

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

Lijek koji više nije odobren

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Kromeya 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Kromeya 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Kromeya 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna napunjena štrcaljka s jednokratnom dozom od 0,8 ml sadrži 40 mg adalimumaba.

Kromeya 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Jedna napunjena brizgalica s jednokratnom dozom od 0,8 ml sadrži 40 mg adalimumaba.

Adalimumab je rekombinantno humano monoklonsko protutijelo koje se proizvodi u stanicama jajnika kineskog hrčka.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis

U kombinaciji s metotreksatom, Kromeya je indicirana za:

- liječenje umjereno teškog do teškog oblika reumatoidnog artritisa u aktivnoj fazi u odraslih bolesnika u kojih prethodnim liječenjem antireumaticima koji modificiraju tijek bolesti, uključujući metotreksat, nije postignut zadovoljavajući odgovor.
- liječenje teškog oblika aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa u odraslih bolesnika koji nisu bili prethodno liječeni metotreksatom.

Kromeya se može davati i kao monoterapija ako bolesnik ne podnosi metotreksat ili kada kontinuirana primjena metotreksata nije prikladna.

Radiološke su pretrage pokazale da adalimumab usporava brzinu progresije oštećenja zglobova i poboljšava fizičku funkciju kada se uzima u kombinaciji s metotreksatom.

Juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Kromeja je, u kombinaciji s metotreksatom, indicirana za liječenje aktivnog poliartrikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa u bolesnika u dobi od 2 godine i starijih u kojih prethodnim liječenjem jednim ili više antireumatika koji modificiraju tijek bolesti (engl. *disease-modifying anti-rheumatic drug*, DMARD) nije postignut zadovoljavajući odgovor. Kromeja se može davati kao monoterapija u slučajevima nepodnošenja metotreksata ili kada nastavak terapije metotreksatom nije prikladan (za djelotvornost monoterapije vidjeti dio 5.1). Adalimumab nije ispitivan u bolesnika mlađih od 2 godine.

Artritis povezan s entezitisom

Kromeja je indicirana za liječenje aktivnog artritisa povezanog s entezitisom u bolesnika u dobi od 6 godina i starijih u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor ili koji ne podnose konvencionalnu terapiju (vidjeti dio 5.1).

Aksijalni spondiloartritis

Ankilozantni spondilitis (AS)

Kromeja je indicirana za liječenje teškog oblika aktivnog ankilozantnog spondilitisa u odraslih osoba u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na konvencionalno liječenje.

Aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza AS-a

Kromeja je indicirana za liječenje teškog oblika aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza AS-a kod odraslih, ali s objektivnim znakovima upale u obliku povišenog C-reaktivnog proteina (CRP) i/ili nalaza magnetne rezonance (MRI), u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL) ili koji ih ne podnose.

Psorijatični artritis

Kromeja je indicirana za liječenje aktivnog i progresivnog psorijatičnog artritisa u odraslih bolesnika u kojih prethodnim liječenjem antireumaticima koji modificiraju tijek bolesti nije postignut zadovoljavajući odgovor. Pokazalo se da adalimumab smanjuje brzinu progresije oštećenja perifernih zglobova mjerene radiološki u bolesnika s poliartrikularnim simetričnim podtipovima bolesti (vidjeti dio 5.1) te da popravlja funkciju zglobova.

Psorijaza

Kromeja je indicirana za liječenje umjerene do teške kronične plak psorijaze u odraslih bolesnika koji su kandidati za sistemsko liječenje.

Plak psorijaza u djece

Kromeja je indicirana za liječenje teške kronične plak psorijaze u djece i adolescenata u dobi od 4 ili više godina u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor ili koji nisu prikladni kandidati za topikalnu terapiju i fototerapije.

Crohnova bolest

Kromeja je indicirana za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivne Crohnove bolesti u odraslih bolesnika u kojih unatoč prethodnom potpunom i odgovarajućem tijeku liječenja kortikosteroidima i/ili imunosupresivima nije postignut odgovor ili kod bolesnika koji ih ne podnose ili im je takva terapija kontraindicirana.

Crohnova bolest u djece

Kromeja je indicirana za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivne Crohnove bolesti u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 6 godina i starijih) u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na konvencionalnu terapiju, uključujući primarnu nutritivnu terapiju i liječenje kortikosteroidom i/ili imunomodulatorom ili u onih koji ne podnose ili u kojih su takve vrste terapija kontraindicirane.

Ulcerozni kolitis

Kromeja je indicirana za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog ulceroznog kolitisa u odraslih bolesnika u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na konvencionalno liječenje, uključujući kortikosteroide i 6-merkaptopurin (6-MP) ili azatioprin (AZA), ili koji ne podnose ili kod kojih postoje medicinske kontraindikacije za takve terapije.

Uveitis

Kromeja je indicirana za liječenje neinfektivnog intermedijarnog, posteriornog i panuveitisa u odraslih bolesnika u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na kortikosteroide, kojima je potrebna poštedna primjena kortikosteroida ili u kojih liječenje kortikosteroidima nije prikladno.

Uveitis u djece

Kromeja je indicirana za liječenje kroničnog neinfektivnog anteriornog uveitisa u djece u dobi od 2 godine i starije u koje nije postignut zadovoljavajući odgovor na konvencionalno liječenje, koji ne podnose konvencionalno liječenje ili u kojih konvencionalno liječenje nije prikladno.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Kromeja moraju započeti i nadzirati liječnici specijalisti s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju stanja za koja je Kromeja indicirana. Oftalmolozima se preporučuje da se posavjetuju s odgovarajućim specijalistom prije nego što započnu liječenje lijekom Kromeja (vidjeti dio 4.4). Bolesnicima koji se liječe lijekom Kromeja treba dati posebnu Karticu s podsjetnikom za bolesnika.

Nakon odgovarajuće poduke o tehnici ubrizgavanja injekcija, bolesnici mogu sami sebi davati injekcije lijeka Kromeja ako njihov liječnik procijeni da je to moguće provesti, uz medicinsko praćenje po potrebi.

Tijekom liječenja lijekom Kromeja potrebno je prilagoditi ostalu istodobno primijenjenu terapiju (npr. kortikosteroide i/ili imunomodulatore).

Doziranje

Reumatoidni artritis

U odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom preporučena doza adalimumaba iznosi 40 mg, a daje se kao jednokratna doza svaka dva tjedna supkutanom injekcijom. Za vrijeme liječenja lijekom Kromeja treba nastaviti primjenu metotreksata.

Za vrijeme liječenja lijekom Kromeja može se nastaviti s davanjem glukokortikoida, salicilata, nesteroidnih protuupalnih lijekova ili analgetika. Za informacije o istodobnoj primjeni s antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti, a nisu metotreksat, vidjeti dijelove 4.4 i 5.1.

U slučaju monoterapije, u nekih bolesnika u kojih je došlo do slabljenja odgovora na liječenje lijekom Kromeja u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan možda će biti korisno povećati doziranje adalimumaba na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Dostupni podaci pokazuju da se klinički odgovor obično postiže unutar 12 tjedana liječenja. Ako se unutar tog razdoblja ne postigne terapijski odgovor, valja razmotriti nastavak liječenja takvog

bolesnika.

Kromeja može biti dostupna i u drugim oblicima, ovisno o terapijskim potrebama pojedinog bolesnika.

Prekid terapije

Možda će biti potrebno prekinuti terapiju, primjerice prije kirurškog zahvata ili u slučaju ozbiljne infekcije.

Dostupni podaci upućuju na to da je ponovno uvođenje adalimumaba nakon prekida od 70 dana ili duže rezultiralo jednako jakim kliničkim odgovorom i sličnim sigurnosnim profilom kao i primjena prije prekida terapije.

Ankilozantni spondilitis, aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza AS-a te psorijatični artritis

U bolesnika s ankilozantnim spondilitisom, aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza AS-a te u bolesnika sa psorijatičnim artritisom preporučena doza lijeka Kromeja iznosi 40 mg, a daje se kao jednokratna doza svaka dva tjedna supkutanom injekcijom.

Dostupni podaci pokazuju da se klinički odgovor obično postiže unutar 12 tjedana liječenja. Ako se unutar tog razdoblja ne postigne terapijski odgovor, valja razmotriti nastavak liječenja takvog bolesnika.

Psorijaza

U odraslih bolesnika preporučena početna doza lijeka Kromeja je 80 mg supkutano, nakon čega slijedi 40 mg supkutano svaka dva tjedna, počevši jedan tjedan nakon početne doze.

U slučaju da ni nakon 16 tjedana nema odgovora na liječenje, potrebno je pomno razmotriti nastavak liječenja takvog bolesnika.

U bolesnika u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na Kromeja u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan nakon 16 tjedana, možda će biti korisno povećati doziranje na 40 mg lijeka svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan. Potrebno je vrlo pažljivo procijeniti koristi i rizike kontinuiranog liječenja lijekom u dozi od 40 mg jednom tjedno ili 80 mg svaki drugi tjedan u bolesnika u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor nakon povećanja doziranja (vidjeti dio 5.1). Ako se s dozom od 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan postigne zadovoljavajući odgovor, doziranje se potom može smanjiti na 40 mg svaki drugi tjedan.

Kromeja može biti dostupna i u drugim oblicima, ovisno o terapijskim potrebama pojedinog bolesnika.

Crohnova bolest

Preporučena induksijska doza lijeka Kromeja u odraslih bolesnika s umjerenom do teškom aktivnom Crohnovom bolešću je 80 mg u nultom tjednu, praćena dozom od 40 mg u drugom tjednu. U slučaju da postoji potreba za bržim odgovorom na terapiju, terapija se može započeti dozom od 160 mg u nultom tjednu (primijenjenom u obliku četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili dvije injekcije od 40 mg na dan kroz dva uzastopna dana) i 80 mg u drugom tjednu (primijenjenom u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), uz napomenu da je rizik od razvoja nuspojava veći prilikom indukcije.

Nakon indukcije, preporučena doza je 40 mg svaki drugi tjedan supkutanom injekcijom. Alternativno, ako je bolesnik prestao uzimati lijek Kromeja, a znakovi i simptomi bolesti su se opet pojavili, Kromeja se može ponovno primijeniti. Postoji malo podataka o ponovnoj primjeni lijeka Kromeja

kad je prekid terapije trajao duže od 8 tjedana.

Tijekom terapije održavanja, doza kortikosteroida može se postupno smanjivati u skladu s kliničkim smjernicama.

U nekih bolesnika u kojih dođe do slabljenja odgovora na terapiju lijekom Kromeja u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan možda će biti korisno povećati doziranje na 40 mg lijeka Kromeja svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Nekim bolesnicima koji ne odgovore na terapiju do 4. tjedna mogao bi koristiti nastavak terapije održavanja do 12. tjedna. U slučaju da niti u tom vremenskom razdoblju nema odgovora na liječenje, potrebno je pomno razmotriti nastavak liječenja takvog bolesnika.

Kromeja može biti dostupna i u drugim oblicima, ovisno o terapijskim potrebama pojedinog bolesnika.

Ulcerozni kolitis

Preporučena induksijska doza lijeka Kromeja u odraslih bolesnika s umjerenim do teškim ulceroznim kolitisom je 160 mg u nultom tjednu (primijenjena u obliku četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili kao dvije injekcije od 40 mg na dan kroz dva uzastopna dana) i 80 mg u drugom tjednu (primijenjena u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu). Nakon indukcije, preporučena doza je 40 mg svaki drugi tjedan supkutanim injekcijom.

Tijekom terapije održavanja, doza kortikosteroida može se postupno smanjivati u skladu s kliničkim smjernicama.

U nekih bolesnika u kojih dođe do slabljenja odgovora na terapiju lijekom Kromeja u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan možda će biti korisno povećati doziranje na 40 mg lijeka Kromeja svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Dostupni podaci upućuju na to da se klinički odgovor obično postiže unutar 2-8 tjedana liječenja. U bolesnika u kojih u ovom razdoblju ne bude odgovora, liječenje lijekom Kromeja ne treba nastaviti.

Kromeja može biti dostupna i u drugim oblicima, ovisno o terapijskim potrebama pojedinog bolesnika.

Uveitis

Preporučena doza lijeka Kromeja u odraslih bolesnika s uveitisom je početna doza od 80 mg, nakon koje slijedi doza od 40 mg svaki drugi tjedan, počevši tjedan dana nakon početne doze. Iskustvo sa započinjanjem liječenja samo adalimumabom je ograničeno. Liječenje lijekom Kromeja može se započeti u kombinaciji s kortikosteroidima i/ili drugim nebiološkim imunomodulatorima. Doza istodobno primijenjenih kortikosteroida može se postupno smanjivati u skladu s kliničkom praksom, počevši dva tjedna nakon započinjanja liječenja lijekom Kromeja.

Preporučuje se svake godine ocijeniti omjer koristi i rizika kontinuiranog dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 5.1).

Kromeja može biti dostupna i u drugim oblicima, ovisno o terapijskim potrebama pojedinog bolesnika.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu.

Oštećenje bubrega i/ili jetre

Nije ispitivano djelovanje adalimumaba u toj populaciji bolesnika te se ne mogu dati preporuke za doziranje.

Pedijatrijska populacija

Juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis u dobi od 2 i više godina

Preporučena doza lijeka Kromeja za bolesnike s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom u dobi od 2 i više godina određuje se na temelju tjelesne težine (Tablica 1). Kromeja se primjenjuje svaki drugi tjedan supkutanom injekcijom.

Tablica 1. Doza lijeka Kromeja za bolesnike s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom

Tjelesna težina bolesnika	Režim doziranja
10 kg do < 30 kg	20 mg svaki drugi tjedan
≥ 30 kg	40 mg svaki drugi tjedan

Dostupni podaci pokazuju da se klinički odgovor obično postiže u unutar 12 tjedana liječenja. Ako se unutar tog razdoblja ne postigne terapijski odgovor, potrebno je pomno razmotriti nastavak liječenja takvog bolesnika.

Nema relevantne primjene adalimumaba u bolesnika mlađih od 2 godine u ovoj indikaciji.

Kromeja može biti dostupna i u drugim oblicima, ovisno o terapijskim potrebama pojedinog bolesnika.

Artritis povezan s entezitisom

Preporučena doza lijeka Kromeja za bolesnike s artritismom povezanim s entezitisom u dobi od 6 i više godina određuje se na temelju tjelesne težine (Tablica 2). Kromeja se primjenjuje svaki drugi tjedan supkutanom injekcijom.

Tablica 2. Doza lijeka Kromeja za bolesnike s artritismom povezanim s entezitisom

Tjelesna težina bolesnika	Režim doziranja
15 kg do < 30 kg	20 mg svaki drugi tjedan
≥ 30 kg	40 mg svaki drugi tjedan

Adalimumab nije ispitivan u bolesnika s artritismom povezanim s entezitisom mlađih od 6 godina.

Kromeja može biti dostupna i u drugim oblicima, ovisno o terapijskim potrebama pojedinog bolesnika.

Plak psorijaza u djece

Preporučena doza lijeka Kromeja za bolesnike s plak psorijazom u dobi od 4 do 17 godina određuje se na temelju tjelesne težine (Tablica 3). Kromeja se primjenjuje supkutanom injekcijom.

Tablica 3. Doza lijeka Kromeja za pedijatrijske bolesnike s plak psorijazom

Tjelesna težina bolesnika	Režim doziranja
15 kg do < 30 kg	Početa doza od 20 mg, a zatim 20 mg svaki drugi tjedan, počevši tjedan dana nakon početne doze
≥ 30 kg	Početa doza od 40 mg, a zatim 40 mg svaki drugi tjedan, počevši tjedan dana nakon početne doze

Ako bolesnik ne postigne terapijski odgovor unutar 16 tjedana, nastavak liječenja nakon tog razdoblja potrebno je pomno razmotriti.

Ako je indicirano ponovno liječenje lijekom Kromeja, potrebno je pridržavati se gore navedenih smjernica za doziranje i trajanje liječenja.

Sigurnost adalimumaba u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom ocjenjivala se tijekom srednjeg razdoblja od 13 mjeseci.

