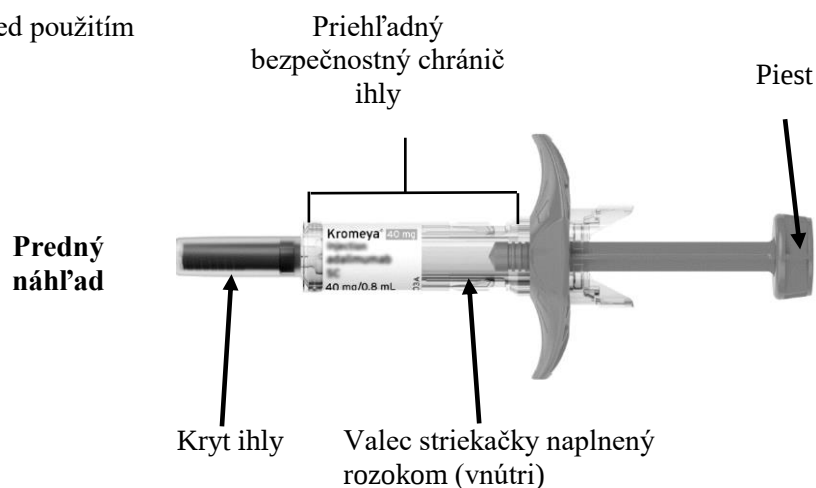
- Kromeyu v naplnenej injekčnej striekačke použite iba vtedy, ak vás zdravotnícky pracovník zaškolil o tom, ako sa má naplnená injekčná striekačka správne použiť.
- Kromeya je liek v naplnenej injekčnej striekačke určený len na jednorazovej použitie.
- Kromeya v naplnenej injekčnej striekačke má priehľadný bezpečnostný chránič ihly, ktorý po podaní injekcie prekryje ihlu.
- Deti do 12 rokov si nesmú sami podávať injekciu, injekciu im musí podať zaškolený dospelý.
- Kromeya v naplnenej injekčnej striekačke a kontajner na ostrý injekčný odpad uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- **Netraste.** Naplnená injekčná striekačka a liek sa môžu trasením poškodiť.
- **Nepoužívajte** Kromeyu v naplnenej injekčnej striekačke, ak je roztok zakalený alebo sfarbený alebo obsahuje častice či vločky. Roztok má byť číry a bezfarebný.
- **Nepokúšajte** sa aktivovať priehľadný bezpečnostný chránič ihly pred podaním injekcie.
- **Nedávajte** prsty na miesto otvárania priehľadného bezpečnostného chrániča ihly.
- **Nepoužívajte** Kromeyu v naplnenej injekčnej striekačke, ak bola zmrazená alebo ponechaná na priamo slnečnom svetle.
- **Nepoužívajte** Kromeyu v naplnenej injekčnej striekačke, ak vám naplnená injekčná striekačka spadla alebo sa rozdrvila, pretože môže byť poškodená, aj keď nalomenie nemusí byť viditeľné. Použite novú naplnenú injekčnú striekačku.

Informácie o uchovávaní

- Naplnenú injekčnú striekačku uchováajte v originálnej vonkajšej škatulke na ochranu pred svetlom.
- Naplnenú injekčnú striekačku uchováajte v chladničke medzi 2 °C až 8 °C.
- V prípade potreby, napríklad pri cestovaní, sa môže jednorazová naplnená injekčná striekačka uchovávať pri izbovej teplote až do 14 dní.

Oboznámte sa s Kromeyou v naplnenej injekčnej striekačke

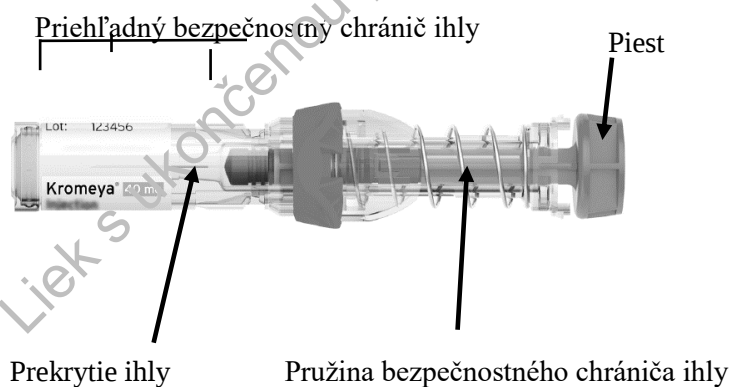
Pred použitím



Zadný náhľad



Po použití



Krok 1 Príprava na podanie injekcie

Každá škatuľka Kromeyi v naplnenej injekčnej striekačke obsahuje dve alebo šesť injekčných striekačiek.

1.1 Pripravte si čistú rovnú plochu, ako napríklad stôl alebo iná pracovná plocha, na dôkladne osvetlenom mieste.

1.2 Taktiež budete potrebovať (obrázok A):

- alkoholom napustený tampón (je súčasťou balenia)

- vatový tampón alebo gázu a
- kontajner na ostrý injekčný odpad.

Kontajner si otvorte., aby bol pripravený na použitie.

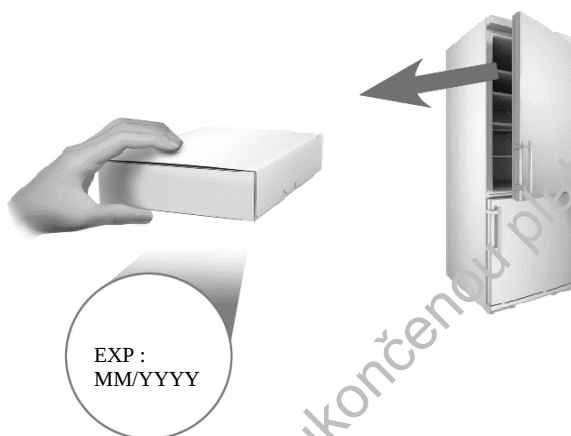


Obrázok A

1.3 Vyberte škatuľku z chladničky (obrázok B).

1.4 Na bočnej strane škatuľky skontrolujte dátum expirácie (obrázok B).

Upozornenie: Nepoužívajte po uplynutí dátumu expirácie.



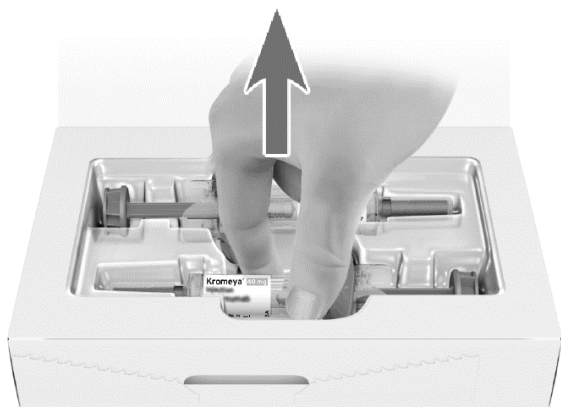
Obrázok B

1.5 Varovanie: Injekčnú stiekačku **nevyberajte** uchopením za piest alebo za kryt ihly. Takéto zaobchádzanie by mohlo injekčnú striekačku poškodiť alebo aktivovať priehľadný bezpečnostný chránič ihly.

Vyberte injekčnú liekovku z originálnej škatuľky:

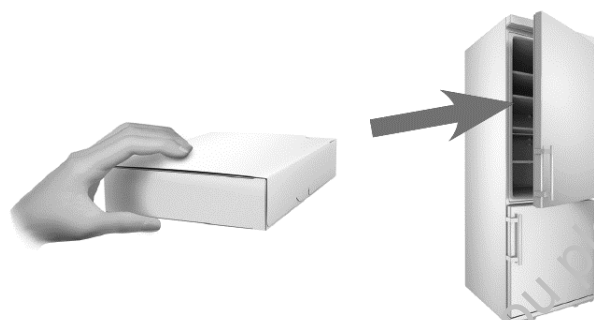
- uchopte injekčnú striekačku dvoma prstami v strede priehľadného bezpečnostného chrániča ihly.
- injekčnú striekačku priamym ťahom nahor vyberte z balenia (obrázok C).

Položte ju na čistý rovný povrch.



Obrázok C

1.6 Zvyšnú injekčnú striekačku(-ky) v originálnej škatuľke vložte späť do chladničky (obrázok D). Informácie o tom, ako uchovávať nepoužitú injekčnú striekačku(-ky) si pozrite v časti Informácie o uchovávaní.



Obrázok D

1.7 Nechajte injekčnú striekačku 30 minút pri izbovej teplote, aby sa liek zohrial. Injekčné podanie studeného lieku môže bolieť (obrázok E).



Obrázok E

Upozornenie: Nezohrievajte injekčnú striekačku žiadnym iným spôsobom ako napríklad v mikrovlnnej rúre, horúcej vode alebo na priamom slnečnom svetle.

Upozornenie: Neodstraňujte kryt z ihly kým nechávate liek, aby dosiahol izbovú teplotu

Krok 2 Umytie rúk

2.1 Dôkladne si umyte ruky mydlom a vodou (obrázok F) a usušte si ich.

Upozornenie: Rukavice nenahradia potrebu umyť si ruky.

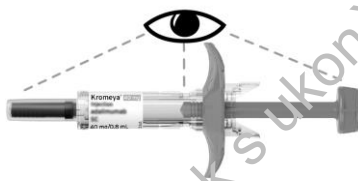


Obrázok F

Krok 3 Kontrola injekčnej striekačky

3.1 Skontrolujte injekčnú striekačku, aby ste sa uistili, že:

- injekčná striekačka, priehľadný bezpečnostný chránič ihly a kryt ihly nie sú prasknuté alebo inak poškodené (obrázok G).



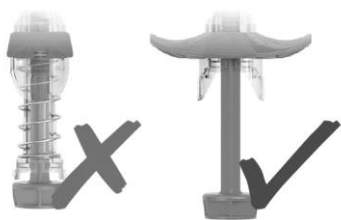
Obrázok G

- kryt ihly je bezpečne nasadený (obrázok H).



Obrázok H

- pružina bezpečnostného chrániča ihly nie je natiahnutá (obrázok I).



Obrázok I

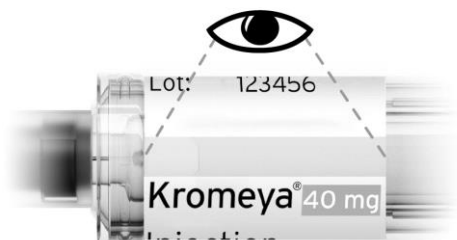
Upozornenie: Nepoužívajte injekčnú striekačku, ktorá má viditeľné akékoľvek známky poškodenia.

Ak sú viditeľné známky poškodenia, vyhodíte injekčnú striekačku do kontajtera na ostrý injekčný odpad a kontaktujte svojho zdravotníckeho pracovníka alebo lekárnika.

3.2 Skontrolujte roztok, aby ste sa uistili, že:

- roztok je číry, bezfarebný a bez prítomnosti častíc (obrázok J).

Upozornenie: Nepoužívajte injekčnú striekačku, ak roztok obsahuje častice alebo je zakalený alebo je sfarbený alebo obsahuje vločky.



Obrázok J

3.3 Skontrolujte etiketu, aby ste sa uistili, že:

- názov na injekčnej striekačke je Kromeja (obrázok K).
- neuplynul dátum expirácie uvedený na injekčnej striekačke (Figure K).



Obrázok K

Upozornenie: Nepoužívajte injekčnú striekačku, ak:

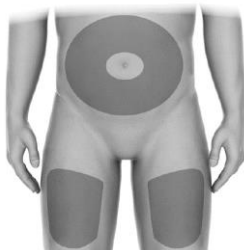
- názov na injekčnej striekačke nie je Kromeja.
- dátum expirácie uvedený na injekčnej striekačke už uplynul (obrázok K).

V takýchto prípadoch vyhodíte injekčnú striekačku do kontajtera na ostrý injekčný odpad a kontaktujte svojho zdravotníckeho pracovníka alebo lekárnika.

Krok 4 výber miesta vpichu

4.1 Vyberte si miesto vpichu (obrázok L) na:

- vrchnej časti stehien.
- bruchu (injekciu podávajúte aspoň 5 centimetrov od pupka).



Obrázok L

4.2 Pre každé podanie si zvolte iné miesto (aspoň 2,5 centimetrov od predchádzajúceho miesta vpichu), aby ste tak znížili začervenanie, podráždenie kože alebo iné kožné problémy

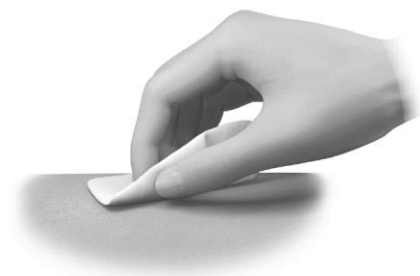
Upozornenie: Nepodávajte injekciu do miesta, ktoré je bolestivé (citlivé), zmodrané, začervenané, zatvrdnuté, zjazvené alebo, kde máte strie.

Upozornenie: Ak máte psoriázu, **nepodávajte** injekciu do žiadnych postihnutých miest (lézií) alebo začervenaných, zatvrdnutých, vyvýšených alebo šupinatých miest.

Krok 5 Očistenie miesta vpichu

5.1 Potrite kožu v mieste vpichu tampónom napusteným alkoholom (obrázok M)

Upozornenie: Keď očistíte miesto vpichu, **nefúkajte** na to miesto ani sa ho **nedotýkajte**.



Obrázok M

Krok 6 Podanie injekcie

6.1 Odstráňte kryt z ihly.

- Vždy držte injekčnú striekačku za priehľadný bezpečnostný chránič ihly.
- Držte injekčnú striekačku smerom nahor a ťahom nahor stiahnite kryt z ihly (obrázok N).



Obrázok N

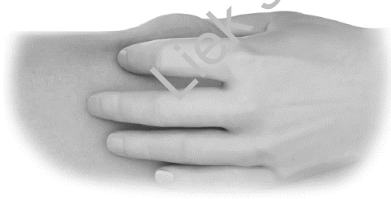
Na konci ihly môžete vidieť kvapky roztoku.

- Odhodíte kryt ihly.

Upozornenie: Nedotýkajte sa ihly.

6.2 Prichyťte kožu

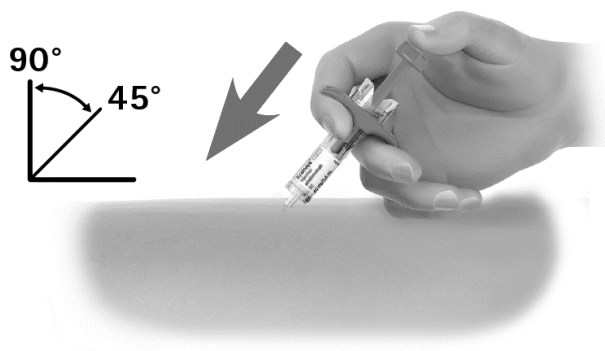
- Držte injekčnú striekačku rovnako ako pero .
- Druhou rukou jemne prichyťte kožu (bez stláčania), aby ste nepodali injekciu do svalu (obrázok O).



Obrázok O

6.3 Vpichnete ihlu

- Rýchlým krátkym pohybom vpichnete ihlu do kože pod uhlom medzi 45° a 90° (obrázok P).



Obrázok P

- Po vpichnutí ihly, uvoľnite prichytenú kožu.

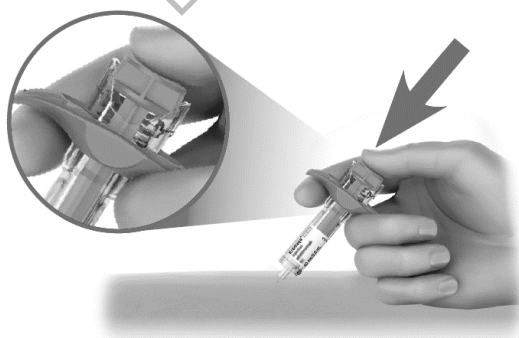
6.4 Podanie injekcie

- Palcom jemne zatlačte piest až úplne do konca (obrázok Q).



Obrázok Q

- Ešte raz úplne zatlačte piest, aby bola podaná úplná dávka (obrázok R).
- Injekčnú striekačku držte pevne pod rovnakým uhlom a nehýbte ňou (obrázok R).