Nema relevantne primjene adalimumaba u djece mlađe od 4 godine u ovoj indikaciji.

Kromeja može biti dostupna i u drugim oblicima, ovisno o terapijskim potrebama pojedinog bolesnika.

Crohnova bolest u djece

Preporučena doza lijeka Kromeja za bolesnike s Crohnovom bolešću u dobi od 6 do 17 godina određuje se na temelju tjelesne težine (Tablica 4). Kromeja se primjenjuje supkutanom injekcijom.

Tablica 4. Doza lijeka Kromeja za pedijatrijske bolesnike s Crohnovom bolešću

Tjelesna težina bolesnika	Indukcijska doza	Doza održavanja počevši od 4. tjedna
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 40 mg u nultom tjednu i 20 mg u drugom tjednu <p>U slučaju kada je potreban brži odgovor na liječenje, imajući na umu da rizik od nuspojava može biti veći kod primjene više indukcijske doze, može se primijeniti sljedeća doza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 80 mg u nultom tjednu i 40 mg u drugom tjednu 	20 mg svaki drugi tjedan
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 80 mg u nultom tjednu i 40 mg u drugom tjednu <p>U slučaju kada je potreban brži odgovor na liječenje, imajući na umu da rizik od nuspojava može biti veći kod primjene više indukcijske doze, može se primijeniti sljedeća doza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 160 mg u nultom tjednu i 80 mg u drugom tjednu 	40 mg svaki drugi tjedan

Bolesnici u kojih se ne postigne zadovoljavajući odgovor mogli bi imati koristi od povećanja doziranja:

- < 40 kg: 20 mg svaki tjedan
- ≥ 40 kg: 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan

U slučaju da nema odgovora na liječenje do 12. tjedna, potrebno je pomno razmotriti nastavak liječenja takvog bolesnika.

Nema relevantne primjene adalimumaba u djece mlađe od 6 godina u ovoj indikaciji.

Kromeja može biti dostupna i u drugim oblicima, ovisno o terapijskim potrebama pojedinog bolesnika.

Uveitis u djece

Preporučena doza lijeka Kromeja za pedijatrijske bolesnike s uveitisom u dobi od 2 i više godina određuje se na temelju tjelesne težine (Tablica 5). Kromeja se primjenjuje supkutanom injekcijom.

Kod uveitisa u djece, nema iskustva s liječenjem adalimumabom bez istodobnog liječenja metotreksatom.

Tablica 5. Doza lijeka Kromeja za pedijatrijske bolesnike s uveitisom

Tjelesna težina bolesnika	Režim doziranja
< 30 kg	20 mg svaki drugi tjedan u kombinaciji s metotreksatom
≥ 30 kg	40 mg svaki drugi tjedan u kombinaciji s metotreksatom

Kad se uvodi liječenje lijekom Kromeja može se primijeniti udarna doza od 40 mg za bolesnike tjelesne težine < 30 kg ili 80 mg za bolesnike tjelesne težine ≥ 30 kg tjedan dana prije početka terapije održavanja. Nisu dostupni klinički podaci o primjeni udarne doze adalimumaba u djece u dobi od < 6 godina (vidjeti dio 5.2).

Nema relevantne primjene adalimumaba u djece mlađe od 2 godine u ovoj indikaciji.

Preporučuje se svake godine ocijeniti omjer koristi i rizika kontinuiranog dugotrajnog liječenja (vidjeti

dio 5.1).

Kromeja može biti dostupna i u drugim oblicima, ovisno o terapijskim potrebama pojedinog bolesnika.

Ulcerozni kolitis u djece

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba u djece u dobi od 4 do 17 godina nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka. Nema relevantne primjene adalimumaba u djece mlađe od 4 godine u ovoj indikaciji.

Psorijatični artritis i aksijalni spondiloartritis, uključujući ankilozantni spondilitis

Nema relevantne primjene adalimumaba u djece u indikacijama ankilozantnog spondilitisa i psorijatičnog artritisa.

Način primjene

Kromeja se primjenjuje supkutanom injekcijom. Cjelovite upute za uporabu nalaze se u uputi o lijeku.

Kromeja je dostupna i u drugim oblicima.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Aktivna tuberkuloza ili druge teške infekcije, poput sepse, i oportunističke infekcije (vidjeti dio 4.4).

Umjereno do teško zatajenje srca (NYHA razred III/IV) (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno navesti u zdravstvenom kartonu bolesnika.

Infekcije

Za vrijeme terapije antagonistima TNF-a bolesnici su podložniji ozbiljnim infekcijama. Oštećena funkcija pluća može povisiti rizik od nastanka infekcija. Bolesnike se stoga mora pomno pratiti prije, za vrijeme i nakon završetka liječenja lijekom Kromeja zbog moguće pojave infekcija, uključujući tuberkulozu. Budući da eliminacija adalimumaba može trajati i do četiri mjeseca, praćenje je potrebno nastaviti za vrijeme cijelog tog razdoblja.

Liječenje lijekom Kromeja ne smije se započeti u bolesnika s aktivnim infekcijama, uključujući kronične ili lokalizirane infekcije, sve dok se te infekcije ne stave pod kontrolu. U bolesnika koji su bili izloženi tuberkulozi ili bolesnika koji su putovali u područja visokog rizika od tuberkuloze ili endemskih mikoza, kao što su histoplazmoza, kokcidioidomikoza ili blastomikoza, prije započinjanja liječenja treba razmotriti rizike i prednosti liječenja lijekom Kromeja (vidjeti *Druge oportunističke infekcije*).

Bolesnike u kojih se za vrijeme liječenja lijekom Kromeja razviju nove infekcije potrebno je pažljivo pratiti i podvrgnuti kompletnoj dijagnostičkoj procjeni. Primjena lijeka Kromeja mora se obustaviti ako bolesnik razvije novu ozbiljnu infekciju ili sepsu te je potrebno započeti odgovarajuću antimikrobnu ili antifungalnu terapiju sve dok se infekcija ne stavi pod kontrolu. Liječnici trebaju oprezno razmotriti liječenje lijekom Kromeja u bolesnika s ponavljajućim infekcijama u anamnezi ili

podležećim stanjima koja pogoduju razvoju infekcija u bolesnika, uključujući istodobnu primjenu imunosupresivnih lijekova.

Ozbiljne infekcije

U bolesnika koji su primali adalimumab zabilježene su ozbiljne infekcije, uključujući sepsu, uzrokovane bakterijama, mikobakterijama, invazivnim gljivicama, parazitima, virusima, ili druge oportunističke infekcije poput listerioze, legioneloze i pneumocistisa.

Ostale ozbiljne infekcije primijećene u kliničkim ispitivanjima uključuju pneumoniju, pijelonefritis, septički artritis i septikemiju. Prijavljene su hospitalizacije ili smrtni ishodi povezani s infekcijama.

Tuberkuloza

U bolesnika liječenih adalimumabom prijavljeni su slučajevi tuberkuloze, uključujući reaktivaciju i razvoj tuberkuloze. Prijave su obuhvaćale slučajeve pulmonalne i ekstrapulmonalne (tj. diseminirane) tuberkuloze.

Prije početka liječenja lijekom Kromeja sve bolesnike se mora podvrgnuti pretragama za otkrivanje i aktivnog i neaktivnog ("latentnog") oblika tuberkuloze. Te pretrage moraju obuhvaćati detaljnu ocjenu bolesnikove anamneze s obzirom na tuberkulozu ili eventualne ranije izloženosti osobama s aktivnom tuberkulozom te prijašnje i/ili sadašnje liječenje imunosupresivnim lijekovima. U svih bolesnika treba provesti odgovarajuće probirne testove (tj. tuberkulinski kožni test i rendgen pluća, uz pridržavanje lokalnih preporuka). Preporučuje se provođenje i rezultate tih pretraga upisati u Karticu s podsjetnikom za bolesnika. Pritom liječnici koji propisuju lijek trebaju imati na umu da tuberkulinski kožni test može dati lažno negativne rezultate, pogotovo u teško bolesnih ili imunokompromitiranih bolesnika.

Ako se dijagnosticira aktivna tuberkuloza, ne smije se započeti liječenje lijekom Kromeja (vidjeti dio 4.3).

U svim niže opisanim situacijama potrebno je vrlo pažljivo procijeniti omjer koristi i rizika liječenja.

Ako se sumnja na latentnu tuberkulozu, potrebno je konzultirati liječnika s iskustvom u liječenju tuberkuloze.

Ako se dijagnosticira latentna tuberkuloza, prije početka liječenja lijekom Kromeja mora se započeti odgovarajuća profilaksa tuberkuloze, u skladu s lokalnim preporukama.

Primjenu profilakse tuberkuloze također treba razmotriti prije početka liječenja lijekom Kromeja u bolesnika s nekoliko faktora rizika ili sa značajnim faktorima rizika od tuberkuloze unatoč negativnom nalazu na tuberkulozu i u bolesnika s latentnom ili aktivnom tuberkulozom u anamnezi u kojih se ne može utvrditi adekvatan tijek liječenja.

Unatoč profilaksi tuberkuloze, zabilježeni su slučajevi reaktivacije tuberkuloze u bolesnika liječenih adalimumabom. U nekih bolesnika koji su bili uspješno liječeni zbog aktivne tuberkuloze, za vrijeme liječenja adalimumabom ponovno se razvila tuberkuloza.

Bolesnike se mora upozoriti da se obrate liječniku ako se za vrijeme ili nakon liječenja lijekom Kromeja pojave znakovi/simptomi koji upućuju na tuberkuloznu infekciju (npr. perzistirajući kašalj, progresivno propadanje/gubljenje težine, blago povišena tjelesna temperatura, bezvoljnost).

Druge oportunističke infekcije

U bolesnika koji primaju adalimumab zabilježene su oportunističke infekcije, uključujući invazivne gljivične infekcije. Ove infekcije nisu uvijek bile prepoznate u bolesnika koji su primali antagonistu TNF-a, što je rezultiralo kašnjenjem s primjerenim liječenjem i ponekad dovelo do smrtnog ishoda.

Ako se u bolesnika pojave znakovi i simptomi kao što su vrućica, malaksalost, gubitak težine, znojenje, kašalj, dispneja i/ili plućni infiltrati ili druge ozbiljne sistemske bolesti s istodobnim šokom ili bez njega, treba posumnjati na invazivnu gljivičnu infekciju te odmah prekinuti primjenu lijeka Kromeja. U ovih bolesnika dijagnozu i primjenu empirijske antifungalne terapije potrebno je provesti uz savjetovanje s liječnikom koji ima iskustva u liječenju bolesnika s invazivnim gljivičnim infekcijama.

Reaktivacija hepatitisa B

Zabilježena je reaktivacija hepatitisa B u bolesnika koji su uzimali antagonistu TNF-a, uključujući adalimumab, i koji su bili su kronični nositelji tog virusa (tj. pozitivni na površinski antigen), a bilo je i slučajeva sa smrtnim ishodom. Bolesnike je potrebno prije početka terapije lijekom Kromeja testirati na HBV infekciju. U bolesnika koji su pozitivni na infekciju virusom hepatitisa B, preporučuje se potražiti savjet liječnika s iskustvom u liječenju hepatitisa B.

Nositelje HBV-a u kojih je nužna primjena lijeka Kromeja mora se posebno pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma aktivne HBV infekcije tijekom cijelog trajanja terapije te nekoliko mjeseci nakon njezina prekida. Nisu dostupni odgovarajući podaci o kombiniranom liječenju antivirusnom terapijom i antagonistom TNF-a u svrhu prevencije reaktivacije HBV-a u bolesnika koji su nositelji HBV-a. U bolesnika u kojih se javi reaktivacija HBV infekcije mora se prekinuti terapija lijekom Kromeja i započeti učinkovita antivirusna terapija uz odgovarajuće potporne mjere.

Neurološki događaji

U rijetkim su slučajevima antagonisti TNF-a, uključujući adalimumab, bili povezani s pojavom novih ili pogoršanjem postojećih kliničkih simptoma i/ili radiografskih dokaza demijelinizirajuće bolesti središnjeg živčanog sustava, uključujući multiplu sklerozu i optički neuritis, i periferne demijelinizirajuće bolesti, uključujući Guillain-Barréov sindrom. Propisivači moraju biti oprezni prilikom razmatranja liječenja lijekom Kromeja u bolesnika s otprije postojećim ili nedavno nastalim demijelinizirajućim poremećajima središnjeg ili perifernog živčanog sustava; ako se razvije bilo koji od tih poremećaja, treba razmotriti prekid liječenja lijekom Kromeja. Poznato je da postoji povezanost između intermedijarnog uveitisa i demijelinizirajućih poremećaja središnjeg živčanog sustava. U bolesnika s neinfektivnim intermedijarnim uveitisom treba provesti neurološku procjenu prije početka liječenja lijekom Kromeja i redovito tijekom liječenja kako bi se utvrdili otprije postojeći ili novorazvijeni demijelinizirajući poremećaji središnjeg živčanog sustava.

Alergijske reakcije

Tijekom kliničkih ispitivanja rijetko su prijavljivane ozbiljne alergijske reakcije povezane s primjenom adalimumaba. Manje često su u kliničkim ispitivanjima zabilježene alergijske reakcije povezane s adalimumabom koje nisu bile ozbiljne. Ozbiljne alergijske reakcije, uključujući anafilaksu, prijavljivane su nakon primjene adalimumaba. Ako se pojavi anafilaktička reakcija ili kakva druga ozbiljna alergijska reakcija, primjenu lijeka Kromeja treba odmah obustaviti i započeti odgovarajuću terapiju.

Imunosupresija

U ispitivanju 64 bolesnika s reumatoidnim artritisom liječena adalimumabom nije zabilježeno smanjenje odgođene preosjetljivosti, sniženje razina imunoglobulina niti promjene broja efektorskih T i B stanica, NK stanica, monocita/makrofaga i neutrofila.

Zloćudne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

U kontroliranim dijelovima kliničkih ispitivanja antagonista TNF-a zabilježeno je više slučajeva zloćudnih bolesti, uključujući i limfome, u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a nego u kontrolnoj skupini. Međutim, učestalost je bila rijetka. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi leukemije u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a. Procjenu rizika otežava i inače povećani rizik od razvoja limfoma i leukemije u bolesnika s reumatoidnim artritisom s dugotrajnom, izrazito aktivnom upalnom bolešću. Prema postojećim saznanjima, mogući rizik od razvoja limfoma, leukemija i ostalih zloćudnih bolesti u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a ne može se isključiti.

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježene su zloćudne bolesti, neke sa smrtnim ishodom, u djece, adolescenata i mlađih odraslih osoba (u dobi do 22 godine) liječenih antagonistima TNF-a (početak terapije u 18. godini života ili ranije), uključujući adalimumab. Otprilike polovica slučajeva su bili limfomi. Ostali slučajevi predstavljali su mnoštvo različitih zloćudnih bolesti, uključujući i rijetke zloćudne bolesti obično povezane s imunosupresijom. Rizik od pojave zloćudnih bolesti u djece i adolescenata liječenih antagonistima TNF-a ne može se isključiti.

U bolesnika liječenih adalimumabom prijavljeni su rijetki slučajevi hepatospleičnog T-staničnog limfoma nakon stavljanja lijeka u promet. Ovaj rijedak oblik T-staničnog limfoma ima izrazito agresivan tijek i uglavnom je smrtonosan. Neki od tih hepatospleičnih T-staničnih limfoma povezanih s primjenom adalimumaba javili su se u mlađih odraslih bolesnika koji su istodobno bili liječeni azatioprinom ili 6-merkaptopurinom zbog upalne bolesti crijeva. Potrebno je pažljivo razmotriti mogući rizik kod primjene kombinacije azatioprina ili 6-merkaptopurina i adalimumaba. Rizik od pojave hepatospleičnog T-staničnog limfoma u bolesnika liječenih lijekom Kromeja ne može se isključiti (vidjeti dio 4.8).