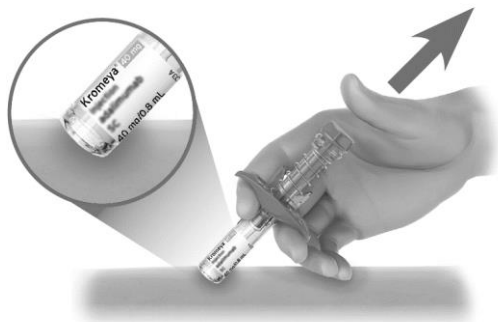


Obrázok R

Ihlu z kože po úplnom zatlačení piesta **nevyťahujte**.

Pomaly uvoľnite svoj palec.

To umožní, aby sa ihla vsunula do priehľadného bezpečnostného chrániča ihly, ktorý ju celú prekryje (obrázok S).



Obrázok S

Upozornenie: Obráťte sa na svojho zdravotníckeho pracovníka alebo na lekárnika, ak:

- sa vám nepodari podať plnú dávku alebo
- sa po podaní nezaktivuje priehľadný bezpečnostný chránič ihly.

Upozornenie: V prípade, že by ste podali iba čiastočnú dávku, injekčnú striekačku opätovne už nepoužívajte.

Nepokúšajte sa nasadiť kryt na ihlu, aby ste sa na ihle neporanili.

6.5 Jemne pritlačte na kožu vatový tampón alebo gázu, ak máte v mieste vpichu krv alebo roztok (obrázok T).



Obrázok T

Krok 7 Likvidácia injekčnej striekačky

7.1 Ihneď po použití vyhodte použitú injekčnú striekačku do kontajnera na ostrý injekčný odpad (obrázok U).



Obrázok U

Upozornenie: Kontajner na ostrý injekčný odpad uchovávajte mimo dosahu detí.

Upozornenie: **Nevyhadzujte** injekčnú striekačku do svojho domáceho odpadu.

Ak nemáte kontajner na ostrý injekčný odpad, môžete použiť domáci kontajner, ktorý:

- je vyrobený z vysoko odolného plastu,
- je možné uzatvoriť presne padnúcim vrchnákom rezistentným voči prepichnutiu, ktorý zabráni vypadnutiu ostrých ihl z kontajnera,
- stojí rovno a je stabilný počas používania,
- nepresakuje a
- je náležite označený, že obsahuje nebezpečný odpad.

7.2 Ak už je kontajner na ostrý injekčný odpad skoro naplnený, musíte ho zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami na likvidáciu ostrého injekčného odpadu.

Nerecyklujte použitý kontajner na ostrý injekčný odpad.

Krok 8 Záznam podania injekcie

8.1 Mali by ste si viesť písomný záznam s dátumami a miestami vpichov, čo vám pomôže zapamätať si kedy a kde má byť podaná nasledujúca injekcia (obrázok V).



Obrázok V

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľa

Kromeya 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere adalimumab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Váš lekár vám vydá aj informačnú kartičku pre pacienta, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, ktoré musíte mať na mysli pred začatím liečby Kromeyou a počas liečby Kromeyou. Majte túto informačnú kartičku pre pacienta vždy pri sebe počas vašej liečby (alebo liečby vášho dieťaťa) a 4 mesiace po podaní poslednej injekcie Kromeyi.
- Ak máte akékoľvek otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Kromeya a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Kromeyu
3. Ako používať Kromeyu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Kromeyu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Návod na použitie

1. Čo je Kromeya a na čo sa používa

Kromeya obsahuje liečivo adalimumab, liek ktorý pôsobí na váš imunitný (obranný) systém.

Kromeya je určená na liečbu zápalových ochorení opísaných nižšie:

- reumatoidná artritída,
- polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída,
- artritída spojená s entezitídou,
- ankylozujúca spondylitída,
- axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy
- psoriatická artritída,
- psoriáza,
- Crohnova choroba,
- ulcerózna kolitída a
- neinfekčná uveitída.

Aktívna zložka Kromeyi adalimumab je ľudská monoklonálna protilátka. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré sa viažu na špecifický cieľ v tele.

Cieľom adalimumabu je ďalšia bielkovina nazývaná tumor nekrotizujúci faktor (TNF α), ktorý je prítomný vo zvýšených hladinách pri zápalových ochoreniach uvedených vyššie. Tým, že sa Kromeya naviaže na TNF α , blokuje ich aktivitu a znižuje zápalový proces pri týchto ochoreniach.

Reumatoidná artritída

Reumatoidná artritída je zápalové ochorenie kĺbov.

Kromeya sa používa na liečbu reumatoidnej artritídy u dospelých. Ak máte stredne ťažkú až ťažkú reumatoidnú artritídu najprv môžete dostávať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete na liečbu vašej reumatoidnej artritídy Kromeyu.

Kromeyu je možné použiť aj na liečbu ťažkej, aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy bez predchádzajúcej liečby metotrexátom.

Kromeya môže spomaliť poškodenie kĺbovej chrupavky a kosti spôsobené ochorením a zlepšuje fyzické funkcie.

Kromeya sa zvyčajne používa s metotrexátom. Ak váš lekár rozhodne, že metotrexát nie je vhodný, môže sa Kromeya podávať samostatne.

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída a artritída spojená s entezitídou

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída a artritída spojená s entezitídou sú zápalové ochorenia kĺbov, ktoré sa zvyčajne objavia už v detstve.

Kromeya sa používa na liečbu polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy u detí a dospievajúcich vo veku od 2 do 17 rokov a artritídy spojenej s entezitídou u detí a adolescentov vo veku od 6 do 17 rokov. Pacienti môžu najprv dostávať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, pacienti môžu dostať Kromeyu na liečbu polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy alebo artritídy spojenej s entezitídou.

Ankylozujúca spondylitída a axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy

Ankylozujúca spondylitída a axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy sú zápalové ochorenia chrbtice.

Kromeya sa používa na liečbu týchto stavov u dospelých. Ak máte ankylozujúcu spondylitídu alebo axiálnu spondylartritídu bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy, budete najprv dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, na zmiernenie prejavov a príznakov vášho ochorenia dostanete Kromeyu.

Psoriatická artritída

Psoriatická artritída je zápalové ochorenie kĺbov, ktoré je zvyčajne spojené s psoriázou.

Kromeya sa používa na liečbu psoriatickej artritídy u dospelých. Kromeya môže spomaliť poškodenie chrupavky a kosti kĺbov zapríčinené ochorením a zlepšuje fyzickú funkciu.

Ložisková psoriáza u dospelých a detí

Ložisková psoriáza je zápalové kožné ochorenie, ktoré spôsobuje červené, zľupujúce, zrohovatené ložiská na koži pokryté striebřistými šupinami. Ložisková psoriáza môže postihovať aj nechty, spôsobovať ich drobenie, zhrubnutie a oddelenie od nechťového lôžka, čo môže byť bolestivé. Predpokladá sa, že psoriáza je spôsobená problémom s imunitným systémom organizmu, ktorý vedie k zvýšenej tvorbe kožných buniek.

Kromeya sa používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy u dospelých. Kromeya sa tiež používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy u detí

a dospievajúcich vo veku od 4 do 17 rokov, u ktorých lokálna liečba a fotoliečba (liečba ultrafialovým svetlom) neúčinkovali veľmi dobre alebo nie sú u nich vhodné.

Crohnova choroba u dospelých a detí

Crohnova choroba je zápalové ochorenie čreva.

Kromeya sa používa na liečbu Crohnovej choroby u dospelých a detí vo veku 6 až 17 rokov. Ak máte Crohnovu chorobu, najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete na zmiernenie prejavov a príznakov Crohnovej choroby Kromeyu.

Ulcerózna kolitída

Ulcerózna kolitída je zápalové ochorenie hrubého čreva.

Kromeya sa používa na liečbu ulceróznej kolitídy u dospelých. Ak máte ulceróznú kolitídu, najprv dostanete iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete na zmiernenie prejavov a príznakov vašej choroby Kromeyu.

Neinfekčná uveitída u dospelých a detí

Neinfekčná uveitída je zápalové ochorenie postihujúce niektoré časti oka. Tento zápal vedie k zhoršeniu videnia a/alebo prítomnosti zákalu oka (čierne bodky alebo jemné čiarky, ktoré sa pohybujú v zornom poli). Kromeya pôsobí tak, že tento zápal znižuje.

Kromeya sa používa na liečbu:

- dospelých s neinfekčnou uveitídou so zápalom postihujúcim zadnú stranu oka
- detí vo veku od 2 rokov s chronickou neinfekčnou uveitídou so zápalom postihujúcim prednú časť oka

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Kromeyu

Nepoužívajte Kromeyu:

- ak ste alergický na adalimumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte ťažkú infekciu, vrátane tuberkulózy, sepsy (otrava krvi) alebo iné oportúnne infekcie (zriedkavé infekcie spojené s oslabením imunitného systému). Je dôležité, aby ste informovali svojho lekára, ak máte príznaky infekcie, napríklad horúčku, rany, pocit únavy, problémy so zubami (pozri „Upozornenia a opatrenia“).
- ak máte stredne ťažké alebo ťažké srdcové zlyhanie. Je dôležité informovať svojho lekára, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom (pozri „Upozornenia a opatrenia“).

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika predtým, ako začnete používať Kromeyu.

Alergické reakcie

- Ak sa u vás vyskytnú alergické reakcie s príznakmi ako je zvieranie na hrudníku, dýchavičnosť, závrat, opuch alebo vyrážka, nepodávajte si ďalšiu injekciu Kromeyi a ihneď kontaktujte svojho lekára, pretože tieto reakcie môžu byť, v zriedkavých prípadoch, život ohrozujúce.

Infekcie

- Ak máte nejakú infekciu, vrátane dlhotrvajúcej infekcie alebo infekcie v jednej časti tela (napríklad vred na nohe), poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať Kromeyu. Ak si nie ste istý, kontaktujte svojho lekára.
- V priebehu liečby Kromeyou môžete ľahšie dostať infekcie. Toto riziko sa môže zvýšiť, ak máte porušenú funkciu pľúc. Tieto infekcie môžu byť ťažké a môžu zahŕňať tuberkulózu, infekcie spôsobené vírusmi, hubami, parazitmi alebo baktériami alebo inými zriedkavými infekčnými organizmami a sepsu (otravu krvi). V zriedkavých prípadoch môžu byť tieto infekcie život ohrozujúce. Je dôležité, aby ste informovali svojho lekára, ak sa u vás vyskytnú príznaky, ako je horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami. Váš lekár vám môže odporučiť dočasné prerušenie liečby Kromeyou.

Tuberkulóza (TBC)

- Pretože sa u pacientov liečených adalimumabom vyskytli prípady tuberkulózy, vyšetrí vás lekár pred začiatkom liečby Kromeyou na prejavy a príznaky tuberkulózy. Vyšetrenie bude obsahovať dôkladné lekárske posúdenie vrátane anamnézy (chorobopisu) a príslušných skriningových testov (napr. röntgen hrudníka a tuberkulínový test). Vykonalie týchto vyšetrení a ich výsledky sa zaznačia do vašej informačnej kartičky pre pacienta. Je veľmi dôležité, aby ste povedali svojmu lekárovi, ak ste v minulosti prekonali tuberkulózu alebo ste boli v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu. Tuberkulóza sa môže vyvinúť v priebehu liečby, aj keď ste dostali preventívnu liečbu tuberkulózy. Ak sa u vás objavia počas liečby alebo po jej ukončení príznaky tuberkulózy (pretrvávajúci kašeľ, úbytok hmotnosti, ochabnutosť, mierna horúčka) alebo inej infekcie, ihneď to oznámte svojmu lekárovi.

Cestovné/opakované infekcie

- Informujte svojho lekára, ak ste bývali alebo cestovali do oblastí s veľmi častým výskytom plesňových infekcií ako sú histoplazmóza, kokcidiodomykóza alebo blastomykóza.
- Informujte svojho lekárovi, ak sa u vás v minulosti vyskytli opakované infekcie alebo iné stavy, ktoré zvyšujú riziko infekcií.

Vírusová hepatitída typu B (žltáčka)

- Informujte svojho lekára svojmu, ak ste nosičom vírusu hepatitídy B (HBV), ak máte aktívnu HBV infekciu alebo ak si myslíte, že ste mohli dostať HBV. Váš lekár by vás mal vyšetriť na prítomnosť HBV. Adalimumab môže spôsobiť reaktiváciu HBV u ľudí, ktorí sú nosičmi tohto vírusu. V niektorých zriedkavých prípadoch, najmä ak užívate iné lieky, ktoré potláčajú imunitný systém, môže byť reaktivácia HBV infekcie život ohrozujúca.

Vek nad 65 rokov

- Ak ste starší ako 65 rokov, môžete byť počas liečby Kromeyou náchylnejší na infekcie. Vy a váš lekár by ste počas liečby Kromeyou mali venovať osobitnú pozornosť príznakom infekcií. Je dôležité, aby ste informovali svojho lekára, ak u seba spozorujete príznaky infekcií, ako sú horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami.

Chirurgický alebo stomatologický zákrok

- Ak sa máte podrobiť chirurgickému alebo stomatologickému zákroku, informujte svojho lekára, že používate Kromeyu. Váš lekár vám môže odporučiť dočasné prerušenie liečby Kromeyou.

Demyelinizačné ochorenie

- Ak máte alebo ak sa u vás vyvinie demyelinizačné ochorenie (ochorenie postihujúce izolačnú vrstvu okolo nervov, ako je skleróza multiplex), váš lekár rozhodne, či máte dostať alebo naďalej dostávať Kromeyu. Ak sa u vás vyskytnú príznaky ako zmena videnia, slabosť v rukách alebo nohách alebo znížená citlivosť alebo pálenie akejkoľvek časti tela, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Očkovanie

- Určité vakcíny obsahujú živé ale oslabené formy choroboplodných baktérií alebo vírusov a nemajú sa podávať počas liečby Kromeyou v prípade, že vyvolajú infekcie. Overte si túto možnosť so svojim lekárom predtým, ako dostanete ktorúkoľvek vakcínu. Odporúča sa, aby sa, pokiaľ sa dá, aktualizovali všetky imunizácie detí v súlade so súčasnými smernicami pre imunizáciu ešte pred začatím liečby Kromeyou. Ak ste boli počas tehotenstva liečená Kromeyou, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku takejto infekcie až približne do piateho mesiaca od poslednej dávky, ktorú ste dostali počas tehotenstva. Je dôležité, aby ste povedali lekárovi vášho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, že ste počas tehotenstva používali Kromeyu, aby sa rozhodli, kedy má vaše dieťa dostať jednotlivé vakcíny.

Srdcové zlyhanie

- Je dôležité, aby ste svojho lekára informovali, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom. Ak máte mierne srdcové zlyhanie a ste liečený Kromeyou, lekár musí starostlivo sledovať stav vášho srdcového zlyhania. Ak sa u vás vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce príznaky srdcového zlyhania (napr. dýchavičnosť alebo opuch nôh), musíte sa ihneď spojiť so svojim lekárom.

Horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť

- Telo niektorých pacientov môže stratiť schopnosť tvoriť dostatočný počet krvných buniek, ktoré pomáhajú vášmu telu bojovať s infekciami alebo pomáhajú zastaviť krvácanie. Ak dostanete horúčku, ktorá pretrváva alebo sa vám tvoria modriny alebo veľmi ľahko krvácate alebo ste veľmi bledý, informujte ihneď svojho lekára. Váš lekár môže rozhodnúť o ukončení liečby.