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika sa zloćudnim bolestima u anamnezi ili u bolesnika koji su nastavili liječenje adalimumabom nakon obolijevanja od zloćudne bolesti. Zbog toga je potreban dodatan oprez prilikom razmatranja liječenja lijekom Kromeja u takvih bolesnika (vidjeti dio 4.8).

Sve bolesnike, a posebno one koji u anamnezi imaju dugotrajno korištenje imunosupresivne terapije ili bolesnike s psorijazom i PUVA liječenjem u anamnezi, potrebno je prije i za vrijeme liječenja lijekom Kromeja pregledavati u svrhu otkrivanja nemelanomskog karcinoma kože. Melanom i karcinom Merkelovih stanica su također prijavljeni u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a, uključujući adalimumab (vidjeti dio 4.8).

U eksploracijskom kliničkom ispitivanju primjene drugog antagonista TNF-a, infliksimaba, u bolesnika s umjerenom do teškom kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB), prijavljen je veći broj zloćudnih bolesti, uglavnom na plućima ili glavi i vratu, u bolesnika liječenih infliksimabom nego u bolesnika u kontrolnoj skupini. Svi bolesnici bili su teški pušači. Zbog toga je potreban oprez kod primjene antagonista TNF-a u bolesnika s KOPB-om, kao i u bolesnika koji imaju povećan rizik od razvoja zloćudnih bolesti zbog teškog pušenja.

Prema trenutnim podacima nije poznato utječe li liječenje adalimumabom na rizik od pojave displazije ili raka debelog crijeva. Sve bolesnike s ulceroznim kolitisom u kojih je povećan rizik od displazije ili karcinoma debelog crijeva (na primjer, bolesnici s dugotrajnim ulceroznim kolitisom ili primarnim sklerozirajućim kolangitisom) ili bolesnike koji su imali displaziju ili karcinom debelog crijeva treba kontrolirati zbog mogućeg razvoja displazije u redovitim intervalima prije početka liječenja i tijekom čitavog trajanja bolesti. Ti bi pregledi trebali uključivati kolonoskopiju i biopsije u skladu s lokalnim preporukama.

Hematološke reakcije

U rijetkim je slučajevima za vrijeme liječenja antagonistima TNF-a zabilježena pojava pancitopenije, uključujući i aplastičnu anemiju. U bolesnika liječenih adalimumabom prijavljeni su štetni događaji u hematološkom sustavu, uključujući medicinski značajne citopenije (npr. trombocitopenija, leukopenija). Bolesnike treba upozoriti da se odmah obrate liječniku ako se za vrijeme liječenja

lijekom Kromeja pojave znakovi i simptomi koji upućuju na krvne diskrazije (npr. stalna vrućica, stvaranje (nastanak) modrica, krvarenje, bljedilo). Ako se dokažu značajne hematološke abnormalnosti, potrebno je razmisliti o prekidu liječenja lijekom Kromeja u takvih bolesnika.

Cijepljenje

Sličan odgovor protutijela na standardno 23-valentno pneumokokno cjepivo i trovalentno cjepivo protiv gripe zamijećeno je u ispitivanju 226 odraslih ispitanika s reumatoidnim artritisom koji su primali adalimumab ili placebo. Nema dostupnih podataka o sekundarnom prijenosu infekcije živim cjepivima u bolesnika liječenih adalimumabom.

Preporučuje se da se pedijatrijske bolesnike, ako je moguće, cijepi u skladu sa svim važećim smjernicama za cijepljenje prije započinjanja liječenja adalimumabom.

Bolesnici koji primaju adalimumab mogu istodobno primiti cjepiva, ali ne živa cjepiva. Djeci koja su u maternici bila izložena adalimumabu ne preporučuje se davati živa cjepiva (npr. cjepivo BCG) najmanje 5 mjeseci otkad je majka u trudnoći primila zadnju injekciju adalimumaba.

Kongestivno zatajenje srca

U kliničkom ispitivanju jednog drugog antagonista TNF-a zabilježeno je pogoršanje kongestivnog zatajenja srca i povećana smrtnost zbog kongestivnog zatajenja srca. Slučajevi pogoršanja kongestivnog zatajenja srca također su prijavljeni i u bolesnika liječenih adalimumabom. Zato se bolesnicima s blagim zatajenjem srca (NYHA razred I/II) Kromeja mora davati oprezno. Primjena lijeka Kromeja je kontraindicirana u bolesnika s umjerenim do teškim zatajenjem srca (vidjeti dio 4.3). Ako se pojave novi ili pogoršaju postojeći simptomi kongestivnog zatajenja srca, mora se obustaviti liječenje lijekom Kromeja.

Autoimuni procesi

Za vrijeme primjene lijeka Kromeja mogu se razviti autoimuna protutijela. Utjecaj dugotrajnog liječenja adalimumabom na razvoj autoimunih bolesti nije poznat. Ako bolesnik nakon primjene lijeka Kromeja razvije simptome koji upućuju na sindrom nalik lupusu i pozitivan je na protutijela usmjerena protiv dvolančane DNK, terapija lijekom Kromeja ne smije se nastaviti (vidjeti dio 4.8).

Istodobna primjena bioloških antireumatika koji modificiraju tijek bolesti ili antagonista TNF-a

U kliničkim ispitivanjima istodobne primjene anakinre i drugog antagonista TNF-a, etanercepta, zabilježene su ozbiljne infekcije, a pritom nije bilo dodatne kliničke koristi u odnosu na monoterapiju etanerceptom. S obzirom na prirodu štetnih događaja primijećenih pri istodobnoj primjeni anakinre i etanercepta, slične toksičnosti se također mogu pojaviti i za vrijeme liječenja anakinrom u kombinaciji s drugim antagonistima TNF-a. Stoga se istodobna primjena adalimumaba i anakinre ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena adalimumaba i drugih bioloških antireumatika koji modificiraju tijek bolesti (npr. anakinra i abatacept) ili drugih antagonista TNF-a se ne preporučuje zbog mogućeg povećanog rizika od razvoja infekcija, uključujući ozbiljne infekcije, i drugih potencijalnih farmakoloških interakcija (vidjeti dio 4.5).

Kirurški zahvati

Raspoloživi podaci o sigurnosti kirurških zahvata u bolesnika liječenih adalimumabom su ograničeni. Pri planiranju operacija treba voditi računa o dugom poluvijeku adalimumaba. Bolesnike kojima je za vrijeme liječenja lijekom Kromeja potreban operativni zahvat potrebno je pomno pratiti zbog moguće pojave infekcija i poduzeti odgovarajuće mjere. Raspoloživi podaci o sigurnosti provedbe artroplastike u bolesnika liječenih adalimumabom su ograničeni.

Opstrukcija tankog crijeva

Neuspješan odgovor na terapiju za Crohnovu bolest može biti znak fiksne fibrozne strikture koju je možda potrebno kirurški liječiti. Dostupni podaci pokazuju da adalimumab ne uzrokuje i ne pogoršava strikture.

Starije osobe

Učestalost ozbiljnih infekcija među bolesnicima liječenima adalimumabom veća je u osoba starijih od 65 godina (3,7%) nego u osoba mlađih od 65 godina (1,5%). Neke od tih infekcija imale su smrtni ishod. Stoga se tijekom liječenja starijih osoba mora obratiti posebna pažnja na mogući rizik od infekcije.

Pedijatrijska populacija

Vidjeti iznad dio 'Cijepljenje'.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi od 0,8 ml, odnosno zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Djelovanje adalimumaba ispitivano je u bolesnika s reumatoidnim artritismom, poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom i psorijatičnim artritismom koji su dobivali adalimumab kao monoterapiju i u onih koji su istodobno uzimali i metotreksat. Stvaranje protutijela bilo je manje kada se adalimumab davao zajedno s metotreksatom nego kada se primjenjivala kao monoterapija. Primjena adalimumaba bez metotreksata rezultirala je povećanim stvaranjem protutijela, povećanim klirensom i smanjenom djelotvornošću adalimumaba (vidjeti dio 5.1).

Kombinirana terapija lijekom Kromeja i anakinrom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4 "Istodobna primjena bioloških antireumatika koji modificiraju tijek bolesti ili antagonista TNF-a").

Kombinirana terapija lijekom Kromeja i abataceptom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4 "Istodobna primjena bioloških antireumatika koji modificiraju tijek bolesti ili antagonista TNF-a").

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi trebaju razmotriti korištenje odgovarajuće kontracepcije kako bi spriječile trudnoću i trebale bi je nastaviti koristiti još najmanje pet mjeseci nakon posljednje doze lijeka Kromeja.

Trudnoća

Prospektivno prikupljeni podaci o velikom broju trudnoća izloženih adalimumabu (približno 2100) koje su završile živorođenjem s poznatim ishodom, uključujući više od 1500 trudnoća izloženih tijekom prvog tromjesečja, ne ukazuju na povećanu stopu malformacija u novorođenčeta.

U prospektivan kohortni registar uključeno je 257 žena s reumatoidnim artritismom ili Crohnovom bolešću koje su se liječile adalimumabom najmanje tijekom prvog tromjesečja te 120 žena s reumatoidnim artritismom ili Crohnovom bolešću koje se nisu liječile adalimumabom. Primarna mjera ishoda bila je prevalencija velikih (*major*) urođenih mana pri porođaju. Stopa trudnoća koje su završile najmanje jednim živorođenim djetetom s velikom urođenom manom iznosila je 6/69 (8,7%) među ženama liječenima adalimumabom koje su imale reumatoidni artritis i 5/74 (6,8%) među ženama s

reumatoidnim artritismom koje nisu primale liječenje (neprilagođen OR: 1,31; 95% CI: 0,38 - 4,52) te 16/152 (10,5%) među ženama liječenima adalimumabom koje su imale Crohnovu bolest i 3/32 (9,4%) među ženama s Crohnovom bolešću koje nisu primale liječenje (neprilagođen OR: 1,14; 95% CI: 0,31 - 4,16). Prilagođen OR (kod kojega su uzete u obzir početne razlike) iznosio je 1,10 (95% CI: 0,45 - 2,73) za reumatoidni artritis i Crohnovu bolest zajedno. Nije bilo velikih razlika između žena liječenih adalimumabom i onih koje ga nisu primale s obzirom na sekundarne mjere ishoda – spontane pobačaje, male (*minor*) urođene mane, prijevremeni porođaj, porođajnu veličinu i ozbiljne ili oportunističke infekcije, a nije prijavljeno nijedno mrtvorodenje ni zloćudna bolest. Na interpretaciju podataka mogu utjecati metodološka ograničenja ispitivanja, uključujući malu veličinu uzorka i dizajn koji nije uključivao randomizaciju.

Razvojna toksičnost ispitivana je kod majmuna, ali nisu zabilježeni znakovi toksičnosti za majku, embriotoksičnosti ni teratogenosti. Nisu dostupni pretklinički podaci o postnatalnoj toksičnosti adalimumaba (vidjeti dio 5.3).

Zbog inhibicije faktora tumorske nekroze α (TNF α), adalimumab primijenjen u trudnoći mogao bi utjecati na normalne imune odgovore novorođenčeta. Adalimumab se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to posve neophodno.

Adalimumab može prijeći preko posteljice u serum djece čije su majke tijekom trudnoće liječene adalimumabom. Zbog toga ta djeca mogu imati povećan rizik od infekcija. Djeci koja su u maternici bila izložena adalimumabu ne preporučuje se davati živa cjepiva (npr. cjepivo BCG) najmanje 5 mjeseci otkad je majka u trudnoći primila zadnju injekciju adalimumaba.

Dojenje

Ograničeni podaci iz objavljene literature ukazuju na to da se adalimumab izlučuje u majčino mlijeko u vrlo maloj koncentraciji te da koncentracije adalimumaba u majčinom mlijeku iznose 0,1% do 1% razine u serumu majke. Kada se primjenjuju peroralno, imunoglobulin G proteini prolaze proteolizu u crijevima te imaju malu bioraspoloživost. Ne očekuju se učinci na dojenje novorođenčad/dojenčad. Stoga se Kromeja može primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nisu dostupni pretklinički podaci o utjecaju adalimumaba na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Kromeja može imati mali utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon primjene lijeka Kromeja mogu se pojaviti vrtoglavica i poremećaji vida (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Kliničke studije u bolesnika koji boluju od gnojnog hidradenitisa su uključene u ovaj dio samo iz razloga javnog zdravlja. Međutim važno je da znate da Kromeja nije namijenjena niti odobrena za liječenje gnojnog hidradenitisa.

Sažetak sigurnosnog profila

Adalimumab je ispitivan u 9506 bolesnika u pivotalnim kontroliranim i otvorenim ispitivanjima tijekom razdoblja do 60 mjeseci ili dulje. Ispitivanjima su obuhvaćeni bolesnici s nedavnom pojavom reumatoidnog artritisa i oni s dugotrajnom bolešću te bolesnici s juvenilnim idiopatskim artritismom (poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom i artritismom povezanim s entezitismom), kao i oni s aksijalnim spondiloartritismom (ankilozantnim spondilitisom i aksijalnim spondiloartritismom bez radiološkog dokaza AS-a), psorijatičnim artritismom, Crohnovom bolešću, ulceroznim kolitisom, psorijazom, gnojnim hidradenitisom i uveitisom. Pivotalna kontrolirana ispitivanja uključivala su 6089 bolesnika liječenih adalimumabom i 3801 bolesnika koji je primao placebo ili neki aktivni usporedni

lijek tijekom kontroliranog razdoblja.

U dvostruko slijepim, kontroliranim dijelovima pivotalnih ispitivanja, liječenje je zbog štetnih događaja prekinuto u 5,9% bolesnika koji su dobivali adalimumab, odnosno 5,4% bolesnika iz kontrolne skupine.

Najčešće prijavljene nuspojave su infekcije (kao nazofaringitis, infekcija gornjih dišnih putova i sinusitis), reakcije na mjestu primjene (eritem, svrbež, krvarenje, bol ili oticanje), glavobolja i bol u mišićno-koštanom sustavu.

Uz adalimumab prijavljene su ozbiljne nuspojave. Antagonisti TNF-a, kao što je adalimumab, djeluju na imunološki sustav te njihova primjena može utjecati na obranu tijela od infekcija i raka. Kod primjene adalimumaba također su prijavljene infekcije sa smrtnim ishodom i po život opasne infekcije (uključujući sepsu, oportunističke infekcije i tuberkulozu), reaktivacija HBV-a i razne zloćudne bolesti (uključujući leukemiju, limfom i hepatosplenični T-stanični limfom).

Također su prijavljene ozbiljne hematološke, neurološke i autoimune reakcije. One uključuju rijetke prijave pancitopenije, aplastične anemije, demijelinizirajućih događaja u središnjem i perifernom živčanom sustavu te prijave lupusa, stanja povezanih s lupusom i Stevens-Johnsonova sindroma.

Pedijatrijska populacija

Općenito su štetni događaji u pedijatrijskih bolesnika prema učestalosti i tipu bili slični onima u odraslih bolesnika.

Tablični popis nuspojava

Sljedeći popis nuspojava temelji se na iskustvu iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet, a prikazane su dolje u Tablici 6 prema organskom sustavu i učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Uključene su one najučestalije primijećene kod različitih indikacija. Zvezdica (*) u stupcu 'Organski sustav' znači da se detaljnije informacije mogu pronaći u dijelovima 4.3, 4.4 i 4.8.