Rakovina

- Pri používaní adalimumabu alebo iných TNF blokátorov sa u detských a dospelých pacientov veľmi zriedkavo vyskytli prípady určitých typov rakoviny. Ľudia so závažnejšou reumatoidnou artritídou, ktorí majú chorobu počas dlhého obdobia, môžu mať vyššie ako priemerné riziko, že dostanú lymfóm (rakovina, ktorá postihuje lymfatický systém) a leukémiu (rakovina, ktorá postihuje krv a kostnú dreň). Ak používate Kromeyu, môže sa u vás zvýšiť riziko výskytu lymfómu, leukémie alebo iných nádorov. U pacientov, používajúcich adalimumab, boli zaznamenané zriedkavé prípady špecifických a ťažkých typov lymfómu. Niektorí z týchto pacientov boli liečení aj liekmi azatioprinom alebo merkaptopurínom. Informujte svojho lekára v prípade, že užívate spolu s Kromeyou azatioprin alebo merkaptopurín.
- Okrem toho sa u pacientov používajúcich adalimumab zaznamenali prípady nemelanómovej rakoviny kože. Ak sa počas liečby alebo po liečbe objavia nové kožné lézie alebo ak existujúce lézie zmenia svoj vzhľad, informujte svojho lekára.
- U pacientov so špecifickým typom pľúcnej choroby nazývanej chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCOP) sa pri liečbe iným TNFα blokátorom hlásili prípady rakoviny, inej ako lymfóm. Ak máte CHOCOP alebo ak veľa fajčíte, poraďte sa so svojim lekárom o tom, či je pre vás vhodná liečba TNFα blokátorom.

- V zriedkavých prípadoch môže liečba Kromeyou viesť k vzniku lupusu podobnému syndrómu. Kontaktujte svojho lekára, ak sa vyskytnú príznaky, ako je pretrvávajúca nevysvetliteľná vyrážka, horúčka, bolesť kĺbov alebo únava.

Deti a dospievajúci

- Očkovanie: ak je možné, vaše dieťa má mať aktualizované všetky očkovania pred použitím Kromeyi.
- Nepodávajte Kromeyu deťom do 2 rokov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou.
- Nepoužívajte 40 mg naplnenú injekčnú striekačku alebo 40 mg naplnené pero, ak sa odporúčajú dávky iné než 40 mg.

Iné lieky a Kromeya

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Kromeya sa môže podávať spolu s metotrexátom alebo s určitými chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi (sulfasalazín, hydroxychlorochín, leflunomid a injekčné lieky obsahujúce zlato), kortikosteroidmi alebo liekmi proti bolesti, vrátane nesteroidových protizápalových liekov (NSAIDs).

Kromeya sa nemá používať s liekmi, ktoré ako liečivo obsahujú anakinru alebo abatacept pre zvýšené riziko ťažkej infekcie. Kombinácia adalimumabu ako aj iných TNF-antagonistov a anakinry alebo abataceptu sa neodporúča z dôvodu možného zvýšeného rizika infekcií, vrátane ťažkých infekcií a iných farmakologických infekcií. Ak máte otázky, opýtajte sa svojho lekára.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek.

Odporúča sa, aby ste počas používania Kromeyi a aspoň 5 mesiacov po poslednej injekcie Kromeyi zabránili otehotneniu a musíte používať primeranú antikoncepciu. Ak otehotníte, máte kontaktovať svojho lekára.

Kromeya sa má používať počas tehotenstva, iba ak je to potrebné.

Podľa štúdie zameranej na tehotenstvo sa nepreukázalo vyššie riziko vrodených chýb, keď matka dostávala adalimumab počas tehotenstva, v porovnaní s matkami s rovnakým ochorením, ktoré nedostávali adalimumab.

Kromeya sa môže používať počas dojčenia.

Ak dostávate Kromeyu počas tehotenstva, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku infekcie. Je dôležité informovať lekárov vášho dieťaťa a ďalších zdravotníckych pracovníkov, že ste počas tehotenstva používali Kromeyu ešte predtým, ako vaše dieťa dostane akúkoľvek vakcínu (pre ďalšie informácie pozri časť o očkovaní).

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Kromeya môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá, bicyklovať alebo obsluhovať stroje. Po podaní Kromeyi sa môže vyskytnúť pocit točenia hlavy a poruchy zraku.

Kromeya obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej 0,8 ml dávke, t. j. prakticky neobsahuje sodík.

3. Ako používať Kromeyu

Vždy používajte tento liek presne tak, ako povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Kromeya sa podáva injekčne pod kožu (podkožné použitie). Pacienti vyžadujúci dávku menšiu ako 40 mg majú použiť 40 mg balenie Kromeyi v injekčnej liekovke.

Odporúčané dávky pre Kromeyu pre všetky schválené použitia sú uvedené v nasledujúcej tabuľke.

Reumatoidná artritída, psoriatická artritída, ankylozujúca spondylitída alebo axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko a ako často používať?	Poznámky
Dospelí	40 mg každý druhý týždeň	Pri liečbe reumatoidnej artritídy Kromeyou sa pokračuje v podávaní metotrexátu. Ak váš lekár rozhodne, že metotrexát nie je pre vás vhodný, môže sa podávať len samotná Kromeya. Ak máte reumatoidnú artritídu a nedostávate spoločne s Kromeyou metotrexát, lekár môže rozhodnúť, že budete dostávať Kromeyu 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko a ako často používať?	Poznámky
Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 2 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac	40 mg každý druhý týždeň	Neaplikovateľné
Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou od 10 kg do menej ako 30 kg	20 mg každý druhý týždeň	Neaplikovateľné

Artritída spojená s entezitídou		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko a ako často používať?	Poznámky
Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 6 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac	40 mg každý druhý týždeň	Neaplikovateľné
Deti a dospievajúci vo veku od 6 rokov s hmotnosťou od 15 kg do menej ako 30 kg	20 mg každý druhý týždeň	Neaplikovateľné

Ložisková psoriáza		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko a ako často používať?	Poznámky
Dospelí	Prvá dávka 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v ten istý deň), potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od prvej dávky. Máte pokračovať v podávaní Kromej tak dlho, ako vám to lekár povedal.	Ak máte neprimeranú odpoveď, váš lekár môže zvýšiť frekvenciu dávkovania na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.
Deti a dospievajúci vo veku od 4 do 17 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac	Prvá dávka 40 mg, potom 40 mg o jeden týždeň. Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Neaplikovateľné
Deti a dospievajúci vo veku od 4 do 17 rokov s hmotnosťou od 15 kg do menej ako 30 kg	Prvá dávka 20 mg, potom 20 mg o jeden týždeň. Potom nasleduje zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň.	Neaplikovateľné

Crohnova choroba		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko a ako často používať?	Poznámky
Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 6 rokov s hmotnosťou 40 kg alebo viac	Prvá dávka 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v ten istý deň), potom 40 mg o nasledujúce dva týždne. Ak sa vyžaduje rýchlejšia odpoveď, váš lekár vám môže predpísať úvodnú dávku 160 mg (ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní) a 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) o nasledujúce dva týždne. Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Ak máte neprimeranú odpoveď, váš lekár môže zvýšiť frekvenciu dávkovania na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.
Deti a dospievajúci vo veku od 6 do 17 rokov s hmotnosťou menej ako 40 kg	Prvá dávka je 40 mg, potom dávka 20 mg o nasledujúce dva týždne. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď, váš lekár môže predpísať prvú dávku 80 mg (dve 40 mg injekcie v jeden deň) a 40 mg o nasledujúce dva týždne.	Ak máte neprimeranú odpoveď, váš lekár môže zvýšiť frekvenciu dávkovania na 20 mg každý týždeň.

	Potom nasleduje zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň.	
--	--	--

Ulcerózna kolitída		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko a ako často používať?	Poznámky
Dospelí	Prvá dávka je 160 mg (ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), ďalej 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) o nasledujúce dva týždne. Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Ak máte neprimeranú odpoveď, váš lekár môže zvýšiť dávkovanie na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Neinfekčná uveitída		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko a ako často používať?	Poznámky
Dospelí	Prvá dávka je 80 mg (ako dve 40 mg injekcie), ďalej 40 mg každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od prvej dávky. Máte pokračovať v podávaní Kromeyi tak dlho, ako vám to lekár povedal.	Kortikosteroidy alebo iné lieky, ktoré ovplyvňujú imunitný systém, sa môžu naďalej podávať počas liečby Kromeyou. Kromeyu je možné podávať aj samostatne.
Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou menej ako 30 kg	20 mg každý druhý týždeň	Lekár môže predpísať úvodnú dávku 40 mg, ktorá sa podá jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky. Kromeya sa odporúča na používanie v kombinácii s metotrexátom.
Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou najmenej 30 kg	40 mg každý druhý týždeň	Lekár môže predpísať úvodnú dávku 80 mg, ktorá sa podá jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky. Kromeya sa odporúča na používanie v kombinácii s metotrexátom.

Spôsob a cesta podávania

Kromeya sa podáva injekčne pod kožu (podkožnou injekciou).

Podrobný návod na podanie injekcie Kromeyi je uvedený v časti 7 „Návod na použitie“.

Ak použijete viac Kromeyi, ako máte

Ak ste si náhodne podali Kromeyu častejšie, ako ste mali, zavolajte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi a povedzte mu, že ste použili viac lieku. Vždy si vezmite so sebou vonkajšiu škatuľku, aj keď je prázdna.

Ak zabudnete použiť Kromeyu

Ak si zabudnete dať injekciu, musíte si podať nasledujúcu dávku Kromeyi čo najskôr, ako si na to spomeniete. Nasledujúcu dávku si potom podajte v ten deň, ako je naplánovaná podľa pôvodnej dávkovacej schémy, ako keby ste nevynechali dávku.

Ak prestanete používať Kromeyu

Rozhodnutie prestať používať Kromeyu prekonzultujte so svojím lekárom. Ak prestanete s liečbou, príznaky sa vám môžu vrátiť.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Väčšina vedľajších účinkov je mierneho až stredného charakteru. Niektoré však môžu byť aj závažné a môžu vyžadovať liečbu. Vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť až do 4 mesiacov alebo aj viac po poslednej injekcii Kromeyi.

Okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak sa u vás vyskytol niektorý z nasledujúcich príznakov alergickej reakcie alebo srdcového zlyhania:

- silná vyrážka, žihľavka
- opuchnutá tvár, ruky, nohy
- problémy s dýchaním, prehĺtaním
- dýchavičnosť pri fyzickej aktivite alebo v ľahu alebo opuch nôh

Povedzte lekárovi čo najskôr, ako je možné, ak sa u vás vyskytol niektorý z nasledujúcich príznakov:

- prejavy a príznaky infekcie, ako je horúčka, pocit choroby, rany, problémy so zubami, pálenie pri močení, pocit slabosti alebo únavy alebo kašeľ
- príznaky nervových problémov ako sú trpnutie, znížená citlivosť, dvojité videnie alebo slabosť v rukách a nohách
- prejavy rakoviny kože ako sú opuch alebo otvorená rana, ktorá sa nehojí
- prejavy a príznaky naznačujúce krvné poruchy, ako sú pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť

Nasledovné vedľajšie účinky sa pozorovali s adalimumabom:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- reakcie v mieste podania injekcie (vrátane bolesti, opuchu, začervenania alebo svrbenia)
- infekcie dýchacej sústavy (vrátane prechladnutia, nádchy, infekcie prínosových dutín, zápalu pľúc)
- bolesť hlavy
- bolesť brucha
- nevoľnosť a vracanie
- vyrážka
- bolesť svalov

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- ťažké infekcie (vrátane otravy krvi a chrípky)
- črevné infekcie (vrátane gastroenteritídy)
- kožné infekcie (vrátane celulitídy a pásového oparu)
- infekcie ucha
- infekcie ústnej dutiny (vrátane infekcie zubov a oparu na perách)
- infekcie reprodukčného systému
- infekcie močového ústrojenstva

- mykotické infekcie
- infekcie kĺbov
- nezhubné nádory
- rakovina kože
- alergické reakcie (vrátane sezónnej alergie)
- dehydratácia (odvodnenie organizmu)
- výkyvy nálady (vrátane depresie)
- úzkosť
- poruchy spánku
- poruchy zmyslového vnímania, ako sú trpnutie, pichanie alebo znížená citlivosť
- migréna
- príznaky stlačenia nervového koreňa (vrátane bolesti krížov a nôh)
- poruchy zraku
- zápal oka
- zápal očného viečka a opuch oka
- vertigo (pocit závratu alebo točenia)
- pocit rýchleho tlkotu srdca
- vysoký krvný tlak
- návaly horúčavy
- krvné podliatiny (nahromadenie krvi mimo krvných ciev)
- kašeľ
- astma
- dýchavičnosť
- krvácanie do tráviaceho traktu
- porucha trávenia (zlé trávenie, plynatosť, pálenie záhy)
- refluxná choroba (ochorenie spojené so spätným tokom kyslého žalúdočného obsahu)
- Sjögrenov syndróm (vrátane suchých očí a úst)
- svrbenie
- svrbivá vyrážka
- tvorba modrín
- zápal kože (napr. ekzém)
- lámanie nechťov na rukách a nohách
- zvýšené potenie
- vypadávanie vlasov
- vznik alebo zhoršenie psoriázy
- svalové kŕče
- krv v moči
- ťažkosti s obličkami
- bolesť na hrudníku
- edém (nahromadenie tekutiny v tele, ktoré spôsobuje opuch postihnutého tkaniva)
- horúčka
- zníženie počtu krvných doštičiek, ktoré zvyšuje riziko krvácania alebo tvorby modrín
- zhoršené hojenie

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- zriedkavé infekcie (zahŕňajúce tuberkulózu a ďalšie infekcie), ktoré sa vyskytujú v prípade zníženej odolnosti proti chorobám
- neurologické infekcie (vrátane vírusovej meningitídy)
- infekcie oka
- bakteriálne infekcie
- diverkultída (zápal a infekcia hrubého čreva)
- rakovina vrátane rakovina lymfatického systému (lymfóm) a melanóm (druh kožného nádoru)
- imunitné poruchy, ktoré môžu postihovať pľúca, kožu a lymfatické uzliny (najčastejšie sa prejavujú ako stav nazývajúc sa sarkoidóza)

- vaskulitída (zápal krvných ciev)
- tremor (trasenie)
- neuropatia (porucha nervov)
- mozgová príhoda
- dvojité videnie
- strata sluchu, hučanie v ušiach
- pocit nepravidelného tlkotu srdca, ako je preskakovanie tepu
- srdcové ťažkosti, ktoré môžu spôsobiť dýchavičnosť alebo opuchy členkov
- infarkt myokardu
- vydutina v stene hlavnej tepny, zápal a krvné zrazeniny v žilách, blokáda krvných ciev
- ochorenia pľúc, spôsobujúce dýchavičnosť (vrátane zápalu)
- pľúcna embólia (upchatie tepny v pľúcach)
- pleurálny výpotok (abnormálne nahromadenie tekutiny v pleurálnej dutine)
- zápal pankreasu, spôsobujúci ťažkú bolesť brucha a chrbta;
- ťažkosti s prehĺtaním
- edém tváre (opuch tváre)
- zápal žlčníka, žlčnikové kamene
- stuhnutie pečene (nahromadenie tuku v bunkách pečene)
- nočné potenie
- jazvy
- abnormálne narušenie svalov
- systémový lupus erythematosus (porucha imunity vrátane zápalu kože, srdca, pľúc, kĺbov a ďalších orgánových systémov)
- prerušovaný spánok
- impotencia
- zápaly

Zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 1000 ľudí)

- leukémia (nádorové ochorenie postihujúce krv a kostnú dreň)
- ťažká alergická reakcia so šokom
- skleróza multiplex
- nervové poruchy (ako sú zápal očného nervu a Guillainov-Barrého syndróm, stav ktorý môže spôsobiť svalovú slabosť, abnormálne pocity, brnenie v rukách a hornej časti tela)
- zastavenie činnosti srdca
- pľúcna fibróza (zjazvenie pľúc)
- perforácia čreva (prederavenie čreva)
- hepatitída (zápal pečene)
- reaktivácia infekcie hepatitídy typu B
- autoimunitná hepatitída (zápal pečene, spôsobený vlastným imunitným systémom tela)
- kožná vaskulitída (zápal krvných ciev v koži)
- Stevensov-Johnsonov syndróm (život ohrozujúca reakcia s príznakmi chrípky a vyrážok s pľuzgiermi)
- edém tváre (opuch tváre) súvisiaci s alergickými reakciami
- multiformný erytém (zápalová kožná vyrážka)
- lupusu podobný syndróm
- angioedém (lokalizovaný opuch kože)
- lichenoidná kožná reakcia (svrbivá červenofialová kožná vyrážka)

Neznáme (frekvenciu nie je možné odhadnúť z dostupných údajov)

- hepatosplenický T-lymfóm (zriedkavá krvná rakovina, ktorá je často smrteľná)
- karcinóm z Merkelových buniek (typ rakoviny kože)
- zlyhanie pečene
- zhoršenie stavu nazývaného dermatomyozitída (prejavuje sa ako kožná vyrážka sprevádzaná svalovou slabosťou)

Niektoré vedľajšie účinky pozorované s adalimumabom sa neprejavujú žiadnymi príznakmi a dajú sa odhaliť len za pomoci krvných testov. Tieto vedľajšie účinky zahŕňajú:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- znížené hodnoty bielych krviniek
- znížené hodnoty červených krviniek
- zvýšené hodnoty tukov v krvi
- zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- zvýšené hodnoty bielych krviniek
- znížené hodnoty krvných doštičiek
- zvýšené hodnoty kyseliny močovej v krvi
- abnormálne hladiny sodíka v krvi
- znížené hodnoty vápnika v krvi
- znížené hodnoty fosfátov v krvi
- zvýšené hladiny cukru v krvi
- zvýšené hladiny laktátdehydrogenázy v krvi
- prítomnosť autoprotilátok v krvi
- nízka hladina draslíka v krvi

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- zvýšené hodnoty bilirubínu (krvný test pečene)

Zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 1000 ľudí)

- znížené hodnoty bielych krviniek, červených krviniek a krvných doštičiek

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Kromeyu

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na etikete/škatuľke po skratke EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke.