Tablica 6
Nuspojave

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	vrlo često	infekcije dišnih putova (uključujući infekcije donjih i gornjih dišnih putova, pneumoniju, sinusitis, faringitis, nazofaringitis i pneumoniju uzrokovanu virusom herpesa)
	često	sistemske infekcije (uključujući sepsu, kandidijazu i gripu), intestinalne infekcije (uključujući virusni gastroenteritis), infekcije kože i mekog tkiva (uključujući paronihiju, celulitis, impetigo, nekrotizirajući fasciitis i herpes zoster), infekcije uha, infekcije usne šupljine (uključujući herpes simpleks, herpes usne šupljine i infekcije zuba), infekcije reproduktivnog sustava (uključujući vulvovaginalne mikoze),

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
		infekcije mokraćnog sustava (uključujući pijelonefritis), gljivične infekcije infekcije zglobova
	manje često	neurološke infekcije (uključujući virusni meningitis), oportunističke infekcije i tuberkuloza (uključujući kokcidioidomikozu, histoplazmozu i infekciju kompleksom <i>mycobacterium avium</i>), bakterijske infekcije, infekcije oka, divertikulitis ¹⁾
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)*	često	rak kože, isključujući melanom (uključujući bazocelularni karcinom i karcinom skvamoznih stanica), benigne neoplazme
	manje često	limfom** novotvorine na solidnim organima (uključujući rak dojke, novotvorine na plućima i štitnjači), melanom**
	rijetko	leukemija ¹⁾
	nepoznato	hepatosplenični T-stanični limfom ¹⁾ karcinom Merkelovih stanica (neuroendokrini karcinom kože) ¹⁾
Poremećaj krvi i limfnog sustava*	vrlo često	leukopenija (uključujući neutropeniju i agranulocitozu), anemija
	često	leukocitoza, trombocitopenija
	manje često	idiopatska trombocitopenična purpura
	rijetko	pancitopenija
Poremećaji imunološkog sustava*	često	preosjetljivost, alergije (uključujući sezonske alergije)
	manje često	sarkoidoza ¹⁾ , vaskulitis

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
	rijetko	anafilaksa ¹⁾
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	povišena razina lipida
	često	hipokalijemija, povišene razine mokraćne kiseline, abnormalna razina natrija u krvi, hipokalcijemija, hiperglikemija, hipofosfatemija, dehidracija
Psihijatrijski poremećaji	često	promjene raspoloženja (uključujući depresiju), anksioznost, nesanica
Poremećaji živčanog sustava*	vrlo često	glavobolja
	često	parestezije (uključujući hipoesteziiju), migrena, kompresija korijena živca
	manje često	cerebrovaskularni događaj ¹⁾ , tremor neuropatija
	rijetko	multipla skleroza, demijelinizirajući poremećaji (npr. optički neuritis, Guillain-Barréov sindrom) ¹⁾
Poremećaji oka	često	oštećenje vida, konjunktivitis, blefaritis, oticanje očiju
	manje često	diplopija
Poremećaji uha i labirinta	često	vertigo
	manje često	gluhoba, tinitus
Srčani poremećaji*	često	tahikardija
	manje često	infarkt miokarda ¹⁾ , aritmija, kongestivno zatajenje srca
	rijetko	zastoj srca

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Krvožilni poremećaji	često	hipertenzija, navale crvenila, hematomi
	manje često	aneurizma aorte, okluzije arterijskih žila, tromboflebitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja*	često	astma, dispneja, kašalj
	manje često	plućna embolija ¹⁾ , intersticijska plućna bolest, kronična opstruktivna plućna bolest, pneumonitis pleuralna efuzija ¹⁾
	rijetko	plućna fibroza ¹⁾
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	bol u abdomenu mučnina i povraćanje
	često	krvarenje u probavnom sustavu, dispepsija, gastroezofagusna refluksna bolest, sičca sindrom
	manje često	pankreatitis, disfagija, edem lica
	rijetko	intestinalna perforacija ¹⁾
Poremećaji jetre i žučni*	vrlo često	povišeni jetreni enzimi
	manje često	kolecistitis i kolelitijaza, steatoza jetre, povišen bilirubin
	rijetko	hepatitis reaktivacija hepatitisa B ¹⁾ autoimuni hepatitis ¹⁾
	nepoznato	zatajenje jetre ¹⁾
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	osip (uključujući eksfolijativni osip)

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
	često	pogoršanje ili nova pojava psorijaze (uključujući palmoplantarnu pustuloznu psorijazu) ¹⁾ , urtikarija, stvaranje modrica (uključujući purpuru), dermatitis (uključujući ekcem), pucanje noktiju, pojačano znojenje (hiperhidroza), alopecija ¹⁾ , pruritus
	manje često	noćno znojenje, ožiljci
	rijetko	multiformni eritem ¹⁾ , Stevens-Johnsonov sindrom ¹⁾ , angioedem ¹⁾ , kutani vaskulitis ¹⁾ lihenoidne kožne reakcije ¹⁾
	nepoznato	pogoršanje simptoma dermatomiozitisa ¹⁾
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	mišićno-kožna bol
	često	spazmi mišića (uključujući povećanje razine kreatin fosforilaze)
	manje često	rabdomioliza, sistemski lupus eritematosus
	rijetko	sindrom sličan lupusu ¹⁾
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	često	oštećenje funkcije bubrega, hematurija
	manje često	nokturija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	manje često	erektilna disfunkcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene*	vrlo često	reakcije na mjestu primjene (uključujući eritem na mjestu primjene)
	često	bol u prsištu, edem pireksija ¹⁾
	manje često	upala

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Pretrage*	često	poremećaji koagulacije i krvarenja (uključujući produljenje aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena), pozitivan nalaz testa na autoprotutijela (uključujući protutijela na dvolančanu DNK), povišena laktat dehidrogenaza u krvi
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	često	otežano cijeljenje

* detaljnije informacije mogu se pronaći u dijelovima 4.3, 4.4 i 4.8

** uključujući otvorene produžetke ispitivanja

¹⁾ uključujući podatke iz spontanog prijavljivanja

Gnojni hidradenitis (*Hidradenitis suppurativa*)

Sigurnosni profil adalimumaba u bolesnika s gnojnim hidradenitisom liječenih jednom tjedno bio je u skladu s poznatim sigurnosnim profilom adalimumaba.

Uveitis

Sigurnosni profil adalimumaba u bolesnika s uveitisom liječenih svaki drugi tjedan bio je u skladu s poznatim sigurnosnim profilom adalimumaba.

Opis odabranih nuspojava

Reakcije na mjestu primjene

U pivotalnim kontroliranim ispitivanjima u odraslih i djece, reakcije na mjestu primjene (eritem i/ili svrbež, krvarenje, bol ili oticanje) pojavile su se u 12,9% bolesnika liječenih adalimumabom u usporedbi sa 7,2% bolesnika koji su dobivali placebo ili aktivni kontrolni lijek. Liječenje obično nije trebalo prekidati zbog reakcija na mjestu primjene.

Infekcije

U pivotalnim kontroliranim ispitivanjima u odraslih i djece, stopa infekcija bila je 1,51 po bolesnik-godini u bolesnika liječenih adalimumabom, odnosno 1,46 po bolesnik-godini u bolesnika koji su primali placebo ili aktivni kontrolni lijek. To su bili pretežito nazofaringitis, infekcija gornjeg dišnog sustava i sinusitisa. Većina bolesnika nastavila je primjenjivati adalimumab nakon što je infekcija izliječena.

Incidencija ozbiljnih infekcija bila je 0,04 po bolesnik-godini u bolesnika liječenih adalimumabom, odnosno 0,03 po bolesnik-godini u onih koji su primali placebo ili aktivni kontrolni lijek.

U kontroliranim i otvorenim ispitivanjima adalimumaba u odraslih i djece zabilježene su ozbiljne infekcije (u rijetkim slučajevima i sa smrtnim ishodom), među kojima i tuberkuloza (uključujući njezin milijarni oblik i izvanplućne lokalizacije) te invazivne oportunističke infekcije (npr. diseminirana ili ekstrapulmonalna histoplazmoza, blastomikoza, kokcidioidomikoza, pneumocistis, kandidijaza, aspergiloza i listerioza). Većina slučajeva tuberkuloze dijagnosticirana je u prvih osam mjeseci liječenja, što može biti posljedica aktivacije postojećeg latentnog oblika bolesti.

Zloćudne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

U 249 pedijatrijskih bolesnika s izloženošću od 655,6 bolesnik-godina tijekom ispitivanja adalimumaba u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom (poliartikularnim juvenilnim idiopatskim

artritisom i artritisom povezanim s entezitisom) nisu primijećene zloćudne bolesti. Dodatno, nisu primijećene zloćudne bolesti u 192 pedijatrijska bolesnika s izloženošću od 498,1 bolesnik-godina u ispitivanjima adalimumaba u pedijatrijskih bolesnika s Crohnovom bolešću. Zloćudne bolesti nisu primijećene ni u 77 pedijatrijskih bolesnika s izloženošću od 80,0 bolesnik-godina u ispitivanju adalimumaba provedenom u pedijatrijskih bolesnika s kroničnom plak psorijazom. Zloćudne bolesti nisu primijećene u 60 pedijatrijskih bolesnika s izloženošću od 58,4 bolesnik-godina u ispitivanju adalimumaba provedenom u pedijatrijskih bolesnika s uveitisom.

U kontroliranim dijelovima pivotalnih ispitivanja terapije adalimumabom koja su trajala barem 12 tjedana u odraslih bolesnika s umjerenim do teškim aktivnim reumatoidnim artritisom, ankilozantnim spondilitisom, aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza AS-a, psorijatičnim artritisom, psorijazom, gnojnim hidradenitisom, Crohnovom bolešću, ulceroznim kolitisom i uveitisom, primijećene su zloćudne bolesti, isključujući limfome i nemelanomske tumore kože, u stopi od 6,8 (4,4; 10,5) na 1000 bolesnik-godina (interval pouzdanosti 95%) u 5291 bolesnika liječenog adalimumabom, naspram 6,3 (3,4; 11,8) na 1000 bolesnik-godina u 3444 bolesnika iz kontrolne skupine (medijan trajanja terapije bio je 4,0 mjeseci u bolesnika liječenih adalimumabom i 3,8 mjeseci u kontrolnoj skupini bolesnika). Stopa nemelanomskih tumora kože (interval pouzdanosti 95%) bila je 8,8 (6,0; 13,0) na 1000 bolesnik-godina u bolesnika liječenih adalimumabom, odnosno 3,2 (1,3; 7,6) na 1000 bolesnik-godina u kontrolnoj skupini bolesnika. Od tih tumora kože, karcinom skvamoznih stanica javljao se (interval pouzdanosti 95%) u stopi od 2,7 (1,4; 5,4) na 1000 bolesnik-godina u bolesnika liječenih adalimumabom i u stopi od 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 bolesnik-godina u kontrolnoj skupini. Limfomi su se javljali u stopi (interval pouzdanosti 95%) od 0,7 (0,2; 2,7) na 1000 bolesnik-godina u bolesnika liječenih adalimumabom, odnosno u stopi od 0,5 (0,1; 4,5) na 1000 bolesnik-godina u kontrolnoj skupini.

Kada se objedine rezultati kontroliranih dijelova tih ispitivanja te otvorenih produžetaka ispitivanja koji su u tijeku ili dovršeni, s ukupno 6427 bolesnika i više od 26 439 bolesnik-godina terapije te medijanom trajanja od 3,3 godine, primijećena stopa zloćudnih bolesti, isključujući limfome i nemelanomske tumore kože, iznosi približno 8,5 na 1000 bolesnik-godina. Primijećena stopa nemelanomskih tumora kože je približno 9,6 na 1000 bolesnik-godina, a limfoma 1,3 na 1000 bolesnik-godina.

Nakon stavljanja lijeka u promet, od siječnja 2003. godine do prosinca 2010. godine, pretežito u bolesnika s reumatoidnim artritisom, prijavljena je stopa zloćudnih bolesti od približno 2,7 na 1000 bolesnik-godina liječenja. Prijavljene stope nemelanomskih tumora kože i limfoma bile su oko 0,2 odnosno 0,3 na 1000 bolesnik-godina liječenja (vidjeti dio 4.4).

Prijavljeni su i rijetki slučajevi hepatospleničnog T-staničnog limfoma u bolesnika liječenih adalimumabom nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.4).

Autoprotutijela

U ispitivanjima (I – V) kod reumatoidnog artritisa, uzorci seruma bolesnika u više su vremenskih točaka testirani na prisutnost autoprotutijela. U tim ispitivanjima, u 11,9% bolesnika liječenih adalimumabom i 8,1% bolesnika koji su primali placebo i aktivni kontrolni lijek i koji su prije početka liječenja imali negativan titar antinuklearnih protutijela zabilježen je pozitivan titar nakon 24 tjedna primjene lijeka. Klinički simptomi koji upućuju na razvoj sindroma sličnog lupusu zabilježeni su u dva od ukupno 3441 bolesnika liječenog adalimumabom iz svih ispitivanja reumatoidnog artritisa i psorijatičnog artritisa. Ti su se bolesnici oporavili nakon prekida liječenja. Ni u jednog bolesnika nije se razvio lupusni nefritis niti su se pojavili simptomi u središnjem živčanom sustavu.

Hepatobilijarni događaji

U kontroliranim ispitivanjima faze III u kojima se adalimumab primjenjivao u bolesnika s reumatoidnim artritisom i psorijatičnim artritisom, s kontrolnim razdobljem koje je trajalo u rasponu od 4 do 104 tjedna, povišenje razine ALT-a ≥ 3 x GGN (gornja granica normalnog raspona) zabilježeno je u 3,7% bolesnika liječenih adalimumabom i 1,6% bolesnika iz kontrolne skupine.

U kontroliranim ispitivanjima faze III u kojima se adalimumab primjenjivao u bolesnika u dobi od 4 do 17 godina s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom i u bolesnika u dobi od 6 do 17 godina s artritisom povezanim s entezitisom, povišenje ALT-a ≥ 3 x GGN zabilježeno je u 6,1% bolesnika liječenih adalimumabom i 1,3% bolesnika iz kontrolne skupine. Većinom je povišenje ALT-a zabilježeno pri istodobnoj primjeni s metotreksatom. Nije zabilježeno povišenje ALT-a ≥ 3 x GGN u ispitivanju faze III u kojem se adalimumab primjenjivao u bolesnika s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom u dobi od 2 do <4 godine.

U kontroliranim ispitivanjima faze III u kojima se adalimumab primjenjivao u bolesnika s Crohnovom bolešću i ulceroznim kolitisom, s kontrolnim razdobljem koje je trajalo u rasponu od 4 do 52 tjedna, povišenje razine ALT-a ≥ 3 x GGN zabilježeno je u 0,9% bolesnika liječenih adalimumabom i 0,9% bolesnika iz kontrolne skupine.

U ispitivanju faze III adalimumaba u pedijatrijskih bolesnika s Chronovom bolešću, koje je ocijenilo djelotvornost i sigurnost dvaju režima terapije održavanja dozom prilagođenom tjelesnoj težini nakon indukcijske terapije prilagođene tjelesnoj težini do 52 tjedna liječenja, povišenje ALT-a ≥ 3 x GGN javilo se u 2,6% (5/192) bolesnika, od kojih je njih četvero na početku liječenja bilo izloženo istodobnoj terapiji imunosupresivima.

U kontroliranim ispitivanjima faze III u kojima se adalimumab primjenjivao u bolesnika s plak psorijazom, s kontrolnim razdobljem koje je trajalo u rasponu od 12 do 24 tjedna, povišenja razine ALT-a ≥ 3 x GGN zabilježena su u 1,8% bolesnika liječenih adalimumabom i 1,8% bolesnika iz kontrolne skupine.

U ispitivanju faze III u kojem se adalimumab primjenjivao u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom, nisu primijećena povišenja razine ALT-a ≥ 3 x GGN.

U kontroliranim ispitivanjima adalimumaba (početne doze od 160 mg u nultom tjednu i 80 mg u 2. tjednu, a zatim 40 mg svaki tjedan, počevši od 4. tjedna) u bolesnika s gnojnim hidradenitisom, uz kontrolno razdoblje u trajanju od 12 do 16 tjedana, povišenja razine ALT-a ≥ 3 x GGN zabilježena su u 0,3% bolesnika liječenih adalimumabom i 0,6% bolesnika iz kontrolne skupine.

U kontroliranim ispitivanjima adalimumaba (početne doze od 80 mg u nultom tjednu, nakon kojih slijede doze od 40 mg svaki drugi tjedan, počevši od 1. tjedna) u odraslih bolesnika s uveitisom u trajanju do 80 tjedana, uz medijan izloženosti od 166,5 dana u bolesnika liječenih adalimumabom te 105,0 dana u bolesnika iz kontrolne skupine, povišenja razine ALT-a ≥ 3 x GGN zabilježena su u 2,4% bolesnika liječenih adalimumabom i 2,4% bolesnika iz kontrolne skupine.

U kliničkim ispitivanjima kod svih indikacija, bolesnici s povišenim razinama ALT-a nisu imali simptome i u većini slučajeva povišenje je bilo prolazno i riješilo se nastavkom liječenja. Ipak, nakon stavljanja lijeka u promet zaprimljene su prijave zatajenja jetre kao i manje teških poremećaja jetre koji mogu prethoditi zatajenju jetre, kao što su hepatitis, uključujući autoimuni hepatitis, u bolesnika koji su primali adalimumab.

Istodobna primjena azatioprina/6-merkaptopurina

U ispitivanjima kod Crohnove bolesti u odraslih, kod kombinacije adalimumaba i azatioprina/6-merkaptopurina primijećene su veće incidencije nuspojava povezanih sa zloćudnim bolestima i ozbiljnim infekcijama nego kod primjene samo adalimumaba.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnikase traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima nisu primijećene toksične reakcije koje bi ograničavale dozu. Najveća ispitivana doza bila je višestruka intravenska doza od 10 mg/kg, koja je oko 15 puta veća od preporučene doze.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, Inhibitori faktora tumorske nekroze alfa (TNF- α).
ATK oznaka: L04AB04

Kromeja je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

Mehanizam djelovanja

Adalimumab se specifično veže za TNF (faktor tumorske nekroze) i neutralizira biološku funkciju TNF-a blokirajući njegovu interakciju s površinskim staničnim TNF-receptorima p55 i p75.

Adalimumab također modulira biološke odgovore koje inducira ili regulira TNF, uključujući promjene u razinama adhezijskih molekula koje su odgovorne za migraciju leukocita (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1 s IC_{50} od 0,1-0,2 nM).

Farmakodinamički učinci

Nakon liječenja adalimumabom u bolesnika s reumatoidnim artritisom primijećeno je naglo snižavanje razina reaktanata akutne faze upale (C-reaktivni protein [CRP] i brzina sedimentacije eritrocita [SE]) i serumskih citokina (IL-6) u usporedbi s početnim vrijednostima. Serumske razine matriksnih metaloproteinaza (MMP-1 i MMP-3) koje uzrokuju preoblikovanje tkiva odgovorno za uništenje hrskavice također su se smanjile nakon uzimanja adalimumaba. Bolesnici liječeni adalimumabom obično pokazuju poboljšanje hematoloških znakova kronične upale.

U bolesnika s poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, Crohnovom bolešću i ulceroznim kolitisom primijećeno je naglo smanjenje razina CRP-a nakon liječenja adalimumabom. U bolesnika s Crohnovom bolešću primijećeno je smanjenje broja stanica u debelom crijevu koje ekspimiraju markere upale, uključujući i značajno sniženje ekspresije TNF α . Endoskopska ispitivanja intestinalne mukoze pokazala su znakove zacjeljivanja sluznice u bolesnika liječenih adalimumabom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Reumatoidni artritis

Djelovanje adalimumaba ispitivano je u više od 3000 bolesnika u svim kliničkim ispitivanjima reumatoidnog artritisa (RA). Djelotvornost i sigurnost adalimumaba ocijenjena je u pet randomiziranih, dvostruko slijepih, dobro kontroliranih ispitivanja. Neki su bolesnici liječeni kroz razdoblje i do 120 mjeseci.

Ispitivanje RA I obuhvatilo je 271 bolesnika s umjereno teškim do teškim aktivnim reumatoidnim artritisom u dobi od 18 godina i starijih u kojih prethodna terapija barem jednim antireumatskim lijekom koji modificira tijek bolesti nije bila uspješna, u kojih nije bio dovoljno djelotvoran metotreksat u dozi od 12,5 do 25 mg (10 mg ako bolesnik ne podnosi metotreksat) jednom tjedno i u kojih je doza metotreksata bila konstantno 10 do 25 mg jednom tjedno. Bolesnici su svaki drugi tjedan

tijekom 24 tjedna dobivali adalimumab ili placebo u dozi od 20, 40 ili 80 mg.

Ispitivanje RA II obuhvatilo je 544 bolesnika s umjereno teškim do teškim aktivnim reumatoidnim artritismom u dobi od 18 godina i starijih u kojih prethodna terapija barem jednim antireumatskim lijekom koji modificira tijek bolesti nije bila uspješna. Adalimumab u dozi od 20 ili 40 mg primjenjivao se ili svaki drugi tjedan naizmjenično s placebo (jedan tjedan adalimumab, drugi tjedan placebo), ili svaki tjedan tijekom 26 tjedana; placebo se primjenjivao svaki tjedan tijekom istog razdoblja. Bolesnici nisu smjeli uzimati nikakve druge antireumatske lijekove koji modificiraju tijek bolesti.

Ispitivanje RA III obuhvatilo je 619 bolesnika s umjereno do teško aktivnim reumatoidnim artritismom u dobi ≥ 18 godina koji nisu učinkovito odgovorili na prethodnu terapiju metotreksatom u dozi od 12,5 do 25 mg ili koji nisu podnosili metotreksat u dozi od 10 mg jednom tjedno. Bolesnici su bili podijeljeni u tri skupine. Prva je dobivala injekcije placeba svaki tjedan tijekom 52 tjedna. Druga je dobivala 20 mg adalimumaba svaki tjedan tijekom 52 tjedna, dok je treća skupina svaki tjedan naizmjenično dobivala 40 mg adalimumaba ili placebo (jedan tjedan 40 mg adalimumaba, drugi tjedan placebo). Po završetku prva 52 tjedna, 457 bolesnika uključeno je u otvoreni produžetak ispitivanja u kojem su se adalimumab u dozi od 40 mg/MTX primjenjivali svaka dva tjedna do 10 godina.

U ispitivanju RA IV prvenstveno se ocjenjivala sigurnost u 636 bolesnika u dobi ≥ 18 godina s umjereno teškim do teškim aktivnim reumatoidnim artritismom. U ispitivanje su mogli biti uključeni bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti i oni koji su već dobivali antireumatsku terapiju, pod uvjetom da je ta terapija bila stabilna najmanje 28 dana. Ove terapije uključuju metotreksat, leflunomid, hidroksiklorokin, sulfasalazin i/ili soli zlata. Bolesnici su nasumce podijeljeni u dvije skupine od kojih je jedna dobivala 40 mg adalimumaba, a druga placebo svaki drugi tjedan tijekom 24 tjedna.

Ispitivanje RA V obuhvatilo je 799 odraslih bolesnika s umjereno do teško aktivnim reumatoidnim artritismom (srednja vrijednost trajanja bolesti kraća od 9 mjeseci) koji do tada nisu bili liječeni metotreksatom. Tijekom 104 tjedna uspoređivana je djelotvornost kombiniranog liječenja (40 mg adalimumaba svaka dva tjedna/metotreksat), monoterapije adalimumabom (40 mg svaka dva tjedna) te monoterapije metotreksatom na smanjenje simptoma i znakova te brzinu progresije oštećenja zglobova kod reumatoidnog artritisa. Po završetku prva 104 tjedna, 497 bolesnika uključeno je u otvoreni produžetak ispitivanja u kojem se adalimumab u dozi od 40 mg primjenjivao svaka dva tjedna tijekom razdoblja do 10 godina.

Primarni ishod ispitivanja RA I, II i III te sekundarni ishod ispitivanja RA IV bio je postotak bolesnika u kojih je postignut terapijski odgovor ACR 20 nakon 24, odnosno 26 tjedana liječenja. Primarni ishod ispitivanja RA V bio je postotak bolesnika u kojih je postignut terapijski odgovor ACR 50 nakon 52 tjedna liječenja. Dodatni primarni ishod ispitivanja RA III i V bilo je usporavanje progresije bolesti (na temelju radioloških nalaza) nakon 52 tjedna liječenja. Primarni ishod ispitivanja RA III bile su i promjene u kvaliteti života.

ACR odgovor

Postotak bolesnika liječenih adalimumabom u kojih je postignut terapijski odgovor ACR 20, 50 i 70 bio je podjednak u ispitivanjima RA I, II i III. Rezultati zabilježeni u skupini koja je dobivala 40 mg svaka dva tjedna prikazani su u Tablici 7.

Tablica 7
ACR odgovori u ispitivanjima kontroliranim placebom
(postotak bolesnika)

Odgovor	Ispitivanje RA I ^{a**}		Ispitivanje RA II ^{a**}		Ispitivanje RA 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 mjeseci	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 mjeseci	ND	ND	ND	ND	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 mjeseci	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 mjeseci	ND	ND	ND	ND	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 mjeseci	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 mjeseci	ND	ND	ND	ND	4,5%	23,2%

^a Ispitivanje RA I nakon 24 tjedna, ispitivanje RA II nakon 26 tjedana, ispitivanje RA III nakon 24 tjedna i nakon 52 tjedna

^b 40 mg adalimumaba primijenjenog svaki drugi tjedan

^c MTX = metotreksat

**p<0,01, adalimumab u usporedbi s placebom

U ispitivanjima RA I – IV sve pojedinačne komponente kriterija ACR odgovora (broj bolnih i otečenih zglobova, liječnikova i bolesnikova ocjena aktivnosti bolesti i boli, indeks onesposobljenosti (HAQ) i razine CRP-a (mg/dl)) pokazale su poboljšanje nakon 24 ili 26 tjedana primjene adalimumaba u odnosu na placebo. U ispitivanju RA III to se poboljšanje održalo 52 tjedna.

U većine je bolesnika postignuti ACR odgovor održan u otvorenom produžetku ispitivanja RA III kada su praćeni do 10 godina. Kroz 5 godina, terapiju adalimumabom 40 mg svaka dva tjedna nastavilo je 114 od 207 bolesnika koji su bili randomizirani u skupinu koja je primala adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan. Među njima je njih 86 (75,4%), 72 (63,2%) odnosno 41 (36%) imalo odgovor ACR 20, ACR 50 odnosno ACR 70. Kroz 10 godina, terapiju adalimumabom 40 mg svaka dva tjedna nastavio je 81 od 207 bolesnika. Među njima je njih 64 (79,0%), 56 (69,1%), odnosno 43 (53,1%) imalo odgovor ACR 20, ACR 50 odnosno ACR 70.

U ispitivanju RA IV, ACR 20 odgovor u bolesnika liječenih adalimumabom uz standardnu skrb bio je statistički značajno bolji nego u bolesnika koji su primali placebo uz standardnu skrb (p<0,001).

U ispitivanjima RA I – IV, bolesnici liječeni adalimumabom postigli su statistički značajno bolje odgovore ACR 20 i 50 u usporedbi s placebom već jedan do dva tjedna nakon početka liječenja.

U ispitivanju RA V, u kojem su obuhvaćeni bolesnici u ranoj fazi reumatoidnog artritisa koji do tada nisu bili liječeni metotreksatom, kombiniranom primjenom adalimumaba i metotreksata tijekom 52 tjedna postignut je brži i statistički značajno bolji ACR odgovor nego uz monoterapiju metotreksatom, odnosno adalimumabom. Postignuti ACR odgovor održan je tijekom 104 tjedna liječenja (Tablica 8).

Tablica 8
ACR odgovori u ispitivanju RA V
(postotak bolesnika)

Odgovor	MTX n=257	Adalimumab n=274	Adalimumab/ MTX n=268	p-vrijednost ^a	p-vrijednost ^b	p-vrijednost ^c
ACR 20						
52 tjedna	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	< 0,001	0,043
104 tjedna	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
52 tjedna	45,9%	41,2%	61,6%	< 0,001	< 0,001	0,317
104 tjedna	42,8%	36,9%	59,0%	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
52 tjedna	27,2%	25,9%	45,5%	< 0,001	< 0,001	0,656
104 tjedna	28,4%	28,1%	46,6%	< 0,001	< 0,001	0,864
^a p-vrijednost dobivena sparnom usporedbom monoterapije metotreksatom i kombinirane terapije adalimumabom i metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa ^b p-vrijednost dobivena sparnom usporedbom monoterapije adalimumabom i kombinirane terapije adalimumabom i metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa ^c p-vrijednost dobivena sparnom usporedbom monoterapije adalimumabom i monoterapije metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U test						

U otvorenom produžetku ispitivanja RA V, stope ACR odgovora održale su se tijekom praćenja u trajanju do 10 godina. Od 542 bolesnika randomizirana za primanje adalimumaba u dozi od 40 mg svaka dva tjedna, njih 170 nastavilo je liječenje adalimumabom u dozi od 40 mg svaka dva tjedna tijekom 10 godina. Među njima su 154 bolesnika (90,6%) imala odgovor ACR 20, 127 bolesnika (74,7%) odgovor ACR 50, a 102 bolesnika (60,0%) odgovor ACR 70.

Nakon 52 tjedna liječenja, klinička remisija postignuta je u 42,9% bolesnika liječenih kombinacijom adalimumaba i metotreksata (DAS28 [CRP] < 2,5) u usporedbi s 20,6% bolesnika koji su dobivali monoterapiju metotreksatom, odnosno 23,4% bolesnika koji su dobivali monoterapiju adalimumabom. Kombinirana primjena adalimumaba i metotreksata pokazala se klinički i statistički superiornom monoterapiji metotreksatom ($p < 0,001$) i adalimumabom ($p < 0,001$) u postizanju niske aktivnosti bolesti u bolesnika s nedavno dijagnosticiranim umjerenim do teškim reumatoidnim artritisom. Odgovor bolesnika u dvjema skupinama liječenima monoterapijom bio je sličan ($p=0,447$). Od 342 ispitanika izvorno randomizirana za monoterapiju adalimumabom ili liječenje kombinacijom adalimumaba i metotreksata koji su ušli u otvoreni produžetak ispitivanja, 171 ispitanik završio je 10 godina liječenja adalimumabom. Za 109 od tih ispitanika (63,7%) prijavljeno je da su bili u remisiji nakon 10 godina.

Radiološki odgovor

U ispitivanju RA III, u kojem je srednje trajanje reumatoidnog artritisa u bolesnika liječenih adalimumabom bilo 11 godina, strukturno oštećenje zglobova procjenjivalo se radiološki, a izraženo je promjenom ukupnog zbroja bodova prema modificiranoj Sharpovoj ljestvici (engl. *Total Sharp Score*, TSS) i njezinih komponenti, rezultatu za eroziju i rezultatu za suženje zglobnih prostora. Radiološki nalazi u bolesnika liječenih kombinacijom adalimumaba i metotreksata pokazali su znatno sporiju progresiju strukturnih oštećenja zglobova nego u bolesnika liječenih samo metotreksatom tijekom 6 i 12 mjeseci (vidjeti Tablicu 9).

Iz otvorenog produžetka ispitivanja RA III vidi se da je smanjenje stope progresije strukturnog oštećenja u određenog dijela bolesnika održano kroz 8 i 10 godina. U 81 od 207 bolesnika koji su uzimali adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan učinjena je radiografska kontrola nakon 8 godina. Njih 48 nije imalo znakove progresije strukturnog oštećenja, definirane kao promjena početne vrijednosti mTSS za 0,5 ili manje. U 79 od 207 bolesnika koji su uzimali adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan učinjena je radiografska kontrola nakon 10 godina. Njih 40 nije imalo znakove progresije strukturnog

oštećenja, definirane kao promjena početne vrijednosti mTSS za 0,5 ili manje.

Tablica 9
Srednje vrijednosti promjena radioloških nalaza tijekom 12 mjeseci u ispitivanju RA III

	Placebo/MTX ^a	Adalimumab/MTX 40 mg svaka dva tjedna	Placebo/MTX - Adalimumab/MTX (95% interval pouzdanosti ^b)	p- vrijednost
ukupan zbroj bodova prema Sharpu	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	<0,001 ^c
rezultat za eroziju	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	<0,001
JSN ^d rezultat	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^ametotreksat

^brazlike između metotreksata i adalimumaba s obzirom na promjene ukupnog zbroja bodova na razini intervala pouzdanosti od 95%

^cna osnovi analize ranga

^dsuženje zglobnih prostora (eng. *Joint Space Narrowing*)

U ispitivanju RA V, strukturno oštećenje zglobova procjenjivalo se radiološki i izraženo je promjenom ukupnog zbroja bodova prema Sharpu (Tablica 10).