Naplnené pero uchovávať vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Alternatívne uchovávanie:

V prípade potreby (napr. ak cestujete) môžete jednorazové naplnené pero Kromeyi uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) po dobu maximálne 14 dní - určite ju chráňte pred svetlom.

Akonáhle naplnené pero vyberiete z chladničky a ponecháte pri izbovej teplote, **musíte ho použiť do 14 dní alebo zlikvidovať**, a to aj vtedy, ak ste ho dali naspäť do chladničky.

Zaznamenajte si dátum, keď ste pero prvýkrát vybrali z chladničky, a dátum, po ktorom sa má zlikvidovať.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Kromeya obsahuje

- Liečivo je adalimumab. Každé naplnené pero obsahuje 40 mg v 0,8 ml roztoku.
- Ďalšie zložky sú dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, manitol, chlorid sodný, monohydrát kyseliny citrónovej, trinátriumcitrát, polysorbát 80, hydroxid sodný a voda na injekcie.

Ako Kromeya vyzerá a obsah balenia

Kromeya 40 mg injekčný roztok (injekcia) v naplnenom pere sa dodáva ako 0,8 ml sterilný, číry, bezfarebný roztok 40 mg adalimumabu.

Kromeya v naplnenom pero obsahuje naplnenú injekčnú striekačku s Kromeyou. Každé balenie obsahuje 2 alebo 6 naplnených pier a 2 alebo 6 alkoholom napustených tampónov.

Kromeya je dostupná ako injekčná liekovka, naplnená injekčná striekačka a ako naplnené pero.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz
Rakúsko

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Taliansko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>.

7. Návod na použitie

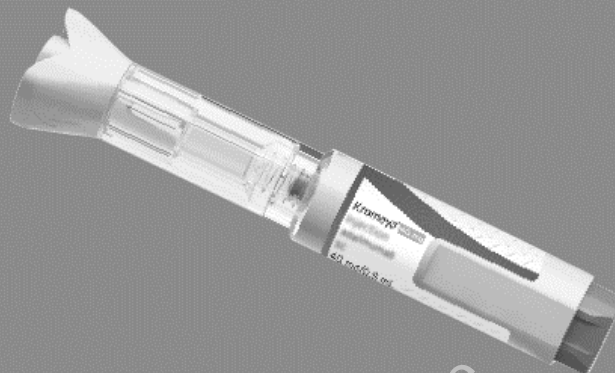
Pred podaním injekcie Kromeyi si prečítajte návod na použitie a uistite sa, že mu rozumiete a postupujete podľa tohto návodu. Poskytovateľ zdravotníckej starostlivosti vám má ukázať ako pripraviť a správne podať Kromeyu v naplnenom pere, predtým ako ho použijete po prvý krát. Obráťte sa na svojho poskytovateľa zdravotníckej starostlivosti, ak máte akékoľvek otázky.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

7. Návod na použitie

Kromeya[®]

Jednorazové naplnené pero
(adalimumab) na
podkožnú injekciu
40mg



Poznámka: obrázky sú len na ilustračné účely

Pred použitím Kromei v naplnenom pere si pozorne prečítajte celý návod na použitie.

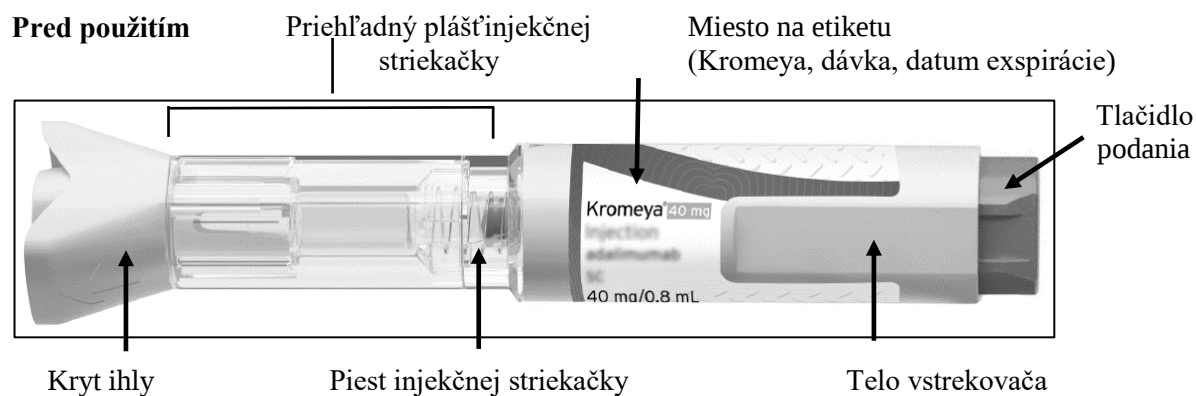
Dôležité informácie

- Kromeu v naplnenom pere použite iba vtedy, ak vás zdravotnícky pracovník zaškolil o tom, ako sa má naplnené pero správne použiť.
- Kromea v naplnenom pere sa dodáva ako jednorazové naplnené pero na podanie plnej dávky adalimumabu.
- Vždy podávajte injekciu takým spôsobom, ako vás zdravotnícky pracovník.
- Deti do 12 rokov si nemôžu sami podať injekciu, injekciu im musí podať zaškolený dospelý.
- Uchovávajte Kromeu v naplnenom pere mimo dosahu detí.
- **Nedávajte** prsty na otváranie bezpečnostného chrániča.
- **Nepoužívajte** Kromeu v naplnenom pere, ak bola zmrazená alebo ponechaná na priamom slnečnom svetle.
- Obráťte sa na svojho zdravotníckeho pracovníka, ak máte akékoľvek otázky alebo obavy.

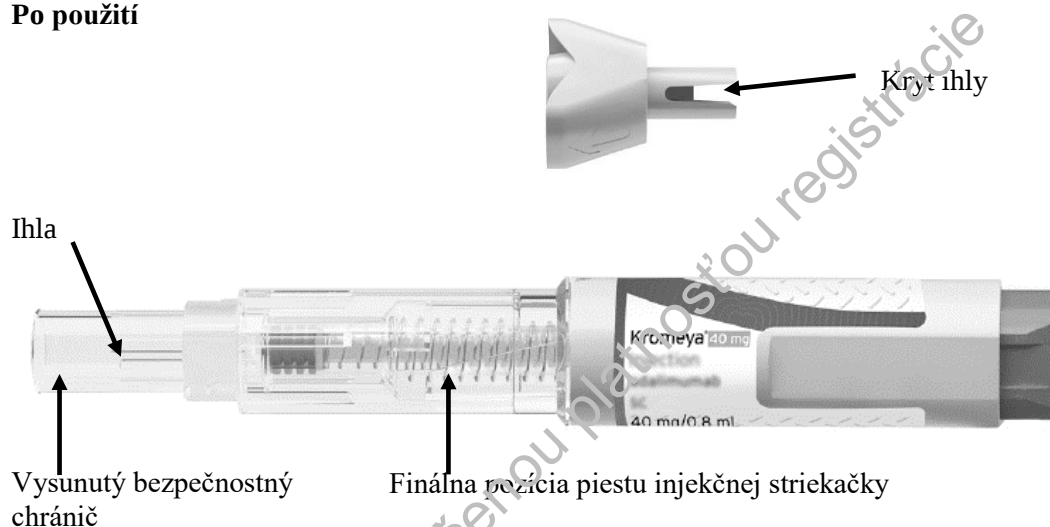
Informácie o uchovávaní

- Uchovávajte naplnené pero v originálnej škatuľke na ochranu pred svetlom.
- Uchovávajte naplnené pero v chladničke pri teplote medzi 2 °C až 8 °C.
- V prípade potreby, napríklad pri cestovaní, sa môže jednorazové naplnené pero uchovávať pri izbovej teplote až do 14 dní.

Oboznámte sa s Kromeyou v naplnenom pere



Po použití



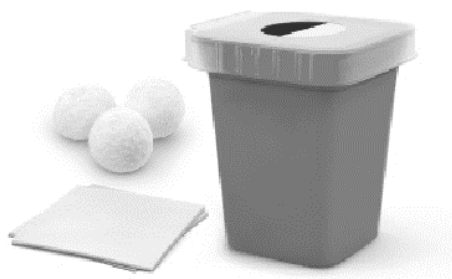
Krok 1 Príprava na podanie injekcie

Každá škatuľka Kromeyi v naplnenom pere obsahuje dve alebo šesť naplnených pier.

1.1 Pripravte si čistý plochý povrch, ako napríklad stôl alebo iná pracovná plocha, na dôkladne osvetlenom mieste.

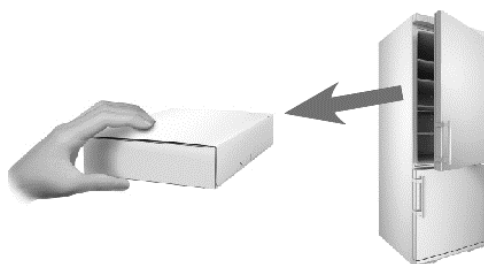
1.2 Taktiež budete potrebovať (obrázok A):

- alkoholom napustený tampón (je súčasťou balenia)
- vatový tampón alebo gázu a
- kontajner na ostrý injekčný odpad.



Obrázok A

1.3 Vyberte škatuľku z chladničky (obrázok B).



Obrázok B

1.4 Skontrolujte dátum expirácie na bočnej strane škatuľky (obrázok C).

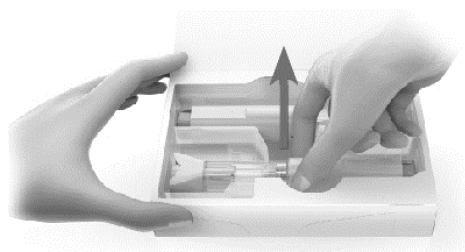


Obrázok C

Upozornenie: Nepoužívajte po uplynutí dátumu expirácie.

1.5 Vyberte naplnené pero z originálnej škatuľky:

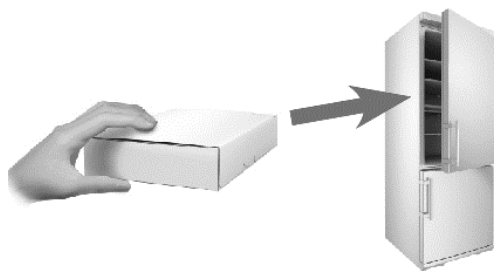
- uchopte ho dvoma prstami v mieste etikety
- ťahom nahor vyberte naplnené pero zo škatuľky (obrázok D).



Obrázok D

Položte ho na čistý plochý povrch.

1.6 Zostávajúce naplnené pero(-á) vložte späť v originálnej škatuľke do chladničky (obrázok E).



Obrázok E

Informácie o tom, ako uchovávať nepoužívané naplnené pero(-á) si pozrite v časti Informácie o uchovávaní.

1.7 Nechajte naplnené pero 30 minút pri izbovej teplote, aby sa liek zohrial (obrázok F).



Obrázok F

Injekčné podanie studeného lieku môže bolieť.

Upozornenie: Nezohrievajte naplnené pero žiadnym iným spôsobom, ako napríklad v mikrovlnnej rúre, horúcej vode alebo na priamom slnečnom svetle.

Upozornenie: Neodstraňujte kryt z ihly až pokiaľ nie ste pripravený na podanie injekcie.

Krok 2 Umytie rúk

2.1 Umyte si ruky mydlom a vodou (obrázok G) a dôkladne si ich osušte.

Upozornenie: Rukavice nenahradia potrebu umyť si ruky.

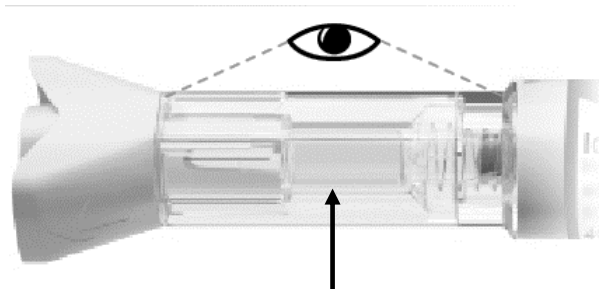


Obrázok G

Krok 3 Kontrola naplneného pera

3.1 Skontrolujte priehľadný plášť injekčnej striekačky, aby ste sa uistili, že:

- roztok je číry, bezfarebný a neobsahuje častice (obrázok).
- sklenená injekčná striekačka nie je prasknutá alebo rozbitá (obrázok H).



Priesvitný plášť injekčnej striekačky

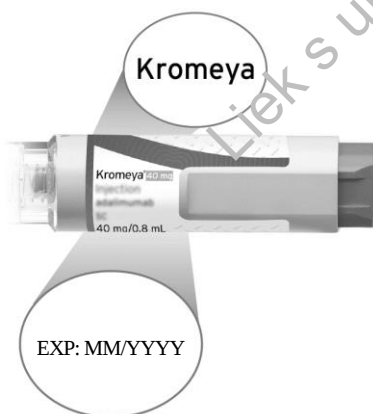
Obrázok H

Upozornenie: Nepoužívajte naplnené pero, ak roztok obsahuje častice alebo je zakalený alebo sfarbený alebo obsahuje vločky alebo vykazuje akékoľvek známky poškodenia.

V takýchto prípadoch ho vyhodte do kontajnera na ostrý injekčný odpad a kontaktujte svojho zdravotníckeho pracovníka alebo lekárnika.

3.2 Skontrolujte etiketu, aby ste sa uistili, že:

- názov na naplnenom pere je Kromeya (obrázok I).
- dátum expirácie uvedený na naplnenom pere ešte neuplynul (obrázok I).



Obrázok I

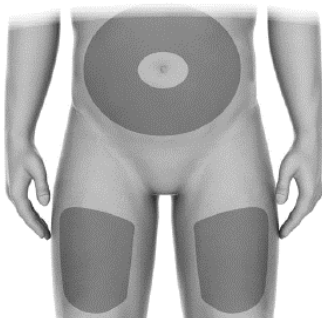
Upozornenie: Nepoužívajte naplnené pero, ak názov na etikete nie je Kromeya a/alebo dátum expirácie na etikete už uplynul.

V takýchto prípadoch vyhodte naplnené pero do kontajnera na ostrý injekčný odpad a kontaktujte svojho zdravotníckeho pracovníka alebo lekárnika.

Krok 4 Výber miesta vpichu

4.1 Vyberte si miesto vpichu (obrázok J) na:

- vrchnej časti stehien.
- bruchu (injekciu podávajúte aspoň 5 centimetrov od pupka).



Obrázok J

4.2 Pre každé podanie si zvolte iné miesto (aspoň 2,5 centimetrov od predchádzajúceho miesta vpichu), aby ste tak znížili začervenanie, podráždenie kože alebo iné kožné problémy.

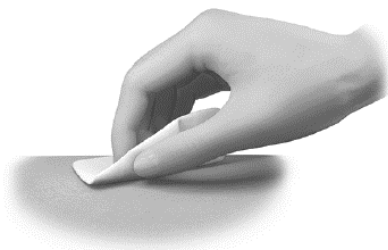
Upozornenie: Nepodávajte injekciu do miesta, ktoré je bolestivé (citlivé), zmodrané, začervenané, zatvrdnuté, zjazvené alebo, kde máte strie.

Upozornenie: Ak máte psoriázu, **nepodávajte** injekciu do žiadnych postihnutých miest (lézií) alebo začervenaných, zatvrdnutých, vyvýšených alebo šupinatých miest.

Krok 5 Očistenie miesta vpichu

5.1 Potrite kožu v mieste vpichu tampónom napusteným alkoholom (obrázok K).

Upozornenie: Keď očistíte miesto vpichu, **nefúkajte** na to miesto ani sa ho **nedotýkajte**.

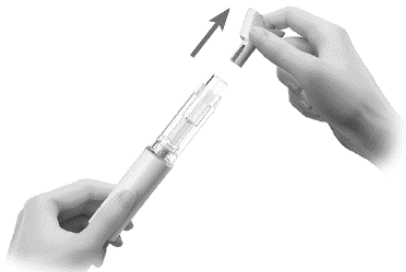


Obrázok K

Krok 6 Podanie injekcie

6.1 Odstráňte kryt z ihly

- Držte naplnené pero smerom nahor a ťahom nahor stiahnite kryt z ihly (obrázok L).



Obrázok L

Na konci ihly môžete vidieť kvapky roztoku.

- Odhodzte kryt ihly.

Upozornenie: Neotáčajte krytom.

Upozornenie: Opätovne **nenasadzujte** kryt na naplnené pero.

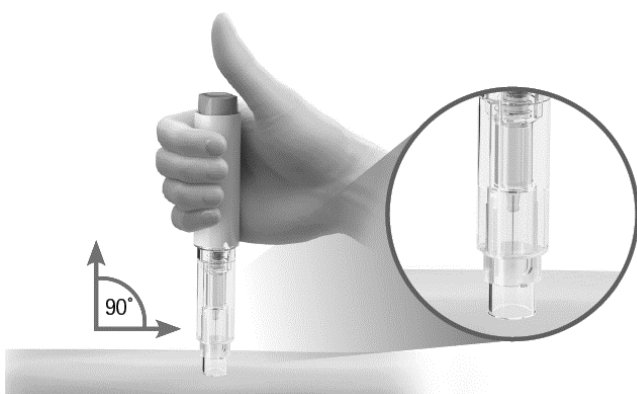
6.2 Poloha naplneného pera

- Držte naplnené pero tak, aby ste videli priehľadný plášť injekčnej časti striekačky.
- Položte svoj palec nad (tak by sa nedotýkal) žlté tlačidlo podania injekcie (obrázok M).



Obrázok M

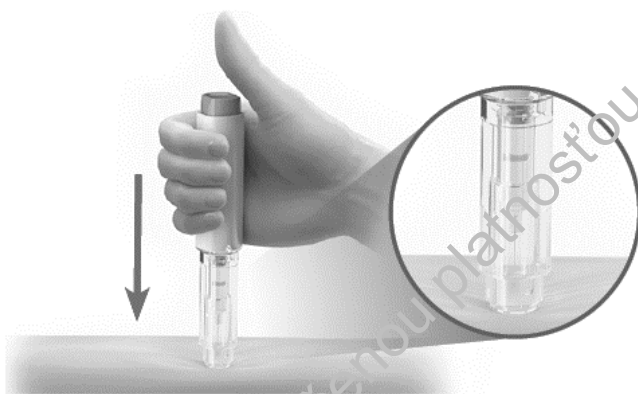
- Položte naplnené pero na kožu pod 90° uhlom (obrázok N).



Obrázok N

Pred injekciou

- Zatlačte a podržte naplnené pero pevne na koži až pokiaľ nie je bezpečnostný chránič úplne zatlačený.
Takto sa odomkne tlačidlo podania injekcie (obrázok O).

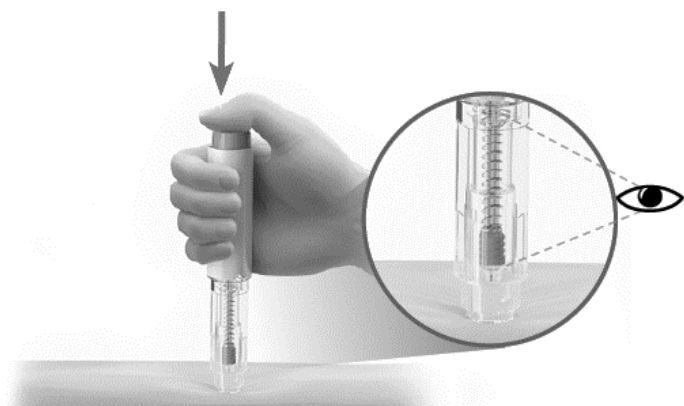


Obrázok O

Pred injekciou

6.3 Podanie injekcie

- Zatlačte tlačidlo podania injekcie (obrázok P).
Budete počuť hlasné kliknutie, čo znamená začiatok podávania injekcie.
- Nadalej pokračujte v pevnom **DRŽANÍ** naplneného pera.
- **SLEDUJTE** piest injekčnej striekačky, aby ste sa uistili, že piest sa zatlačil úplne nadol (obrázok P).



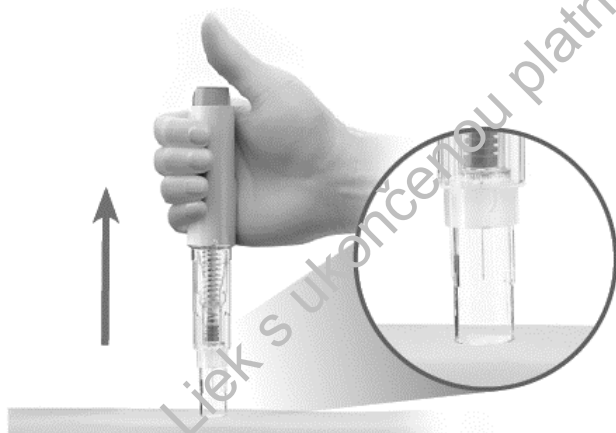
Obrázok P

Po injekcii

Upozornenie: Neodťahujte naplnené pero od kože, pokiaľ sa piest nezatlačí úplne nadol a pokiaľ sa nepodá celý roztok.

- Keď je piest zatlačený úplne nadol a zastavil sa, podržte ho ešte 5 sekúnd.
- Odtiahnite naplnené pero od kože (obrázok Q).

Bezpečnostný chránič sa zasunie nadol a uzamkne sa v danej polohe, aby ste boli chránení pred kontaktom s ihlou (obrázok Q).



Obrázok Q

Upozornenie: Obráťte sa na svojho zdravotníckeho pracovníka alebo na lekárnika, ak máte akýkoľvek problém.

6.4 jemne pritlačte na kožu vatový tampón alebo gázu, ak máte v mieste vpichu krv alebo roztok (obrázok R).



Obrázok R

Krok 7 Likvidácia naplneného pera

7.1 Použité naplnené pero ihneď po použití vyhodíte do kontajnera na ostrý injekčný odpad (obrázok S).



Obrázok S

Upozornenie: Uchovávajte kontajner na ostrý injekčný odpad mimo dosahu detí.

Upozornenie: Nevyhadzujte naplnené pero do svojho domáceho odpadu.

Ak nemáte kontajner na ostrý injekčný odpad, môžete použiť domáci kontajner, ktorý:

- je vyrobený z vysoko odolného plastu,
- je možné uzatvoriť presne padnúcim vrchnákom rezistentným voči prepichnutiu, ktorý zabráni vypadnutiu ostrých ihliel z kontajnera,
- stojí rovno a je stabilný počas používania,
- nepresakuje a
- je náležite označený, že obsahuje nebezpečný odpad.

7.2 Ak už je kontajner na ostrý injekčný odpad skoro naplnený, musíte ho zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami na likvidáciu ostrého injekčného odpadu.

Nerecyklujte použitý kontajner na ostrý injekčný odpad.

Krok 8 Záznam podania injekcie

8.1 Mali by ste si viesť písomný záznam s dátumami a miestami vpichov, čo vám pomôže zapamätať si kedy a kde má byť podaná nasledujúca injekcia (obrázok T).



Obrázok T

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľa

Kromeja 40 mg/0,8 ml injekčný roztok na pediatrické použitie adalimumab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vaše dieťa začne používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Váš lekár vám vydá aj informačnú kartičku pre pacienta, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, ktoré musíte mať na mysli pred tým, ako vaše dieťa začne používať Kromeju a počas liečby Kromejou. Majte túto informačnú kartičku pre pacienta vždy pri sebe vy alebo vaše dieťa počas liečby (alebo liečby vášho dieťaťa) a 4 mesiace po podaní poslednej injekcie Kromeji.
- Ak máte akékoľvek otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Kromeja a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vaše dieťa použije Kromeju
3. Ako používať Kromeju
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Kromeju
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Návod na použitie

1. Čo je Kromeja a na čo sa používa

Kromeja obsahuje liečivo adalimumab, liek ktorý pôsobí na váš imunitný (obranný) systém.

Kromeja je určená na liečbu zápalových ochorení opísaných nižšie:

- polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída
- artritída spojená s entezitídou
- ložisková psoriáza u pediatrických pacientov
- Crohnova choroba u pediatrických pacientov
- uveitída u pediatrických pacientov

Aktívna zložka Kromeji adalimumab je ľudská monoklonálna protilátka. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré sa viažu na špecifický cieľ v tele.

Cieľom adalimumabu je ďalšia bielkovina nazývaná tumor nekrotizujúci faktor (TNF α), ktorý je prítomný vo zvýšených hladinách pri zápalových ochoreniach uvedených vyššie. Tým, že sa Kromeja naviaže na TNF α , blokuje ich aktivitu a znižuje zápalový proces pri týchto ochoreniach.

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída a artritída spojená s entezitídou

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída a artritída spojená s entezitídou sú zápalové ochorenia kĺbov, ktoré sa zvyčajne objavujú už v detstve.

Kromeya sa používa na liečbu polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy a artritídy spojenej s entezitídou. Vaše dieťa môže najprv dostávať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, vaše dieťa dostane Kromeyu na liečbu polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy alebo artritídy spojenej s entezitídou.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

Ložisková psoriáza je kožné ochorenie, ktoré spôsobuje červené, zlupujúce, zrohovatené ložiská na koži pokryté striebřistými šupinami. Ložisková psoriáza môže postihnúť aj nechty, čo spôsobí, že sa drobia, zhrubnú a oddeľujú od nechtového lôžka, čo môže byť bolestivé. Predpokladá sa, že psoriáza je spôsobená problémom s imunitným systémom organizmu, ktorý vedie k zvýšenej tvorbe kožných buniek.

Kromeya sa používa na liečbu ťažkej ložiskovej psoriázy u detí a dospievajúcich vo veku od 4 do 17 rokov, u ktorých lokálna liečba a fotoliečba (liečba ultrafialovým svetlom) neúčinkovali veľmi dobre, alebo nie sú u nich vhodné.

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

Crohnova choroba je zápalové ochorenie čreva.

Kromeya sa používa na liečbu Crohnovej choroby u detí vo veku 6 až 17 rokov. Vaše dieťa môže najprv dostávať iné lieky. Ak tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, vaše dieťa dostane Kromeyu na zmiernenie prejavov a príznakov ochorenia.

Uveitída u pediatrických pacientov

Neinfekčná uveitída je zápalové ochorenie postihujúce niektoré časti oka. Tento zápal vedie k zhoršeniu videnia a/alebo prítomnosti zákalu oka (čierne bodky alebo jemné čiarky, ktoré sa pohybujú v zornom poli). Kromeya pôsobí tak, že tento zápal znižuje.

Kromeya sa používa na liečbu detí vo veku od 2 rokov s chronickou neinfekčnou uveitídou so zápalom postihujúcim prednú časť oka.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vaše dieťa použije Kromeyu

Nepoužívajte Kromeyu:

- ak je vaše dieťa alergické na adalimumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak má vaše dieťa ťažkú infekciu, vrátane tuberkulózy, sepsy (otrava krvi) alebo inej oportúnnej infekcie (zriedkavé infekcie spojené s oslabením imunitného systému). Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak má vaše dieťa príznaky infekcie, napríklad horúčku, rany, pocit únavy, problémy so zubami (pozri „Upozornenia a opatrenia“).
- ak má vaše dieťa stredne ťažké alebo ťažké srdcové zlyhanie. Je dôležité informovať lekára, ak vaše dieťa malo alebo má vážne problémy so srdcom (pozri „Upozornenia a opatrenia“).

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na lekára vášho dieťaťa alebo lekárnik predtým, ako začne používať Kromeyu.

Alergické reakcie

- Ak sa u vášho dieťaťa vyskytnú alergické reakcie s príznakmi ako je zvracanie na hrudníku, dýchavičnosť, závrat, opuch alebo vyrážka, nepodávajte mu ďalšiu injekciu Kromeyi a ihneď kontaktujte lekára, pretože tieto reakcie môžu byť, v zriedkavých prípadoch, život ohrozujúce.

Infekcie

- Ak má vaše dieťa nejakú infekciu, vrátane dlhotrvajúcej infekcie alebo lokalizovanej infekcie (napríklad vred na nohe), poraďte sa s lekárom predtým, ako začne používať Kromeyu. Ak si nie ste istý, kontaktujte lekára.
- V priebehu liečby Kromeyou môže vaše dieťa ľahšie dostať infekcie. Toto riziko sa môže zvýšiť, ak má vaše dieťa zníženú funkciu pľúc. Tieto infekcie môžu byť ťažké a môžu zahŕňať tuberkulózu, infekcie spôsobené vírusmi, hubami, parazitmi alebo baktériami alebo inými zriedkavými infekčnými organizmami a sepsu (otravu krvi). V zriedkavých prípadoch môžu byť tieto infekcie život ohrozujúce. Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak sa u vášho dieťaťa vyskytnú príznaky, ako je horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami. Lekár vášho dieťaťa môže odporučiť dočasné prerušenie liečby Kromeyou.

Tuberkulóza (TBC)

- Pretože sa u pacientov liečených adalimumabom vyskytli prípady tuberkulózy, lekár vaše dieťa vyšetří pred začiatkom liečby Kromeyou na prejavy a príznaky tuberkulózy. Vyšetrenie bude obsahovať dôkladné lekárske posúdenie vrátane anamnézy (chorobopisu) vášho dieťaťa a príslušných skríningových testov (napr. röntgen hrudníka a tuberkulínový test). Vykonanie a výsledky týchto vyšetrení sa zaznačia do informačnej karičky pre pacienta vášho dieťaťa. Je veľmi dôležité, aby ste povedali lekárovi, ak vaše dieťa v minulosti prekonalo tuberkulózu alebo bolo v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu. Tuberkulóza sa môže vyvinúť v priebehu liečby, aj keď vaše dieťa dostalo preventívnu liečbu tuberkulózy. Ak sa u vášho dieťaťa objavia počas liečby alebo po jej ukončení príznaky tuberkulózy (pretrvávajúci kašeľ, úbytok hmotnosti, ochabnutosť, mierna horúčka) alebo inej infekcie, ihneď to oznámte lekárovi.

Cestovné/opakované infekcie

- Informujte lekára, ak vaše dieťa bývalo alebo cestovalo do oblastí s veľmi častým výskytom plesňových infekcií ako sú histoplazmóza, kokcidiodomykóza alebo blastomykóza.
- Informujte lekára, ak sa u vášho dieťaťa v minulosti vyskytli opakované infekcie alebo iné stavy, ktoré zvyšujú riziko infekcií.

Vírusová hepatitída typu B (žltáčka)

- Informujte lekára, ak je vaše dieťa nosičom vírusu hepatitídy B (HBV), ak má aktívnu HBV infekciu alebo ak si myslíte, že mohlo dostať HBV. Lekár vášho dieťaťa má vaše dieťa vyšetriť na prítomnosť HBV. Adalimumab môže spôsobiť reaktiváciu HBV u ľudí, ktorí sú nosičmi tohto vírusu. V niektorých zriedkavých prípadoch, najmä ak vaše dieťa užíva iné lieky, ktoré potláčajú imunitný systém, môže byť reaktivácia HBV infekcie život ohrozujúca.

Príznaky infekcií

- Je dôležité, aby ste povedali lekárovi, ak má vaše dieťa príznaky infekcií, ako sú horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami.