Tablica 10
Srednje vrijednosti promjena radioloških nalaza nakon 52 tjedna u ispitivanju RA V

	MTX n=257 (95% interval pouzdanosti)	Adalimumab n=274 (95% interval pouzdanosti)	Adalimumab/MTX n=258 (95% interval pouzdanosti)	p- vrijednost ^a	p- vrijednost ^b	p- vrijednost ^c
ukupan zbroj bodova prema Sharpu	5,7 (4,2 – 7,3)	3,0 (1,7 – 4,3)	1,3 (0,5 – 2,1)	<0,001	0,0020	<0,001
rezultat za eroziju	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 rezultat	2,0 (1,2 – 2,8)	1,3 (0,5 – 2,1)	0,5 (0 – 1,0)	<0,001	0,0037	0,151

^ap-vrijednost dobivena sparnom usporedbom monoterapije metotreksatom i kombinirane terapije adalimumabom i metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa

^bp-vrijednost dobivena sparnom usporedbom monoterapije adalimumabom i kombinirane terapije adalimumabom i metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa

^cp-vrijednost dobivena sparnom usporedbom monoterapije adalimumabom i monoterapije metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa

Nakon 52 i 104 tjedna liječenja, postotak bolesnika bez progresije bolesti (promjena ukupnog zbroja bodova prema Sharpu $\leq 0,5$) bio je značajno veći u skupini liječenoj kombinacijom adalimumaba i metotreksata (63,8% odnosno 61,2%) u usporedbi sa skupinom koja je dobivala monoterapiju metotreksatom (37% odnosno 33,5%, $p < 0,001$) i monoterapiju adalimumabom (50,7%, $p < 0,002$ odnosno 44,5%, $p < 0,001$).

U otvorenom produžetku ispitivanja RA V, srednja vrijednost promjene ukupnog zbroja bodova prema modificiranoj Sharpovoj ljestvici od početka ispitivanja do 10. godine iznosila je 10,8 u bolesnika izvorno randomiziranih za monoterapiju metotreksatom, 9,2 u bolesnika izvorno randomiziranih za

monoterapiju adalimumabom te 3,9 u bolesnika izvorno randomiziranih za liječenje kombinacijom adalimumaba i metotreksata. Odgovarajući udio bolesnika bez radiološke progresije iznosio je 31,3%, 23,7% odnosno 36,7%.

Kvaliteta života i fizička funkcija

Kvaliteta života vezana uz zdravlje i fizička funkcija ocjenjivale su se uz pomoć indeksa onesposobljenosti Upitnika za ocjenu zdravstvenog stanja (engl. *Health Assessment Questionnaire*, HAQ) u četiri originalna adekvatna i dobro kontrolirana klinička ispitivanja, a to je bio i unaprijed određen primarni ishod nakon 52 tjedna liječenja u ispitivanju RA III. Nakon 6 mjeseci praćenja, u sva četiri ispitivanja zabilježeno je statistički značajno veće poboljšanje indeksa onesposobljenosti HAQ s obzirom na početne vrijednosti pri svim dozama/režimima davanja adalimumaba nego kod placeba, a identičan je nalaz primijećen i nakon 52 tjedna u ispitivanju RA III. Rezultati Kratke zdravstvene ankete (engl. *Short Form Health Survey*, SF 36) podupiru te nalaze za sve doze/režime davanja adalimumaba u sva četiri ispitivanja, sa statistički značajnim rezultatom za cjelokupnu fizičku komponentu (engl. *Physical Component Summary*, PCS) te statistički značajno boljom ocjenom boli i vitalnosti pri dozi od 40 mg svaki drugi tjedan. Statistički značajno smanjenje umora prema rezultatu dobivenom funkcionalnom ocjenom terapije kroničnih bolesti (engl. *Functional Assessment Of Chronic Illness Therapy*, FACIT) zabilježeno je u sva tri ispitivanja u kojima je taj parametar ispitivan (ispitivanja RA I, III, IV).

U ispitivanju RA III, kod većine koji su postigli poboljšanje fizičke funkcije i nastavili liječenje održano je poboljšanje tijekom 520 tjedana (120 mjeseci) otvoreno liječenja. Poboljšanje kvalitete života mjereno je do 156. tjedna (36 mjeseci) i poboljšanje se održalo tijekom tog razdoblja.

U ispitivanju RA V, poboljšanje indeksa onesposobljenosti HAQ i fizičke komponente SF 36 nakon 52 tjedna bilo je veće u bolesnika liječenih kombinacijom adalimumaba i metotreksata ($p < 0,001$) u usporedbi s bolesnicima koji su dobivali monoterapiju metotreksatom, odnosno adalimumabom, i to se poboljšanje održalo tijekom 104 tjedna liječenja. Među 250 ispitanika koji su dovršili otvoreni produžetak ispitivanja, poboljšanja fizičke funkcije održala su se tijekom 10 godina liječenja.

Juvenilni idiopatski artritis (JIA)

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis (pJIA)

Sigurnost i djelotvornost primjene adalimumaba ocijenjena je u dvama ispitivanjima (pJIA I i II) u djece s aktivnim poliartikularnim ili poliartikularnim tijekom juvenilnog idiopatskog artritisa i raznim vrstama početka JIA (najčešće negativni reumatoidni faktor ili pozitivni poliartritis i prošireni oligoartritis).

pJIA-I

Sigurnost i djelotvornost primjene adalimumaba ocijenjena je u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko-slijepom ispitivanju s paralelnim skupinama koje je uključivalo 171 dijete (u dobi od 4-17 godina) s poliartikularnim JIA. U otvorenoj uvodnoj fazi ispitivanja bolesnici su podijeljeni u dvije skupine, jedna koja je uzimala metotreksat (označena s MTX) i ona koja nije (označena s ne-MTX). Bolesnici u ne-MTX skupini ili nikad nisu uzimali metotreksat ili su ga prestali uzimati bar dva tjedna prije uzimanja ispitivanog lijeka. Bolesnici su i dalje uzimali stabilne doze NSAIL-a i/ili prednizona ($\leq 0,2$ mg/kg/dan ili najviše 10 mg/dan). U ovoj otvorenoj uvodnoj fazi ispitivanja svi bolesnici su primali 24 mg/m² adalimumaba do maksimalne doze od 40 mg adalimumaba, svaki drugi tjedan kroz 16 tjedana. Raspored bolesnika prema dobi te minimalnoj i maksimalnoj dozi i medijanu doze tijekom ove faze prikazan je u Tablici 11.

Tablica 11
Raspored bolesnika prema dobi i dozi adalimumaba primljenoj u otvorenoj uvodnoj fazi ispitivanja

Dobne skupine	Početni broj bolesnika n (%)	Minimalna doza, medijan doze i maksimalna doza
4 do 7 godina	31 (18,1)	10, 20 i 25 mg
8 do 12 godina	71 (41,5)	20, 25 i 40 mg
13 do 17 godina	69 (40,4)	25, 40 i 40 mg

Bolesnici koji su u 16. tjednu pokazali pedijatrijski odgovor ACR 30 (*American College of Rheumatology 30*) mogli su biti randomizirani u dvostruko slijepu fazu ispitivanja i primiti ili 24 mg/m² adalimumaba, do maksimalne doze od 40 mg, ili placebo, svaki drugi tjedan kroz 32 tjedna ili do egzacerbacije bolesti. Egzacerbacija bolesti definirana je pogoršanjem od $\geq 30\%$ od početnog stanja u ≥ 3 od 6 ključnih kriterija za pedijatrijski ACR, ≥ 2 aktivna zgloba i poboljšanje veće od 30% u najviše 1 od 6 kriterija. Nakon 32 tjedna, odnosno nakon egzacerbacije bolesti, bolesnici su mogli biti uključeni u otvoreni produžetak ispitivanja.

Tablica 12
Pedijatrijski odgovori ACR 30 u ispitivanju kod JIA

Skupina	MTX		Bez MTX-a	
Faza				
Otvorena uvodna – 16 tjedana				
Pedijatrijski odgovor ACR 30 (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
	Ishodi za djelotvornost			
Dvostruko slijepa – 32 tjedna	Adalimumab/MTX (N=38)	Placebo/MTX (N=37)	Adalimumab (N=30)	Placebo (N=28)
Egzacerbacija bolesti pri kraju razdoblja od 32 tjedna ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^c
Medijan vremena do egzacerbacije bolesti	>32 tjedna	20 tjedana	>32 tjedna	14 tjedana

^a Pedijatrijski odgovori ACR 30/50/70 nakon 48 tjedana terapije bili su značajno veći nego u skupini koja je uzimala placebo

^bp=0,015

^cp=0,031

Među bolesnicima koji su imali klinički odgovor u 16. tjednu (n=144), pedijatrijski odgovori ACR 30/50/70/90 održali su se i do šest godina u otvorenom produžetku ispitivanja u bolesnika koji su uzimali adalimumab tijekom cijeloga ispitivanja. Ukupno je 19 ispitanika, od kojih 11 iz skupine koja je na početku ispitivanja bila u dobi od 4 do 12 godina i 8 iz skupine koja je na početku ispitivanja bila u dobi od 13 do 17 godina, liječeno 6 ili više godina.

Ukupni odgovor na terapiju bio je uglavnom bolji i manje je bolesnika razvilo protutijela kada su bolesnici primali kombiniranu terapiju adalimumabom i metotreksatom u odnosu na monoterapiju adalimumabom. Uzevši to u obzir, preporučuje se da se Kromeja daje u kombinaciji s metotreksatom, a monoterapija samo u onih bolesnika u kojih primjena metotreksata nije prikladna (vidjeti dio 4.2).

pJIA II

Sigurnost i djelotvornost primjene adalimumaba ocijenjena je u otvorenom, multicentričnom ispitivanju koje je uključivalo 32 djece (u dobi od 2 do manje od 4 godine ili u dobi od 4 godine i više i tjelesne težine manje od 15 kg) s umjerenim do teškim aktivnim poliartikularnim JIA. Bolesnici su

primali 24 mg/m² tjelesne površine adalimumaba, do maksimalne doze od 20 mg, svaki drugi tjedan kao pojedinačnu dozu s.c. injekcijom kroz najmanje 24 tjedna. Tijekom ispitivanja, većina ispitanika je istodobno uzimala metotreksat, a nekolicina je prijavila primjenu kortikosteroida ili NSAIL-a.

U 12. i 24. tjednu, pedijatrijski odgovor ACR30 bio je 93,5%, odnosno 90,0%, što je utvrđeno na temelju zabilježenih podataka. Udio ispitanika s pedijatrijskim odgovorom ACR50/70/90 u 12. i 24. tjednu bio je 90,3%/61,3%/38,7%, odnosno 83,3%/73,3%/36,7%. Među onima koji su odgovorili na terapiju (pedijatrijski odgovor ACR 30) u 24. tjednu (n=27 od 30 bolesnika), pedijatrijski odgovori ACR 30 održali su se do 60 tjedana u otvorenom produžetku ispitivanja u bolesnika koji su primali adalimumab kroz ovo vremensko razdoblje. Ukupno, 20 ispitanika je liječeno 60 tjedana ili duže.

Artritis povezan s entezitismom

Sigurnost i djelotvornost primjene adalimumaba ocijenjena je u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju koje je uključivalo 46 pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 6 do 17 godina) s umjerenim artritisom povezanim s entezitismom. Bolesnici su bili randomizirani i primali su ili 24 mg/m² tjelesne površine adalimumaba do maksimalne doze od 40 mg ili placebo svaki drugi tjedan tijekom 12 tjedana. Nakon dvostruko slijepog razdoblja uslijedilo je otvoreno razdoblje tijekom kojeg su bolesnici primali 24 mg/m² tjelesne površine adalimumaba do maksimalne doze od 40 mg svaki drugi tjedan supkutano tijekom najviše 192 dodatna tjedna. Primarna mjera ishoda bio je postotak promjene početne vrijednosti do 12. tjedna u broju aktivnih zglobova s artritisom (oticanje koje nije posljedica deformacije ili zglobovi s gubitkom pokretljivosti uz bol i/ili osjetljivost), koji je postignut uz srednji postotak smanjenja od -62,6% (medijan postotka promjene -88,9%) u bolesnika u skupini liječenoj adalimumabom u usporedbi s -11,6% (medijan postotka promjene -50,0%) u bolesnika u skupini koja je primala placebo. Poboljšanje rezultata u broju aktivnih zglobova s artritisom održalo se tijekom otvorenog razdoblja kroz 156 tjedana ispitivanja za 26 od 31 (84%) bolesnika u skupini liječenoj adalimumabom koji su ostali u ispitivanju. Iako nije statistički značajno, većina bolesnika pokazala je kliničko poboljšanje sekundarnih mjera ishoda kao što su broj mjesta s entezitismom, broj osjetljivih zglobova, broj otečenih zglobova, pedijatrijski odgovor ACR 50 i pedijatrijski odgovor ACR 70.

Aksijalni spondiloartritis

Ankilozantni spondilitis (AS)

U dva dvostruko slijepa, randomizirana, placebo kontrolirana ispitivanja, kroz 24 tjedna ispitivano je djelovanje adalimumaba u dozi od 40 mg svaka dva tjedna u 393 bolesnika s aktivnim ankilozantnim spondilitisom (srednja početna vrijednost aktivnosti bolesti [engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, BASDAI] bila je 6,3 u svim skupinama) koji nisu imali adekvatan odgovor na konvencionalnu terapiju. 79 bolesnika (20,1%) istodobno je bilo liječeno antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti, a 37 bolesnika (9,4%) glukokortikoidima. Nakon slijepog dijela ispitivanja slijedio je otvoreni dio ispitivanja u kojem su bolesnici svaki drugi tjedan dobivali 40 mg adalimumaba supkutano kroz dodatnih 28 tjedana. Ispitanici (n=215, 54,7%) koji nisu uspjeli postići ASAS 20 u 12., 16. ili 20. tjednu ranije su prebačeni u otvoreni dio ispitivanja i dobivali su 40 mg adalimumaba supkutano svaki drugi tjedan. Prilikom analize dvostruko slijepog dijela ispitivanja oni su se smatrali bolesnicima bez odgovora na terapiju.

Rezultati većeg ispitivanja (AS I), u kojem je sudjelovalo 315 bolesnika, pokazali su statistički značajno poboljšanje znakova i simptoma ankilozantnog spondilitisa u bolesnika koji su primali adalimumab u odnosu na bolesnike koji su primali placebo. To se poboljšanje prvi put uočilo u drugom tjednu i održalo se 24 tjedna (Tablica 13).

Tablica 13
Djelotvornost u placebo kontroliranom ispitivanju kod AS-a - ispitivanje I
Smanjenje znakova i simptoma

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

***, ** Statistički značajno uz $p < 0,001$, $p < 0,01$ za sve usporedbe adalimumaba s placeboom u 2., 12. i 24. tjednu

^a Procjena kod ankilozantnog spondilitisa (engl. *Assessments in Ankylosing Spondylitis*, ASAS)

^b Bath indeks aktivnosti ankilozantnog spondilitisa (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)

Bolesnicima koji su primili adalimumab kvaliteta života se u 12. tjednu znatno popravila i održala do 24. tjedna prema upitniku SF36 i upitniku za ocjenu kvalitete života kod ankilozantnog spondilitisa (engl. *Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire*, ASQoL).

Slični trendovi (ne svi statistički značajni) viđeni su i u manjem, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju kontroliranom placeboom AS II, u kojem su sudjelovala 82 odrasla bolesnika s aktivnim ankilozantnim spondilitisom.

Aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza AS-a

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ocjenjivale su se u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja, provedena u bolesnika s aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza AS-a (nr-axSpA). U ispitivanju nr-axSpA I ocjenjivali su se bolesnici koji su imali aktivan nr-axSpA. U ispitivanju nr-axSpA II ocjenjivalo se ukidanje terapije u bolesnika s aktivnim nr-axSpA koji su postigli remisiju tijekom otvorenog liječenja adalimumabom.