Chirurgický alebo stomatologický zákrok

- Ak sa má vaše dieťa podrobiť chirurgickému alebo stomatologickému zákroku, informujte lekára, že používa Kromeyu. Lekár vášho dieťaťa môže odporučiť dočasné prerušenie liečby Kromeyou.

Demyelinizačné ochorenie

- Ak vaše dieťa má alebo ak sa u neho vyvinie demyelinizačné ochorenie (ochorenie postihujúce izolačnú vrstvu okolo nervov, ako je skleróza multiplex), lekár rozhodne, či má dostať alebo naďalej dostávať Kromeyu. Ak sa u vášho dieťaťa vyskytnú príznaky ako zmena videnia, slabosť v rukách alebo nohách alebo znížená citlivosť alebo pálenie akejkoľvek časti tela, ihneď to povedzte lekárovi.

Očkovanie

- Určité vakcíny obsahujú živé ale oslabené formy choroboplodných baktérií alebo vírusov a nemajú sa podávať počas liečby Kromeyou v prípade, že vyvolajú infekcie. Overte si túto možnosť s lekárom predtým, ako vaše dieťa dostane ktorúkoľvek vakcínu. Odporúča sa, aby sa, pokiaľ sa dá, aktualizovali všetky imunizácie detí v súlade so súčasnými smernicami pre imunizáciu ešte pred začatím liečby Kromeyou. Ak ste bola počas tehotenstva liečená Kromeyou, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku takejto infekcie až približne do piateho mesiaca od poslednej dávky, ktorú ste dostali počas tehotenstva. Je dôležité, aby ste povedali lekárovi vášho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, že ste počas tehotenstva používali Kromeyu, aby sa rozhodli, kedy má vaše dieťa dostať jednotlivé vakcíny.

Srdcové zlyhanie

- Je dôležité, aby ste lekára informovali, ak vaše dieťa malo alebo má vážne problémy so srdcom. Ak má vaše dieťa mierne srdcové zlyhanie a je liečené Kromeyou, musí lekár starostlivo sledovať stav jeho srdcového zlyhania. Ak sa u vášho dieťaťa vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce príznaky srdcového zlyhania (napr. dýchavičnosť alebo opuch nôh), musíte sa ihneď spojiť s lekárom. Lekár vášho dieťaťa rozhodne, či môže vaše dieťa dostávať Kromeyu.

Horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť

- Telo niektorých pacientov môže strátiť schopnosť tvoriť dostatočný počet krvných buniek, ktoré bojujú s infekciami alebo pomáhajú zastaviť krvácanie. Ak vaše dieťa dostane horúčku, ktorá pretrváva, tvoria sa mu modriny alebo veľmi ľahko krváca alebo je veľmi bledé, informujte ihneď lekára. Lekár vášho dieťaťa môže rozhodnúť o ukončení liečby.

Rakovina

- Pri používaní adalimumabu alebo iných TNF blokátorov sa u detských a dospelých pacientov veľmi zriedkavo vyskytli prípady určitých typov rakoviny. Ľudia so závažnejšou reumatoidnou artritídou, ktorí majú chorobu počas dlhého obdobia, môžu mať vyššie ako priemerné riziko, že dostanú lymfóm (rakovina, ktorá postihuje lymfatický systém) a leukémiu (rakovina, ktorá postihuje krv a kostnú dreň). Ak vaše dieťa používa Kromeyu, môže sa u neho zvýšiť riziko výskytu lymfómu, leukémie alebo iných nádorov. U pacientov, používajúcich adalimumab, boli zaznamenané zriedkavé prípady špecifických a ťažkých typov lymfómu. Niektorí z týchto pacientov boli liečení aj liekmi azatioprinom alebo merkaptopurínom. Informujte lekára v prípade, že vaše dieťa používa spolu s Kromeyou azatioprin alebo merkaptopurín.
- Okrem toho sa u pacientov používajúcich adalimumab zaznamenali prípady nemelanómnej rakoviny kože. Ak sa počas liečby alebo po liečbe objavia nové kožné lézie alebo ak existujúce lézie zmenia svoj vzhľad, informujte lekára.
- U pacientov so špecifickým typom pľúcnej choroby nazývanej chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) sa pri liečbe iným TNFα blokátorom hlásili prípady rakoviny, inej ako lymfóm. Ak má vaše dieťa CHOCHP alebo ak veľa fajčí, poraďte sa s lekárom o tom, či je pre neho vhodná liečba TNFα blokátorom.

- V zriedkavých prípadoch môže liečba Kromeyou viesť k vzniku lupusu podobnému syndrómu. Kontaktujte lekára, ak sa vyskytnú príznaky, ako je pretrvávajúca nevysvetliteľná vyrážka, horúčka, bolesť kĺbov alebo únava.

Iné lieky a Kromeya

Ak vaše dieťa užíva alebo v poslednom čase užívalo, resp. bude užívať ďalšie lieky, povedzte to lekárovi svojho dieťaťa alebo lekárnikovi.

Kromeya sa môže podávať spolu s metotrexátom alebo s určitými chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi (sulfasalazín, hydroxychlorochín, leflunomid a injekčné lieky obsahujúce zlato), kortikosteroidmi alebo liekmi proti bolesti, vrátane nesteroidových protizápalových liekov (NSAIDs).

Vaše dieťa nemá používať Kromeyu s liekmi, ktoré ako liečivo obsahujú anakinru alebo abatacept pre zvýšené riziko ťažkej infekcie. Kombinácia adalimumabu ako aj iných TNF-antagonistov a anakinry alebo abataceptu sa neodporúča z dôvodu možného zvýšeného rizika infekcií, vrátane ťažkých infekcií a iných farmakologických infekcií. Ak máte otázky, opýtajte sa lekára.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak si myslíte, že vaša dcéra môže byť tehotná alebo, ak plánuje otehotnieť, poraďte sa s vaším lekárom alebo lekárnikom predtým, ako použijú tento liek.

Odporúča sa, aby vaša dcéra počas používania Kromeyi a aspoň 5 mesiacov po poslednej injekcii Kromeyi zabránila otehotneniu a musí používať primeranú antikoncepciu. Ak vaša dcéra otehotnie, kontaktujte vášho detského lekára.

Kromeya sa má používať počas tehotenstva, iba ak je to potrebné.

Podľa štúdie zameranej na tehotenstvo sa nepreukázalo vyššie riziko vrodených chýb, keď matka dostávala adalimumab počas tehotenstva, v porovnaní s matkami s rovnakým ochorením, ktoré nedostávali adalimumab.

Kromeya sa môže používať počas dojčenia.

Ak vaša dcéra dostávala Kromeyu počas tehotenstva, jej dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku infekcie. Je dôležité informovať lekára jej dieťaťa a ďalších zdravotníckych pracovníkov, že vaša dcéra počas tehotenstva používala Kromeyu ešte predtým, ako dieťa dostane akúkoľvek vakcínu (pre ďalšie informácie pozri časť o očkovaní).

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Kromeya môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá, bicyklovať alebo obsluhovať stroje. Po podaní Kromeyi sa môže vyskytnúť pocit točenia hlavy a poruchy zraku.

Kromeya obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej 0,8 ml dávke, t. j. prakticky neobsahuje sodík.

3. Ako používať Kromeju

Vždy používajte tento liek presne podľa pokynov lekára vášho dieťaťa alebo lekárnik. Ak si nie ste istý ktoroukoľvek inštrukciou alebo ak máte nejaké otázky, overte si to u lekára vášho dieťaťa alebo lekárnik. Lekár môže predpísať inú silu Kromeji, ak vaše dieťa potrebuje inú dávku.

Kromeja sa podáva injekčne pod kožu (podkožné použitie). 40 mg v naplnenej injekčnej striekačke alebo 40 mg v naplnenom pere sú tiež dostupné na použitie.

Odporúčané dávky pre Kromeju pre všetky schválené použitia sú uvedené v nasledujúcej tabuľke.

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko a ako často používať?	Poznámky
Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 2 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac	40 mg každý druhý týždeň	Neaplikovateľné
Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou od 10 kg do menej ako 30 kg	20 mg každý druhý týždeň	Neaplikovateľné

Artritída spojená s entezitídou		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko a ako často používať?	Poznámky
Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 6 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac	40 mg každý druhý týždeň	Neaplikovateľné
Deti a dospievajúci vo veku od 6 rokov s hmotnosťou od 15 kg do menej ako 30 kg	20 mg každý druhý týždeň	Neaplikovateľné

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko a ako často používať?	Poznámky
Deti a dospievajúci vo veku od 4 do 17 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac	Prvá dávka 40 mg, potom 40 mg o jeden týždeň. Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Neaplikovateľné
Deti a dospievajúci vo veku od 4 do 17 rokov s hmotnosťou od 15 kg do menej ako 30 kg	Prvá dávka 20 mg, potom 20 mg o jeden týždeň. Potom nasleduje zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň.	Neaplikovateľné

Crohnova choroba u pediatrických pacientov		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko a ako často používať?	Poznámky
Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 6 rokov s hmotnosťou 40 kg alebo viac	Prvá dávka 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v ten istý deň), potom 40 mg o nasledujúce dva týždne. Ak sa vyžaduje rýchlejšia odpoveď, lekár vášho dieťaťa môže predpísať úvodnú dávku 160 mg (ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako	Ak je odpoveď neprimeraná, lekár vášho dieťaťa môže zvýšiť frekvenciu dávkovania na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

	dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní) a 80 mg (dve 40 mg injekcie v jeden deň) o nasledujúce dva týždne. Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	
Deti a dospievajúci vo veku od 6 do 17 rokov s hmotnosťou menej ako 40 kg	Prvá dávka je 40 mg, potom dávka 20 mg o nasledujúce dva týždne. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď, lekár vášho dieťaťa môže predpísať prvú dávku 80 mg (dve 40 mg injekcie v jeden deň) a 40 mg o nasledujúce dva týždne. Potom nasleduje zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň.	Ak je odpoveď neprimeraná, lekár vášho dieťaťa môže zvýšiť frekvenciu dávkovania na 20 mg každý týždeň.

Uveďte u pediatrických pacientov		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko a ako často používať?	Poznámky
Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou menej ako 30 kg	20 mg každý druhý týždeň	Lekár vášho dieťaťa môže predpísať úvodnú dávku 40 mg, ktorá sa podá jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky. Krome sa odporúča na používanie v kombinácii s metotrexátom.
Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou najmenej 30 kg	40 mg každý druhý týždeň	Lekár vášho dieťaťa môže predpísať úvodnú dávku 80 mg, ktorá sa podá jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky. Krome sa odporúča na používanie v kombinácii s metotrexátom.

Spôsob a cesta podávania

Krome sa podáva injekčne pod kožu (podkožnou injekciou).

Podrobný návod na podanie injekcie Krome je uvedený v časti 7 „Návod na použitie“.

Ak použijete viac Krome, ako máte

Ak ste náhodne podali väčšie množstvo Krome alebo ak ste podali Krome častejšie, ako povedal váš lekár, zavolajte vášmu lekárovi a povedzte mu, že vaše dieťa dostalo viac lieku. Vždy si vezmite so sebou vonkajšiu škatuľku alebo injekčnú liekovku lieku, aj keď je prázdna.

Ak použijete menej Kromeyi, ako máte

Ak ste náhodne podali menšie množstvo Kromeyi alebo ak ste podali Kromeyu menej často, ako vám povedal lekár vášho dieťaťa alebo lekárnik, zavolajte lekárovi vášho dieťaťa alebo lekárnikovi a povedzte mu, že vaše dieťa dostalo menej lieku. Vždy vezmite so sebou vonkajšiu škatuľku alebo injekčnú liekovku lieku, aj keď je prázdna.

Ak zabudnete použiť Kromeyu

Ak zabudnete vášmu dieťaťu podať injekciu, musíte mu podať nasledujúcu dávku Kromeyi čo najskôr, ako si na to spomeniete. Nasledujúcu dávku potom vášmu dieťaťu podajte v ten deň, ako je naplánovaná podľa pôvodnej dávkovacej schémy, ako keby ste nevynechali dávku.

Ak vaše dieťa prestane používať Kromeyu

Rozhodnutie prestať používať Kromeyu prekonzultujte s lekárom vášho dieťaťa. Po ukončení liečby sa môžu vášmu dieťaťu príznaky vrátiť.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Väčšina vedľajších účinkov je mierneho až stredného charakteru. Niektoré však môžu byť aj závažné a môžu vyžadovať liečbu. Vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť až do 4 mesiacov alebo aj dlhšie po poslednej injekcii Kromeyi.

Okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak sa u vášho dieťaťa vyskytol niektorý z nasledujúcich príznakov alergickej reakcie alebo srdcového zlyhania:

- silná vyrážka, žihľavka
- opuchnutá tvár, ruky, nohy
- problémy s dýchaním, prehĺtaním
- dýchavičnosť pri fyzickej aktivite alebo v ľahu alebo opuch nôh

Povedzte lekárovi čo najskôr, ako je možné, ak sa u vášho dieťaťa vyskytol niektorý z nasledujúcich príznakov:

- prejavy a príznaky infekcie, ako je horúčka, pocit choroby, rany, problémy so zubami, pálenie pri močení, pocit slabosti alebo únavy alebo kašeľ
- príznaky nervových problémov ako sú trpnutie, znížená citlivosť, dvojité videnie alebo slabosť v rukách a nohách
- prejavy rakoviny kože ako sú opuch alebo otvorená rana, ktorá sa nehojí
- prejavy a príznaky naznačujúce krvné poruchy, ako sú pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť

Nasledovné vedľajšie účinky sa pozorovali s adalimumabom:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- reakcie v mieste podania injekcie (vrátane bolesti, opuchu, začervenania alebo svrbenia)
- infekcie dýchacej sústavy (vrátane prechladnutia, nádchy, infekcie prínosových dutín, zápalu pľúc)
- bolesť hlavy
- bolesť brucha
- nevoľnosť a vracanie
- vyrážka
- bolesť svalov

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- ťažké infekcie (vrátane otravy krvi a chrípky)
- črevné infekcie (vrátane gastroenteritídy)
- kožné infekcie (vrátane celulitídy a pásového oparu)
- infekcie ucha
- infekcie ústnej dutiny (vrátane infekcie zubov a oparu na perách)
- infekcie reprodukčného systému
- infekcie močového ústrojenstva
- mykotické infekcie
- infekcie kĺbov
- nezhubné nádory
- rakovina kože
- alergické reakcie (vrátane sezónnej alergie)
- dehydratácia (odvodnenie organizmu)
- výkyvy nálady (vrátane depresie)
- úzkosť
- poruchy spánku
- poruchy zmyslového vnímania, ako sú trpnutie, pichanie alebo znížená citlivosť
- migréna
- príznaky stlačenia nervového koreňa (vrátane bolesti krížov a nôh)
- poruchy zraku
- zápal oka
- zápal očného viečka a opuch oka
- vertigo (pocit závratu alebo točenia)
- pocit rýchleho tlkotu srdca
- vysoký krvný tlak
- návaly horúčavy
- krvné podliatiny (nahromadenie krvi mimo krvných ciev)
- kašeľ
- astma
- dýchavičnosť
- krvácanie do tráviaceho traktu
- porucha trávenia (zlé trávenie, plynatosť, pálenie záhy)
- refluxná choroba (ochorenie spojené so spätným tokom kyslého žalúdočného obsahu)
- Sjögrenov syndróm (vrátane suchých očí a úst)
- svrbenie
- svrbivá vyrážka
- tvorba modrín
- zápal kože (napr. ekzém)
- lámanie nechťov na rukách a nohách
- zvýšené potenie
- vypadávanie vlasov
- vznik alebo zhoršenie psoriázy
- svalové kŕče
- krv v moči
- ťažkosti s obličkami
- bolesť na hrudníku
- edém (nahromadenie tekutiny v tele, ktoré spôsobuje opuch postihnutého tkaniva)
- horúčka
- zníženie počtu krvných doštičiek, ktoré zvyšuje riziko krvácania alebo tvorby modrín
- zhoršené hojenie

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- zriedkavé infekcie (zahŕňajúce tuberkulózu a ďalšie infekcie), ktoré sa vyskytujú v prípade zníženej odolnosti proti chorobám
- neurologické infekcie (vrátane vírusovej meningitídy)
- infekcie oka
- bakteriálne infekcie
- diverkultída (zápal a infekcia hrubého čreva)
- rakovina vrátane rakovina lymfatického systému (lymfóm) a melanóm (druh kožného nádoru)
- imunitné poruchy, ktoré môžu postihovať pľúca, kožu a lymfatické uzliny (najčastejšie sa prejavujú ako stav nazývaný sa sarkoidóza)
- vaskulitída (zápal krvných ciev)
- tremor (trasenie)
- neuropatia (porucha nervov)
- mozgová príhoda
- dvojité videnie
- strata sluchu, hučanie v ušiach
- pocit nepravidelného tlkotu srdca, ako je preskakovanie tepu
- srdcové ťažkosti, ktoré môžu spôsobiť dýchavičnosť alebo opuchy členkov
- infarkt myokardu
- vydutina v stene hlavnej tepny, zápal a krvné zrazeniny v žilách, blokáda krvných ciev
- ochorenia pľúc, spôsobujúce dýchavičnosť (vrátane zápalu)
- pľúcna embólia (upchatie tepny v pľúcach)
- pleurálny výpotok (abnormálne nahromadenie tekutiny v pleurálnej dutine)
- zápal pankreasu, spôsobujúci ťažkú bolesť brucha a chrbta
- ťažkosti s prehĺtaním
- edém tváre (opuch tváre)
- zápal žlčníka, žlčnikové kamene
- stukovanie pečene (nahromadenie tuku v bunkách pečene)
- nočné potenie
- jazvy
- abnormálne narušenie svalov
- systémový lupus erythematosus (porucha imunity vrátane zápalu kože, srdca, pľúc, kĺbov a ďalších orgánových systémov)
- prerušovaný spánok
- impotencia
- zápaly

Zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 1000 ľudí)

- leukémia (nádorové ochorenie postihujúce krv a kostnú dreň)
- ťažká alergická reakcia so šokom
- skleróza multiplex
- nervové poruchy (ako sú zápal očného nervu a Guillainov-Barrého syndróm, stav ktorý môže spôsobiť svalovú slabosť, abnormálne pocity, brnenie v rukách a hornej časti tela)
- zastavenie činnosti srdca
- pľúcna fibróza (zjazvenie pľúc)
- perforácia čreva (prederavenie čreva)
- hepatitída (zápal pečene)
- reaktivácia infekcie hepatitídy typu B
- autoimunitná hepatitída (zápal pečene, spôsobený vlastným imunitným systémom tela)
- kožná vaskulitída (zápal krvných ciev v koži)
- Stevensov-Johnsonov syndróm (život ohrozujúca reakcia s príznakmi chrípky a vyrážok s pľuzgiermi)
- edém tváre (opuch tváre) súvisiaci s alergickými reakciami
- multiformný erytém (zápalová kožná vyrážka)

- lupusu podobný syndróm
- angioedém (lokalizovaný opuch kože)
- lichenoidná kožná reakcia (svrbivá červenofialová kožná vyrážka)

Neznáme (frekvenciu nie je možné odhadnúť z dostupných údajov)

- hepatosplenický T-lymfóm (zriedkavá krvná rakovina, ktorá je často smrteľná)
- karcinóm z Merkelových buniek (typ rakoviny kože)
- zlyhanie pečene
- zhoršenie stavu nazývaného dermatomyozitída (prejavuje sa ako kožná vyrážka sprevádzaná svalovou slabosťou)

Niektoré vedľajšie účinky pozorované s adalimumabom sa neprejavujú žiadnymi príznakmi a dajú sa odhaliť len za pomoci krvných testov. Tieto vedľajšie účinky zahŕňajú:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- znížené hodnoty bielych krviniek
- znížené hodnoty červených krviniek
- zvýšené hodnoty tukov v krvi
- zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- zvýšené hodnoty bielych krviniek
- znížené hodnoty krvných doštičiek
- zvýšené hodnoty kyseliny močovej v krvi
- abnormálne hladiny sodíka v krvi
- znížené hodnoty vápnika v krvi
- znížené hodnoty fosfátov v krvi
- zvýšené hladiny cukru v krvi
- zvýšené hladiny laktátdehydrogenázy v krvi
- prítomnosť autoprotílátok v krvi
- nízka hladina draslíka v krvi

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- zvýšené hodnoty bilirubínu (krvný test pečene)

Zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 1000 ľudí)

- znížené hodnoty bielych krviniek, červených krviniek a krvných doštičiek

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Kromeyu

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na etikete/škatuľke po skratke EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchováajte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchováajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Alternatívne uchovávanie:

V prípade potreby (napr. ak cestujete) môžete Kromeyu uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) po dobu maximálne 14 dní - určite ju chráňte pred svetlom.

Akonáhle injekčnú liekovku vyberiete z chladničky a ponecháte pri izbovej teplote, **musíte ju použiť do 14 dní alebo zlikvidovať**, a to aj vtedy, ak ste ju dali naspäť do chladničky.

Zaznamenajte si dátum, keď ste injekčnú liekovku prvýkrát vybrali z chladničky, a dátum, po ktorom sa má zlikvidovať.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Kromeya obsahuje

- Liečivo je adalimumab. Každá injekčná liekovka obsahuje 40 mg adalimumabu v 0,8 ml roztoku.
- Ďalšie zložky sú dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, manitol, chlorid sodný, monohydrát kyseliny citrónovej, trinátriumcitrát, polysorbát 80, hydroxid sodný a voda na injekcie.

Ako Kromeya vyzerá a obsah balenia

Kromeya 40 mg/0,8 ml injekčný roztok (injekcia) na pediatrické použitie sa dodáva ako 0,8 ml sterilný, číry, bezfarebný roztok 40 mg adalimumabu.

Kromeya 40 mg/0,8 ml injekčný roztok (injekcia) na pediatrické použitie sa dodáva v injekčnej liekovke. Každé balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku (0,8 ml sterilný roztok), 1 sterilnú injekčnú striekačku, 1 sterilnú ihlu, 1 adaptér na injekčnú liekovku a 2 alkoholom napustené tampóny.

Kromeya je dostupná ako injekčná liekovka, naplnená injekčná striekačka a ako naplnené pero.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz
Rakúsko

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Taliansko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>.

7. Návod na použitie

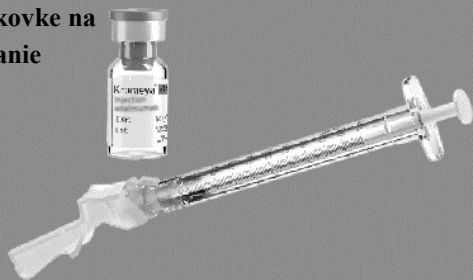
Pred podaním injekcie Kromeyi si prečítajte návod na použitie a uistite sa, že mu rozumiete a postupujte podľa tohto návodu. Poskytovateľ zdravotníckej starostlivosti vám má ukázať ako pripraviť a správne podať Kromeyu pomocou sady s injekčnou liekovkou, predtým ako ju použijete po prvý krát. Obráťte sa na svojho poskytovateľa zdravotníckej starostlivosti, ak máte akékoľvek otázky.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

7. Návod na použitie

Kromeya[®] sada s injekčnou liekovkou

Jednorazové komponenty a liek (adalimumab)
v injekčnej liekovke na
podkožné podanie
40 mg/0,8 ml



Poznámka: obrázky sú len na ilustračné účely.

Pred použitím Kromeyi sady s injekčnou liekovkou si pozorne prečítajte celý návod na použitie.

Dôležité informácie

- Kromeyu sadu s injekčnou liekovkou použite iba vtedy, ak vás zdravotnícky personál zaškolil, ako sa má sada správne použiť.
- Kromeya sada s injekčnou liekovkou je iba na jednorazové použitie.
- Deti si sami nesmú podávať injekciu, injekciu im musí podať zaškolený dospelý.
- Uchovávajte všetky komponenty Kromeyi sady s injekčnou liekovkou a kontajner na ostrý injekčný odpad mimo dohľadu a dosahu detí.
- **Netraste** injekčnou striekačkou alebo injekčnou liekovkou. Trasením sa môžu poškodiť.
- Obráťte sa na svojho zdravotníckeho pracovníka alebo na lekárnik, ak máte otázky alebo potrebujete poradiť.

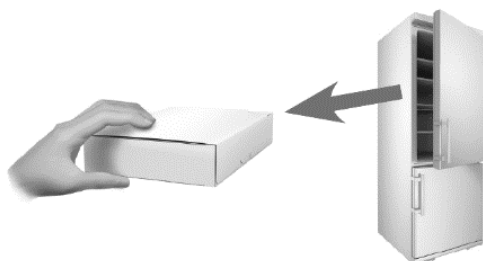
Informácie o uchovávaní

- Uchovávajte Kromeyu sadu s injekčnou liekovkou vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.
- Uchovávajte Kromeyu sadu s injekčnou liekovkou v chladničke medzi 2 °C to 8 °C.
- V prípade potreby, napríklad pri cestovaní, sa môže Kromeya sada s injekčnou liekovkou uchovávať pri izbovej teplote až do 14 dní.

Krok 1

Zhromaždenie komponentov a kontrola poškodení

1.1 Vyberte Kromeju sadu s injekčnou liekovkou z chladničky.



1.2 Nechajte sadu pri izbovej teplote aspoň 30 minút, aby sa liek zohrial. Injekčné podanie studeného lieku môže bolieť.



Upozornenie: **Nezohrievajte** sadu žiadnym iným spôsobom, ako napríklad v mikrovlnnej rúre, horúcej vode alebo na priamom slnečnom svetle.

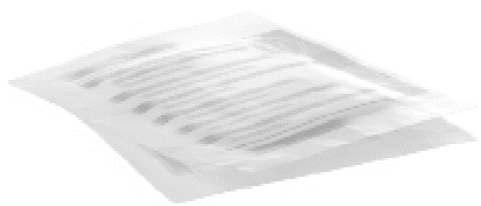
1.3 Otvorte sadu a vyberte všetky komponenty a položte ich na čistý, suchý, plochý povrch. Skontrolujte položky, aby ste sa uistili, že balenia a obsah sú nepoškodené.



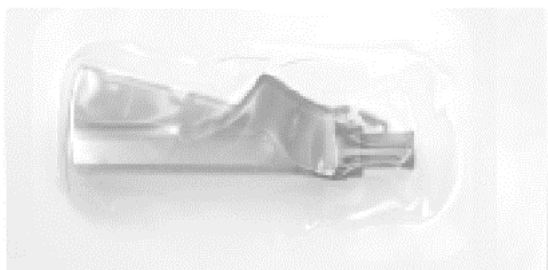
Injekčná
liekovka



Adaptér na injekčnú liekovku



Alkoholom napustené tampóny



Ihla



Injekčná striekačka

Upozornenie: Nepoužívajte, ak sú poškodené.

1.4 Taktiež budete potrebovať nasledujúce položky, ktoré nie sú súčasťou balenia:

- čistý vatový tampón alebo gázu a
- kontajner na ostrý injekčný odpad (pozri časť 7.2).

Otvorte kontajner, aby ste ho mali pripravený na použitie



1.5 Skontrolujte si svoje záznamy s dátumami a miestami vpichov, aby ste určili miesto nasledujúceho podania.



Krok 2

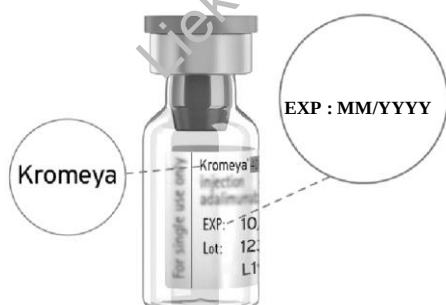
Príprava injekčnej liekovky

2.1 Umyte si ruky mydlom a vodou a dobre si ich osušte.



Upozornenie: Rukavice nenahradia potrebu umyť si ruky.

2.2 Skontrolujte etiketu na injekčnej liekovke Kromei a dátum expirácie.



Upozornenie: Nepoužívajte injekčnú liekovku, ak:

- názov na injekčnej liekovke nie je Kromei.
- dátum expirácie na injekčnej liekovke už uplynul.

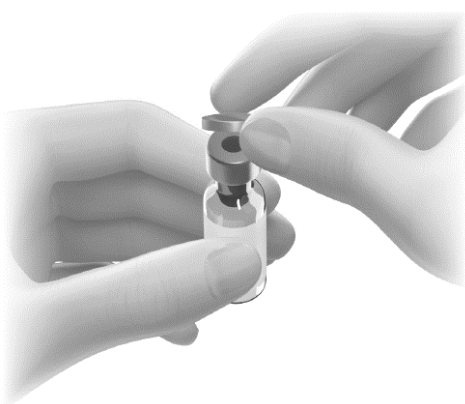
2.3 Skontrolujte roztok, aby ste sa uistili, že:

Roztok je číry, bezfarebný a bez častíc.

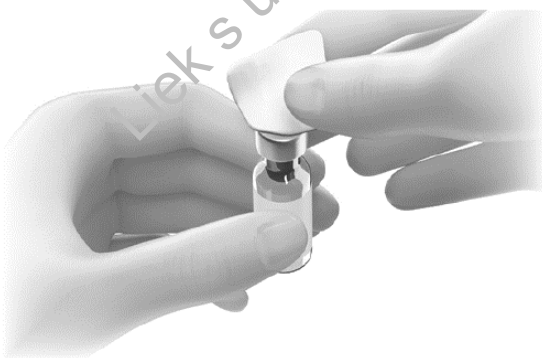


Upozornenie: Nepoužívajte injekčnú liekovku, ak je roztok zakalený, sfarbený alebo obsahuje častice alebo vločky.

2.4 Opatrne odstráňte žlté viečko z injekčnej liekovky.

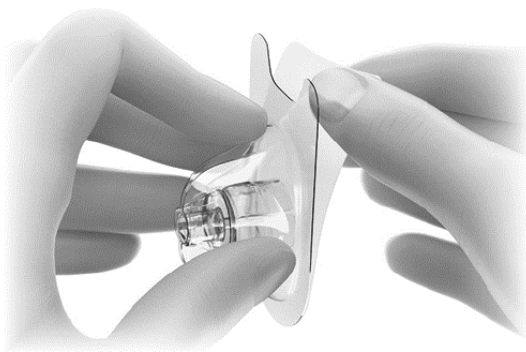


2.5 Potrite celý povrch injekčnej liekovky tampónom napusteným alkoholom a tampón vyhod'ite.



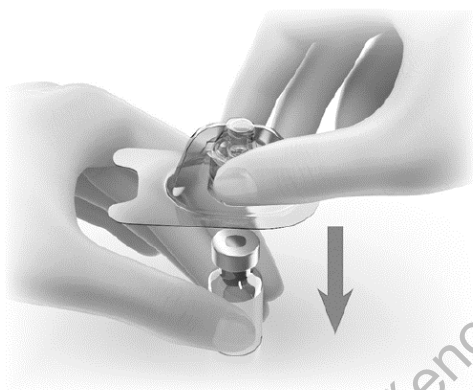
Upozornenie: Povrchu injekčnej liekovky sa po očistení **nedotýkajte**.

2.6 Stiahnite papier z balenia adaptéra na injekčnú liekovku, avšak adaptér na injekčnú liekovku z balenia nevyberajte.

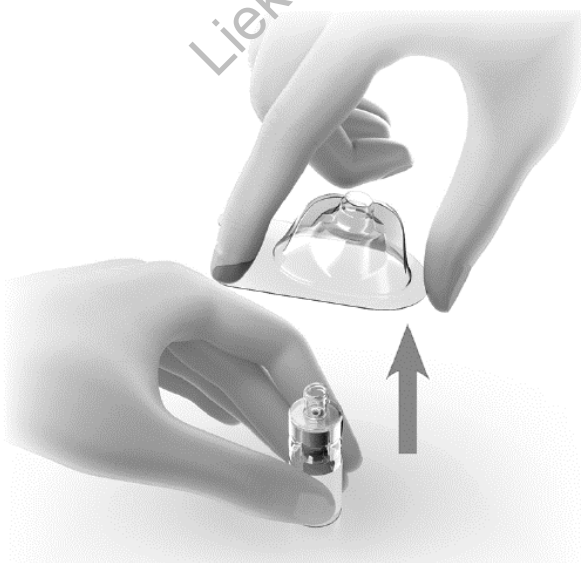


Upozornenie: Nedotýkajte sa adaptéra injekčnej liekovky.