Ispitivanje nr-axSpA I

Ispitivanje nr-axSpA I bilo je dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje u kojem se tijekom 12 tjedana ispitivalo djelovanje adalimumaba u dozi od 40 mg svaka dva tjedna u 185 bolesnika s aktivnim nr-axSpA (srednja početna vrijednost aktivnost bolesti [engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, BASDAI]) bila je 6,4 u skupini bolesnika koji su primali adalimumab i 6,5 u skupini koja je primala placebo) koji nisu imali zadovoljavajući odgovor na ≥ 1 NSAIL-a ili ga nisu podnosili, ili su imali kontraindikaciju za primjenu NSAIL-a.

Na početku je 33 bolesnika (18%) istodobno bilo liječeno antireumatskim lijekovima koji modificiraju

tijek bolesti, a 146 (79%) NSAIL-ovima. Nakon dvostruko slijepog dijela ispitivanja slijedio je otvoreni dio ispitivanja u kojem su bolesnici svaki drugi tjedan dobivali 40 mg adalimumaba supkutano kroz dodatna 144 tjedna. Rezultati u 12. tjednu pokazali su značajno poboljšanje znakova i simptoma aktivnog nr-axSpA u bolesnika koji su liječeni adalimumabom u odnosu na placebo (Tablica 14).

Tablica 14
Djelotvornost u placebom kontroliranom ispitivanju nr-axSpA I

Dvostruko slijepo Odgovor u 12. tjednu	Placebo N=94	Adalimumab N=91
ASAS ^a 40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**
ASAS 5/6	6%	31%***
ASAS djelomična remisija	5%	16%*
BASDAI ^b 50	15%	35%**
ASDAS ^{c,d,e}	-0,3	-1,0***
ASDAS neaktivna bolest	4%	24%***
hs-CRP ^{d,f,g}	-0,3	-4,7***
SPARCC ^h MR sakroilijakalnih zglobova ^{d,i}	-0,6	-3,2**
SPARCC MR kralježnice ^{d,j}	-0,2	-1,8**

^a Međunarodno društvo za ocjenu spondiloartritisa (engl. *Assessment of Spondyloarthritis International Society*)

^b Bath indeks aktivnosti ankilozantnog spondilitisa (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)

^c Rezultat za aktivnost ankilozantnog spondilitisa (engl. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*)

^d Srednja promjena od početne vrijednosti

^e n=91 za placebo i n=87 za adalimumab

^f C-reaktivni protein visoke osjetljivosti (engl. *high sensitivity C-Reactive Protein*) (mg/l)

^g n=73 za placebo i n=70 za adalimumab

^h Kanadski konzorcij za istraživanje spondiloartritisa (engl. *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*)

ⁱ n=84 za placebo i adalimumab

^j n=82 za placebo i n=85 za adalimumab

***, **, * Statistički značajno kod p<0,001, p<0,01 odnosno p<0,05, za sve usporedbe adalimumaba s placebom.

U otvorenom produžetku ispitivanja poboljšanje znakova i simptoma održalo se uz terapiju adalimumabom do 156. tjedna.

Inhibicija upale

Među bolesnicima liječenima adalimumabom, značajno poboljšanje znakova upale, određeno razinom C-reaktivnog proteina visoke osjetljivosti (hs-CRP) i MR oslikavanjem i sakroilijakalnih zglobova i kralježnice, održalo se do 156. odnosno 104. tjedna.

Kvaliteta života i fizička funkcija

Kvaliteta života vezana uz zdravlje i fizička funkcija ocjenjivale su se uz pomoć upitnika HAQ-S i SF-36. Adalimumab je u 12. tjednu u odnosu na početne vrijednosti pokazao statistički značajno veće poboljšanje ukupnog rezultata HAQ-S i rezultata za fizičku komponentu (engl. *Physical Component Score*, PCS) upitnika SF-36 u usporedbi s placebom. Poboljšanje kvalitete života vezane uz zdravlje i fizičke funkcije održalo se tijekom otvorenog produžetka ispitivanja do 156. tjedna.

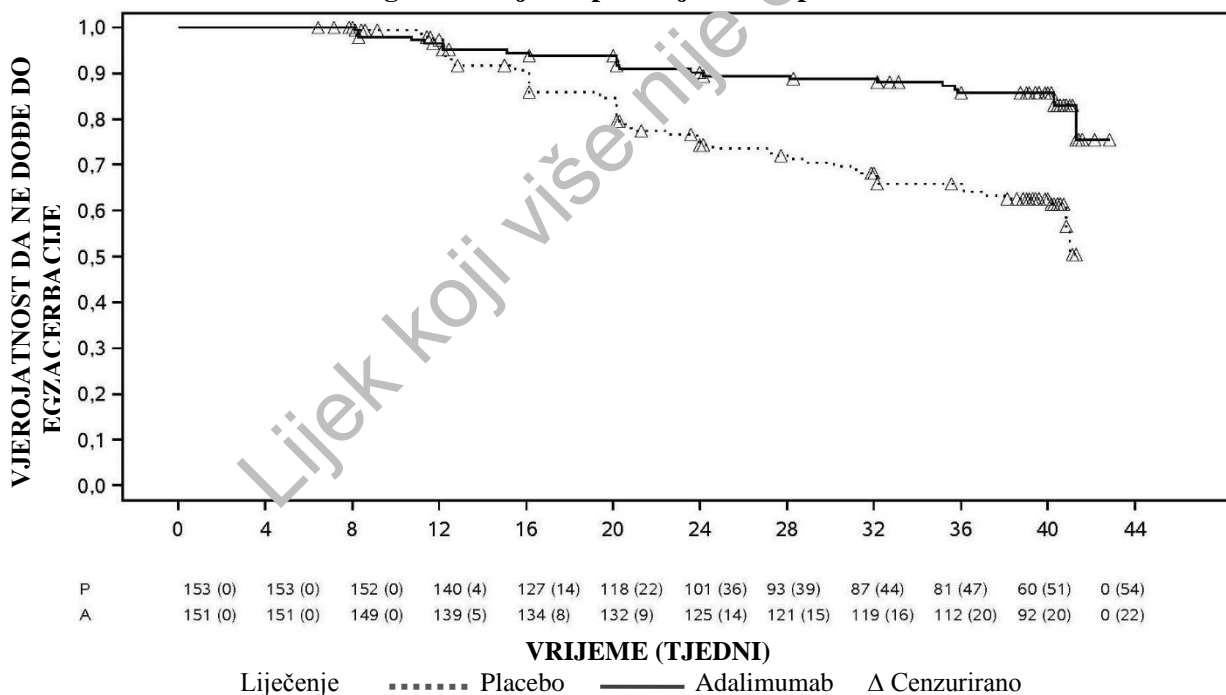
Ispitivanje nr-axSpA II

673 bolesnika s aktivnim nr-axSpA (srednja početna vrijednost aktivnosti bolesti [BASDAI]) iznosila je 7,0) koja nisu imala zadovoljavajući odgovor na ≥ 2 NSAID-a, nisu podnosila NSAID-ove ili su imala kontraindikaciju za primjenu NSAID-ova uključena su u otvoreno razdoblje ispitivanja nr-axSpA II, u kojem su primali adalimumab u dozi od 40 mg svaka dva tjedna tijekom 28 tjedana.

Ti su bolesnici imali i objektivne dokaze upale sakroilijakalnih zglobova ili kralježnice na MR snimkama ili povišene razine hs-CRP-a. Bolesnici koji su tijekom razdoblja otvorene primjene postigli remisiju koja se održala tijekom najmanje 12 tjedana (N=305) (ASDAS rezultat $< 1,3$ u 16., 20., 24. i 28. tjednu) zatim su bili randomizirani za nastavak liječenja adalimumabom u dozi od 40 mg svaka dva tjedna (N=152) ili za primanje placeba (N=153) tijekom dodatnih 40 tjedana u dvostruko slijepom, placebo kontroliranom razdoblju (ukupno trajanje ispitivanja: 68 tjedana). Ispitanicima kod kojih je došlo do egzacerbacije tijekom dvostruko slijepog razdoblja bilo je dopušteno primiti spasonosnu terapiju adalimumabom u dozi od 40 mg svaka dva tjedna tijekom najmanje 12 tjedana.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je udio bolesnika kod kojih nije došlo do egzacerbacije do 68. tjedna ispitivanja. Egzacerbacija se definirala kao ASDAS rezultat $\geq 2,1$ pri dva uzastopna posjeta u razmaku od četiri tjedna. Egzacerbacija bolesti tijekom dvostruko slijepog razdoblja izostala je kod većeg udjela bolesnika liječenih adalimumabom nego kod onih koji su primali placebo (70,4% naspram 47,1%, $p < 0,001$) (Slika 1).

Slika 1: Kaplan-Meierove krivulje koje sažeto prikazuju vrijeme do egzacerbacije u ispitivanju nr-axSpA II



Napomena: P = Placebo (Broj bolesnika pod rizikom [bolesnici s egzacerbacijom]); A = Adalimumab (Broj bolesnika pod rizikom [bolesnici s egzacerbacijom]).

Među 68 bolesnika kod kojih je došlo do egzacerbacije u skupini u kojoj je terapija ukinuta, 65 bolesnika primilo je 12 tjedana spasonosne terapije adalimumabom, od kojih je njih 37 (56,9%) ponovno postiglo remisiju bolesti (ASDAS rezultat $< 1,3$) 12 tjedana nakon ponovnog započinjanja otvorenog liječenja.

Bolesnici koji su neprekidno primali adalimumab su do 68. tjedna pokazali statistički značajno veće poboljšanje znakova i simptoma aktivnog nr-axSpA u usporedbi s bolesnicima kojima je terapija ukinuta tijekom dvostruko slijepog razdoblja ispitivanja (Tablica 15).

Tablica 15
Djelotvornost u placebo kontroliranom razdoblju ispitivanja nr-axSpA II

Dvostruko slijepo Odgovor u 68. tjednu	Placebo N=153	Adalimumab N=152
ASAS ^{a,b} 20	47,1%	70,4% ***
ASAS ^{a,b} 40	45,8%	65,8% ***
ASAS ^a djelomična remisija	26,8%	42,1% **
ASDAS ^c neaktivna bolest	33,3%	57,2% ***
Djelomična egzacerbacija ^d	64,1%	40,8% ***

^a Međunarodno društvo za ocjenu spondiloartritisa

^b Početna vrijednost definirala se kao vrijednost na početku razdoblja otvorenog liječenja kada bolesnici imaju aktivnu bolest.

^c Rezultat za aktivnost ankilozantnog spondilitisa

^d Djelomična egzacerbacija definirala se kao ASDAS rezultat $\geq 1,3$, ali $< 2,1$ pri dva uzastopna posjeta.

***, ** Statistički značajno kod $p < 0,001$ odnosno $p < 0,01$ za sve usporedbe adalimumaba s placeboom.

Psorijatični artritis

Djelovanje adalimumaba u dozi od 40 mg svaka dva tjedna ispitivano je u bolesnika s umjereno teškim do teškim aktivnim psorijatičnim artritismom u dva placebo kontrolirana ispitivanja, ispitivanja PsA I i II. Ispitivanjem PsA I u trajanju od 24 tjedna obuhvaćeno je 313 odraslih bolesnika koji nisu ostvarili odgovarajući odgovor na prethodno liječenje nesteroidnim protuupalnim lijekovima. Približno 50% tih bolesnika uzimalo je metotriksat. Ispitivanjem PsA II u trajanju od 12 tjedana obuhvaćeno je 100 odraslih bolesnika koji nisu ostvarili odgovarajući odgovor na prethodno liječenje antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti. Nakon završetka oba ispitivanja, 383 bolesnika uključeno je u otvoreni produžetak ispitivanja u kojem su dobivali 40 mg adalimumaba svaki drugi tjedan.

Zbog premalog broja bolesnika uključenih u ispitivanje, nema dovoljno dokaza o djelotvornosti adalimumaba u liječenju bolesnika s psorijatičnom artropatijom sličnoj ankilozantnom spondilitisu.

Tablica 16
ACR odgovor u placebo kontroliranim ispitivanjima kod psorijatičnog artritisa (postotak bolesnika)

Odgovor	Ispitivanje PsA I		Ispitivanje PsA II	
	Placebo N=162	Adalimumab N=151	Placebo N=49	Adalimumab N=51
ACR 20				
12. tjedan	14%	58% ***	16%	39% *
24. tjedan	15%	57% ***	N/P	N/P
ACR 50				
12. tjedan	4%	36% ***	2%	25% ***
24. tjedan	6%	39% ***	N/P	N/P
ACR 70				
12. tjedan	1%	20% ***	0%	14% *
24. tjedan	1%	23% ***	N/P	N/P

*** $p < 0,001$ za sve usporedbe adalimumaba s placeboom

* $p < 0,05$ za sve usporedbe adalimumaba s placeboom

N/P nije primjenjivo

ACR odgovori bolesnika u ispitivanju PsA I bili su slični neovisno o tome jesu li istodobno dobivali metotreksat ili nisu. U otvorenom produžetku ispitivanja ACR odgovor se održao tijekom do 136 tjedana.

U ispitivanjima kod psorijatičnog artritisa ocjenjivale su se radiološke promjene. Zglobovi šaka, zapešća i stopala radiološki su snimljeni na početku ispitivanja, u 24. tjednu dvostruko slijepog dijela ispitivanja, kada su bolesnici primali adalimumab ili placebo, te u 48. tjednu otvorenog dijela ispitivanja, kada su svi bolesnici primali adalimumab. Korišten je modificirani TSS (mTSS), koji je uključivao i distalne interfalangealne zglobove (tj. nije jednak TSS-u korištenom u ispitivanjima kod reumatoidnog artritisa).

Terapija adalimumabom je u usporedbi s placeboom smanjila brzinu progresije oštećenja perifernih zglobova. Bolesnici koji su primali placebo imali su promjenu mTSS-a u odnosu na početnu vrijednost (srednja vrijednost \pm standardno odstupanje) od $0,8 \pm 2,5$ (24. tjedan), a bolesnici liječeni adalimumabom $0,0 \pm 1,9$ ($p < 0,001$) (48. tjedan).

84% ispitanika liječenih adalimumabom koji nisu imali radiološku progresiju od početka ispitivanja do 48. tjedna ispitivanja ($n=102$) nisu imali radiološku progresiju bolesti ni nakon 44 tjedna terapije. Nakon 24 tjedna u bolesnika liječenih adalimumabom je u odnosu na bolesnike liječene placeboom zabilježeno statistički značajno poboljšanje fizičke funkcije, koja se ocjenjivala uz pomoć upitnika HAQ i kratke zdravstvene ankete SF 36. Poboljšana fizička funkcija održala se i u otvorenom produžetku ispitivanja do 136. tjedna.

Psorijaza

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ispitivala se u odraslim bolesnika s kroničnom plak psorijazom (zahvaćeno $\geq 10\%$ površine tijela i rezultat prema ljestvici za ocjenjivanje zahvaćenosti kože i težine kliničke slike [engl. *Psoriasis Area and Severity Index*, PASI] ≥ 12 ili ≥ 10) koji su bili kandidati za sistemsku terapiju ili fototerapiju u randomiziranom dvostruko slijepim ispitivanjima. U ispitivanjima Psoriasis Study I i II 73% uključenih bolesnika prethodno je primalo sistemsku terapiju ili fototerapiju. Sigurnost i djelotvornost adalimumaba također se ispitivala u odraslih bolesnika s umjerenom do teškom kroničnom plak psorijazom i istodobnom psorijazom šaka i/ili stopala koji su bili kandidati za sistemsku terapiju u randomiziranom dvostruko slijepom ispitivanju (Psoriasis Study III).