2.7 Zatiaľ čo je adaptér na injekčnú liekovku stále v svojom balení, nasadíte ho na povrch injekčnej liekovky tak, aby zapadol.

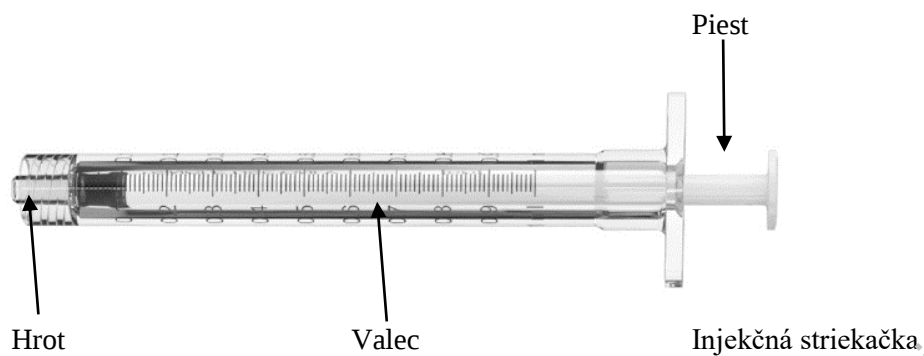


2.8 Držte injekčnú liekovku a odsúňte balenie adaptéra. Aby adaptér ostal na povrchu injekčnej liekovky, držte balenie za vonkajšie okraje.



Krok 3

Príprava injekčnej liekovky



3.1 Otvorte balenie injekčnej striekačky a uchopte injekčnú striekačku za valec.

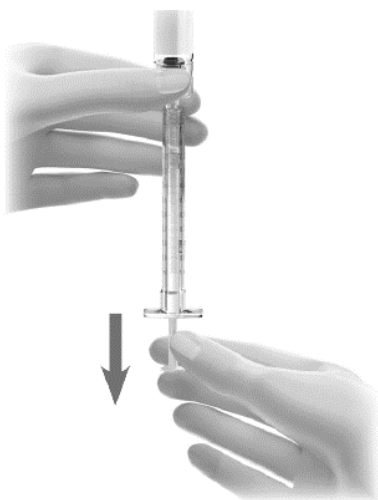


Upozornenie: Nedotýkajte sa hrotu injekčnej striekačky

3.2 Držte adaptér na injekčnú liekovku, vsuňte hrot injekčnej striekačky do adaptéra a zakrúťte, aby sa napojili.



- 3.3 Otočte injekčnú liekovku obrátene, aby bola v zvislej polohe so stále napojenou injekčnou striekačkou.
- 3.4 Držte injekčnú liekovku a injekčnú striekačku v zvislej polohe a pomaly natiahnite predpísanú dávku.



Upozornenie: Ak sa piest úplne vysunie, vyhod'te injekčnú striekačku.
Nepokúšajte sa opätovne vsunúť piest a použite novú sadu.

- 3.5 Pomaly úplne zatlačte piest, aby ste liek vrátili späť do injekčnej liekovky. Takto sa odstráni akékoľvek vzduchové miesta alebo bublinky.

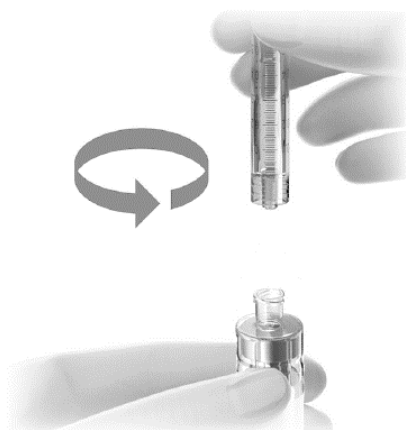


Opätovne pomaly natiahnite piest, aby ste natiahli predpísanú dávku a potom zastavte.

Ak stále vidíte vzduchové miesta alebo bublinky v hornej časti injekčnej striekačky, opakujte tento krok až pokiaľ neodstránite všetky vzduchové miesta alebo bublinky. **Netraste** injekčnou striekačkou.

Upozornenie: **Nepoužívajte** injekčnú striekačku, ak sa v nej nachádza veľké množstvo vzduchu.

- 3.6 Obráťte injekčnú liekovku a injekčnú striekačku, pevne držte adaptér na injekčnú liekovku a odkrúťte injekčnú striekačku z adaptéra injekčnej liekovky.



3.7 Položte injekčnú striekačku na čistý rovný povrch.

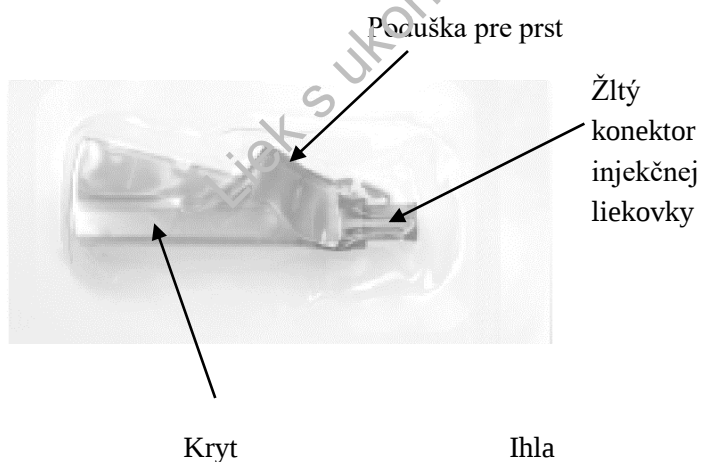
Upozornenie: Nedotýkajte sa hrotu injekčnej striekačky.

Upozornenie: Nevyhadzujte injekčnú liekovku.

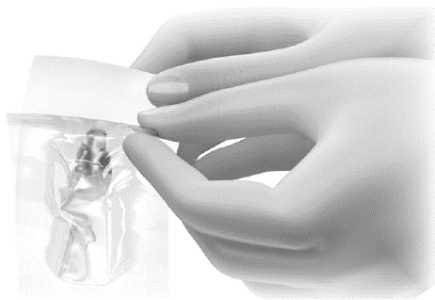
Krok 4

Príprava ihly

Ochranný obal



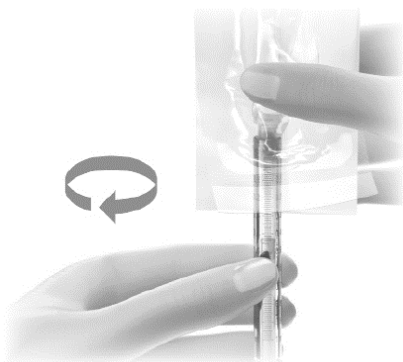
4.1 Otvorte balenie ihly tak, aby ste odkryli žltý konektor injekčnej striekačky.



Upozornenie: Nevyberajte ihlu z balenia.

Upozornenie: Nedotýkajte sa žltého konektora.

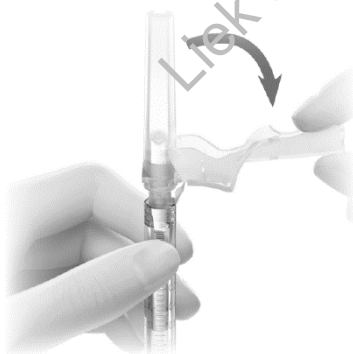
4.2 Vsuňte hrot injekčnej striekačky do žltého konektora injekčnej striekačky a zatočte, aby sa spojili.



4.3 Odstráňte balenie ihly.

Upozornenie: Neodstraňujte priehľadný kryt ihly.

4.4 Stiahnite ružový ochranný obal ihly smerom k injekčnej striekačke.



Upozornenie: Úplne neoddeľujte ružový ochranný obal ihly od žltého konektora.

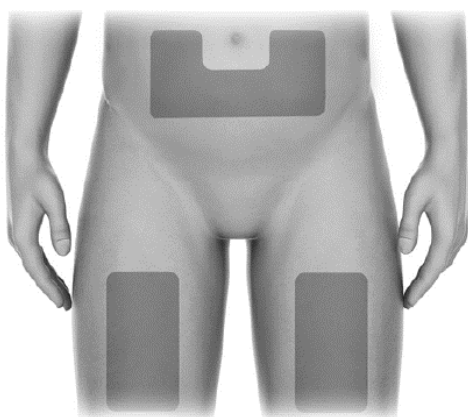
4.5 Položte injekčnú striekačku na čistý rovný povrch.

Krok 5

Príprava injekcie

5.1 Vyberte si miesto vpichu na:

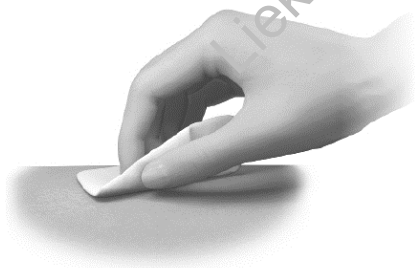
- vrchnej časti stehien
alebo
- spodnej časti brucha (injekciu podávajúte aspoň 5 centimetrov od pupka).



Pre každé podanie si vyberte iné miesto (aspoň 2,5 centimetrov od predchádzajúceho miesta vpichu), aby ste tak znížili začervenanie, podráždenie pokožky alebo iné kožné problémy.

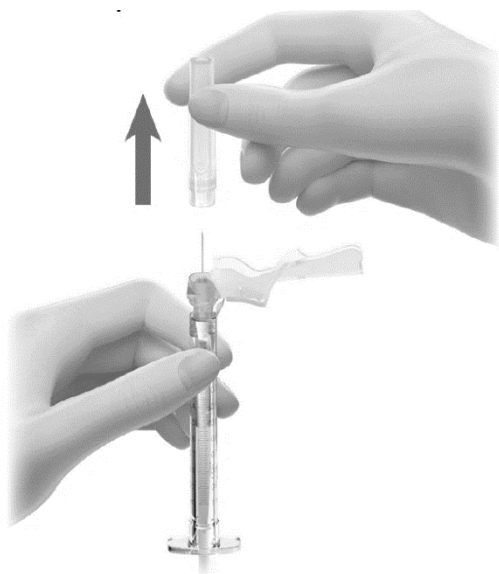
Upozornenie: **Nepodávajte** injekciu do miesta, ktoré je bolestivé (citlivé), zmodrané, začervenané, zatvrdnuté, zjazvené alebo, kde máte strie.

5.2 Očistite miesto vpichu tampónom napusteným alkoholom a tampón vyhod'te.



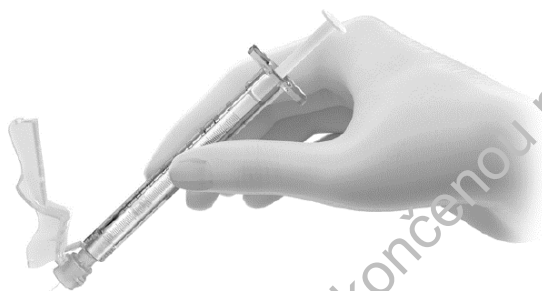
Upozornenie: Keď očistíte miesto vpichu, **nefúkajte** na to miesto ani sa ho **nedotýkajte**.

5.3 Ťahom nahor odstráňte priehľadný kryt z ihly a vyhod'te ho.



Upozornenie: Nepokúšajte sa opätovne nasadiť kryt na ihlu.

5.4 Držte injekčnú striekačku tak, ako pero a tak, aby ružový ochranný obal ihly smeroval nahor.



Krok 6

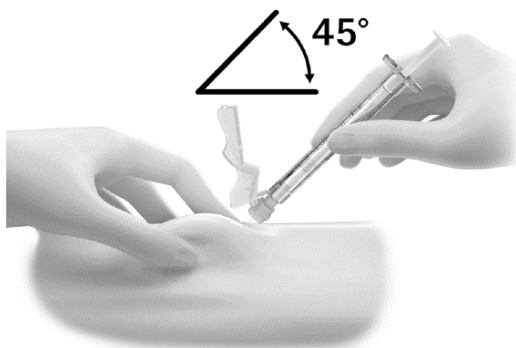
Podanie injekcie

6.1 Druhou rukou jemne uchopíte očistené miesto tak, aby ste vytvorili vyvýšené miesto a pridržte ho.



Upozornenie: Nedotýkajte sa miesta, kde plánujete podať injekciu.

6.2 Rýchlym krátkym pohybom zaveďte ihlu do kože pod 45° uhlom.



Poznámka: Praxou si nájdete uhol (medzi 45° a 90°), ktorý bude pre vás a pre dieťa najpohodlnejší.

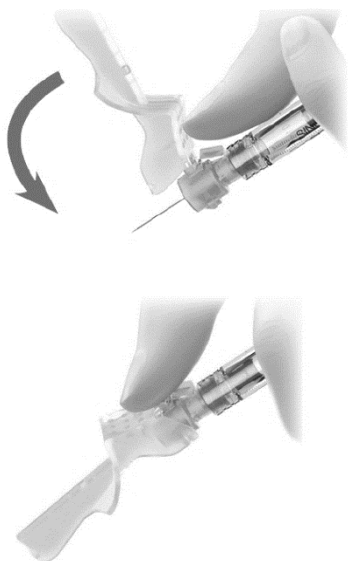
6.3 Jemne tlačte biely piest úplne nadol, až kým nie je injekčná striekačka prázdna.



6.4 Vytiahnite ihlu z kože, avšak starostlivo dbajte na to, aby ste ju vyťahovali pod rovnakým uhlom, pod ktorým ste ju podali.

Potom uvoľnite stačenie kože.

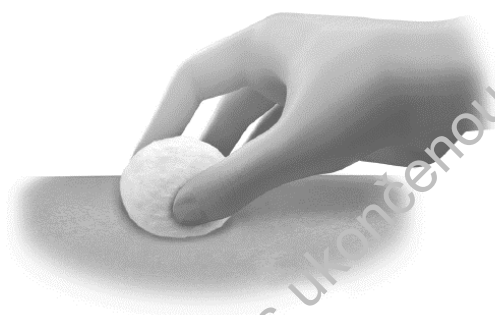
6.5 Položte palec alebo ukazovák na podušku pre prst a zatlačte bezpečnostný kryt cez ihlu až kým nebudete počuť alebo cítiť, že došlo k uzatvoreniu.



6.6 Teraz je ihla zakrytá a zabezpečená. Teraz sa môže odhodiť do kontajnera na ostrý injekčný odpad.

Upozornenie: Obráťte sa na svojho zdravotníckeho pracovníka, ak sa vám nepodarilo podať úplnú dávku.

6.7 Jemne pritlačte na kožu vatový tampón alebo gázu a podržte 10 sekúnd, ak máte v mieste vpichu krv alebo roztok.



Upozornenie: Miesto vpichu **netrite**.

Krok 7

Záznam injekcie a likvidácia komponentov

7.1 Teraz, keď ste podali injekciu, poznačte si údaje ohľadom:

- miesta vpichu
- dátumu
- akýkoľvek problém, ktorý ste mali
- číslo šarže (uvedené na etikete injekčnej liekovky).



7.2 Vyhod'te použitú injekčnú striekačku so zabezpečenou ihlou a injekčnú liekovku s napojeným adaptérom injekčnej liekovky do kontajnera na ostrý injekčný odpad.



Upozornenie: Uchovávajte kontajner na ostrý injekčný odpad mimo dosahu detí

Upozornenie: ~~Neponechávajte si~~ žiaden nepoužitý liek.

Upozornenie: **Nevyhadzujte** injekčnú striekačku alebo injekčnú liekovku do svojho domového odpadu.

Ak nemáte kontajner na ostrý injekčný odpad, môžete použiť domáci kontajner, ktorý:

- je vyrobený z vysoko odolného plastu,
- je možné uzatvoriť presne padnúcim vrchnákom rezistentným voči prepichnutiu, ktorý zabráni vypadnutiu ostrých ihliel z kontajnera,
- stojí rovno a je stabilný počas používania,
- nepresakuje a
- je náležite označený, že obsahuje nebezpečný odpad.

7.3 Ak už je kontajner na ostrý injekčný odpad skoro naplnený, musíte ho zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami na likvidáciu ostrého injekčného odpadu.

Upozornenie: **Nerecyklujte** použitý kontajner na ostrý injekčný odpad.