U ispitivanju Psoriasis Study I (REVEAL) evaluirano je 1212 bolesnika u tri razdoblja terapije. U razdoblju A bolesnici su primali placebo ili adalimumab u početnoj dozi od 80 mg, potom po 40 mg svaka dva tjedna, počevši tjedan dana nakon početne doze. Nakon 16 tjedana terapije, bolesnici u kojih je postignut barem odgovor PASI 75 (poboljšanje PASI rezultata za barem 75% u odnosu na početak terapije) ušli su u razdoblje B (otvoreni dio ispitivanja) i primali po 40 mg adalimumaba svaki drugi tjedan. Bolesnici u kojih se do 33. tjedna održao odgovor \geq PASI 75, a koji su u razdoblju A bili randomizirani za terapiju aktivnim lijekom, ponovno su randomizirani u razdoblju C tako da su tijekom dodatnih 19 tjedana primali ili adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan ili placebo. Srednja početna vrijednost PASI rezultata u svih ispitivanih skupina iznosila je 18,9, a rezultat prema općoj procjeni liječnika (engl. *Physician's Global Assessment*, PGA) kretao se u rasponu od „umjerenog“ (53% uključenih ispitanika) do „teškog“ (41%) i „vrlo teškog“ (6%).

U ispitivanju Psoriasis Study II (CHAMPION) uspoređivale su se djelotvornost i sigurnost adalimumaba u odnosu na metotreksat i placebo u 271 bolesnika. Bolesnici su primali placebo ili MTX u početnoj dozi od 7,5 mg, nakon čega se ona povećavala do 12. tjedna do maksimalne doze od 25 mg, ili adalimumab u početnoj dozi od 80 mg, a potom po 40 mg svaki drugi tjedan (počevši tjedan dana nakon početne doze) tijekom 16 tjedana. Nema dostupnih podataka o usporedbi adalimumaba i MTX-a za razdoblje terapije duže od 16 tjedana. Bolesnicima koji su primali MTX i koji su u 8. i/ili 12. tjednu postigli odgovor \geq PASI 50 doza se nije dalje povećavala. Srednja početna vrijednost PASI rezultata u svih ispitivanih skupina iznosila je 19,7 a početni PGA rezultat kretao se u rasponu od „blagog“ ($< 1\%$), preko „umjerenog“ (48%) do „teškog“ (46%) i „vrlo teškog“ (6%).

Bolesnici koji su sudjelovali u svim ispitivanjima faze II i III kod psorijaze ispunili su kriterije za uključivanje u otvoreni produžetak ispitivanja, gdje se adalimumab primjenjivao još najmanje dodatnih 108 tjedana.

U ispitivanjima Psoriasis Study I i II primarni ishod bio je udio bolesnika u kojih je od početka ispitivanja do 16. tjedna postignut odgovor PASI 75 (vidjeti Tablice 17 i 18).

Tablica 17
Ispitivanje Ps I (REVEAL)
Rezultati djelotvornosti nakon 16 tjedana

	Placebo N=398 n (%)	Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan, N=814 n (%)
≥PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: bez bolesti/minimalno	17 (4,3)	506 (62,2) ^b
^a Postotak bolesnika s rezultatom PASI 75 izražen kao stopa prilagođena istraživačkom centru		
^b p<0,001, adalimumab naspram placeba		

Tablica 18
Ispitivanje Ps II (CHAMPION 2)
Rezultati djelotvornosti nakon 15 tjedana

	Placebo N=53 n (%)	MTX N=110 n (%)	Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan, 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: bez bolesti/minimalno	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}
^a p<0,001 adalimumab naspram placeba			
^b p<0,001 adalimumab naspram metotreksata			
^c p<0,01 adalimumab naspram placeba			
^d p<0,05 adalimumab naspram metotreksata			

U ispitivanju Psoriasis Study I, u 28% bolesnika s odgovorom PASI 75 kojima je nakon 33. tjedna pri ponovnoj randomizaciji dodijeljen placebo, u usporedbi s 5% bolesnika koji su nastavili uzimati adalimumab (p<0,001), uočen je „gubitak primjerenog odgovora“ (PASI rezultat nakon 33. i u ili prije 52. tjedna koji je rezultirao odgovorom < PASI 50 u odnosu na početak terapije, uz porast PASI rezultata za najmanje 6 bodova u odnosu na 33. tjedan). Među bolesnicima u kojih je nastupio gubitak primjerenog odgovora nakon ponovne randomizacije u skupinu koja je primala placebo, a koji su potom uključeni u otvoreni produžetak ispitivanja, odgovor PASI 75 ponovno je postignut u 38% (25/66) bolesnika nakon 12 tjedana terapije, odnosno u 55% (36/66) bolesnika nakon 24 tjedna terapije.

Ukupno su 233 bolesnika s odgovorom PASI 75 u 16. i 33. tjednu primala kontinuiranu terapiju adalimumabom kroz 52 tjedna u ispitivanju Psoriasis Study I te su nastavila s primanjem adalimumaba u otvorenom produžetku ispitivanja. Stopa odgovora PASI 75 i PGA rezultata “bez bolesti” i “minimalno” je u tih bolesnika iznosila 74,7%, odnosno 59,0% nakon dodatnih 108 tjedana otvorene terapije (ukupno 160 tjedana). U analizi u kojoj su se svi bolesnici koji su izašli iz ispitivanja zbog štetnih događaja ili nedostatka djelotvornosti ili kojima je doza povećavana smatrali bolesnicima bez odgovora na terapiju, stopa odgovora PASI 75 i PGA rezultata “bez bolesti” ili “minimalno” nakon dodatnih 108 tjedana otvorene terapije (ukupno 160 tjedana) iznosila je 69,6%, odnosno 55,7%.

Ukupno je 347 bolesnika sa stabilnim odgovorom na terapiju sudjelovalo u procjeni ukidanja i ponovnog uvođenja terapije u otvorenom produžetku ispitivanja. U vremenu kada je terapija bila ukinuta, simptomi psorijaze su se s vremenom vratili uz medianu vremena do relapsa od oko 5 mjeseci (pogoršanje na PGA rezultat "umjereno" ili gore). Niti jedan od tih bolesnika nije doživio povrat (*rebound*) bolesti u razdoblju kada je terapija bila ukinuta. Ukupno je 76,5% (218/285) bolesnika kojima je liječenje ponovno uvedeno imalo PGA odgovor "bez bolesti" ili "minimalno" nakon 16 tjedana liječenja, bez obzira jesu li doživjeli relaps u razdoblju kada je liječenje bilo ukinuto (69,1% [123/178] za bolesnike s relapsom odnosno 88,8% [95/107] za bolesnike bez relapsa). Tijekom ponovnog liječenja uočen je sličan profil sigurnosti kao i prije ukidanja liječenja.

Nakon 16 tjedana terapije postignuto je značajno poboljšanje u odnosu na početak, mjereno indeksom kvalitete života kod dermatoloških bolesti (engl. *Dermatology Life Quality Index*, DLQI), u usporedbi s placebom (ispitivanja I i II) i u usporedbi s MTX-om (ispitivanje II). U ispitivanju I uočeno je i značajno poboljšanje rezultata za cjelokupnu fizičku i mentalnu komponentu iz upitnika SF-36 u usporedbi s placebom.

U otvorenom produžetku ispitivanja, među bolesnicima čija je doza zbog PASI odgovora manjeg od 50% povećana s 40 mg svaka dva tjedna na 40 mg svaki tjedan, odgovor PASI 75 postignut je u 12. tjednu u 26,4% (92/349) bolesnika i u 24. tjednu u 37,8% (132/349) bolesnika.

U ispitivanju Psoriasis Study III (REACH) uspoređivale su se djelotvornost i sigurnost adalimumaba u odnosu na placebo u 72 bolesnika s umjerenom do teškom kroničnom plak psorijazom i psorijazom šaka i/ili stopala. Bolesnici su primili adalimumab u početnoj dozi od 80 mg, a potom po 40 mg svaki drugi tjedan (počevši tjedan dana nakon početne doze) ili placebo tijekom 16 tjedana. U 16. tjednu je statistički značajno veći udio bolesnika koji su primali adalimumab postigao PGA rezultat „bez bolesti“ ili „gotovo bez bolesti“ za šake i/ili stopala u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (30,6% u odnosu na 4,3% [P = 0,014]).

U ispitivanju Psoriasis Study IV uspoređivale su se djelotvornost i sigurnost adalimumaba u odnosu na placebo u 217 odraslih bolesnika s umjerenom do teškom psorijazom noktiju. Bolesnici su primili adalimumab u početnoj dozi od 80 mg, a potom po 40 mg svaki drugi tjedan (počevši tjedan dana nakon početne doze) ili placebo tijekom 26 tjedana, nakon čega je slijedilo otvoreno liječenje adalimumabom tijekom dodatnih 26 tjedana. Ocjena psorijaze noktiju uključivala je modificirani indeks težine psorijaze noktiju (engl. *Modified Nail Psoriasis Severity Index*, mNAPSI), liječnikovu opću procjenu psorijaze noktiju na rukama (engl. *Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis*, PGA-F) te indeks težine psorijaze noktiju (engl. *Nail Psoriasis Severity Index*, NAPSI) (vidjeti Tablicu 19). Adalimumab je ostvario povoljan terapijski učinak u bolesnika s psorijazom noktiju i različitim stupnjevima zahvaćenosti kože ($\geq 10\%$ tjelesne površine [60% bolesnika] te $< 10\%$ i $\geq 5\%$ tjelesne površine [40% bolesnika]).

Tablica 19
Ispitivanje Ps IV
Rezultati djelotvornosti u 16., 26. i 52. tjednu

Mjera ishoda	16. tjedan Placebom kontrolirano		26. tjedan Placebom kontrolirano		52. tjedan Otvoreno
	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan N=109	Placebo N=108	Adali- mumab 40 mg svaki drugi tjedan N=109	Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan N=80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F: bez bolesti/minimalno i poboljšanje za ≥ 2 stupnja (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Postotna promjena ukupnog NAPSI rezultata za psorijazu noktiju na rukama (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a p < 0,001, adalimumab naspram placeba					

Bolesnici liječeni adalimumabom pokazali su statistički značajna poboljšanja DLQI rezultata u 26. tjednu u odnosu na placebo.

Plak psorijaza u djece

Djelotvornost adalimumaba ocjenjivala se u randomiziranom, dvostruko slijepom, kontroliranom ispitivanju provedenom u 114 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 4 ili više godina s teškom kroničnom plak psorijazom (koja se definirala kao PGA rezultat od ≥ 4 ili zahvaćenost površine tijela od > 20% ili zahvaćenost površine tijela od > 10% s vrlo dubokim lezijama ili PASI rezultat od ≥ 20 ili ≥ 10 uz klinički značajnu zahvaćenost lica, genitalije ili šaka/stopala) u kojih bolest nije bila dovoljno dobro kontrolirana topikalnom terapijom i helioterapijom ili fototerapijom.

Bolesnici su primali adalimumab u dozi od 0,8 mg/kg svaki drugi tjedan (do najviše 40 mg), 0,4 mg/kg svaki drugi tjedan (do najviše 20 mg) ili metotreksat u dozi od 0,1 - 0,4 mg/kg jednom tjedno (do najviše 25 mg). U 16. tjednu, pozitivan odgovor s obzirom na djelotvornost (npr. PASI 75) postigao je veći broj bolesnika randomiziranih za liječenje adalimumabom u dozi od 0,8 mg/kg nego onih randomiziranih za primanje doze od 0,4 mg/kg svaki drugi tjedan ili za liječenje MTX-om.

Tablica 20: Rezultati djelotvornosti u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom u 16. tjednu

	MTX ^a N=37	Adalimumab 0,8 mg/kg svaki drugi tjedan N=38
PASI 75 ^b	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: bez bolesti/minimalno ^c	15 (40,5%)	23 (60,5%)
^a MTX = metotreksat		
^b P=0,027, adalimumab 0,8 mg/kg naspram MTX-a		
^c P=0,083, adalimumab 0,8 mg/kg naspram MTX-a		

U bolesnika koji su postigli PASI 75 ili PGA rezultat 'bez bolesti' ili 'minimalno', liječenje je prekinuto tijekom razdoblja do najviše 36 tjedana te se pratio gubitak kontrole bolesti (tj. pogoršanje PGA rezultata za najmanje 2 stupnja). Bolesnici su zatim ponovno započeli liječenje adalimumabom u dozi od 0,8 mg/kg svaki drugi tjedan tijekom dodatnih 16 tjedana, a stope odgovora primijećene tijekom

ponovnog liječenja bile su slične onima prethodno zabilježenima tijekom razdoblja dvostruko slijepog liječenja: odgovor PASI 75 postiglo je 78,9% (15 od 19 ispitanika), a PGA rezultat 'bez bolesti' ili 'minimalno' njih 52,6% (10 od 19 ispitanika).

U otvorenom razdoblju ispitivanja, odgovor PASI 75 i PGA rezultat 'bez bolesti' ili 'minimalno' održali su se tijekom dodatna 52 tjedna, bez novih nalaza povezanih sa sigurnošću.

Crohnova bolest

Djelotvornost i sigurnost adalimumaba ocjenjivale su se u randomiziranim, dvostruko slijepim, placebo kontroliranim ispitivanjima u više od 1500 bolesnika s umjerenom do teškom aktivnom Crohnovom bolešću (indeks aktivnosti Chronove bolesti [engl. *Crohn's Disease Activity Index*, CDAI] ≥ 220 i ≤ 450). Istodobne stabilne doze aminosalicilata, kortikosteroida i/ili imunomodulatora bile su dozvoljene te je 80% bolesnika nastavilo uzimati barem jedan od ovih lijekova.

Indukcija kliničke remisije (definirana kao CDAI < 150) ispitivala se u dva ispitivanja, CD I (CLASSIC I) i CD II (GAIN). U ispitivanju CD I, 299 bolesnika koji nikad nisu primali terapiju antagonistima TNF-a randomizirani su u jednu od 4 terapijske skupine: placebo u nultom tjednu i nakon 2 tjedna, adalimumab 160 mg u nultom tjednu i 80 mg nakon 2 tjedna, adalimumab 80 mg u nultom tjednu i 40 mg nakon 2 tjedna, adalimumab 40 mg u nultom tjednu i 20 mg nakon 2 tjedna. U ispitivanju CD II, 325 bolesnika koji su izgubili odgovor ili nisu poduzeli terapiju infliksimabom randomizirani su u dvije skupine: jedna je primila 160 mg adalimumaba u nultom tjednu i 80 mg adalimumaba dva tjedna kasnije, a druga skupina je primila placebo u nultom tjednu i 2. tjednu. Bolesnici u kojih nije bilo odgovora nakon prve doze isključeni su iz daljnjeg tijeka istraživanja i stoga ti bolesnici nisu bili dalje procjenjivani.

Održavanje kliničke remisije ispitivalo se u ispitivanju CD III (CHARM), u kojem su 854 bolesnika primila 80 mg adalimumaba u nultom tjednu i 40 mg dva tjedna kasnije. U četvrtom tjednu bolesnici su randomizirani u skupine koje su primale 40 mg adalimumaba svaki drugi tjedan, 40 mg adalimumaba svaki tjedan ili placebo kroz postupno razdoblje ispitivanja od 56 tjedana. Bolesnici s kliničkim odgovorom (smanjenje CDAI rezultata od ≥ 70) u 4. tjednu stratificirani su i analizirani odvojeno od bolesnika bez kliničkog odgovora u 4. tjednu. Postupno smanjenje doze kortikosteroida bilo je dopušteno nakon 8 tjedana.

Indukcija remisije i stopa kliničkog odgovora u ispitivanjima CD I i II nalaze se u Tablici 21.

Tablica 21
Indukcija kliničke remisije i kliničkog odgovora
(postotak bolesnika)

	Ispitivanje CD I: bolesnici koji nisu prije uzimali infliksimab			Ispitivanje CD II: bolesnici koji su uzimali infliksimab	
	Placebo N=74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N=76	Placebo N=166	Adalimumab 160/80 mg N=159
4. tjedan					
Klinička remisija	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klinički odgovor (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Sve p-vrijednosti odnose se na sparane usporedbe udjela uz adalimumab naspram placeba

* p < 0,001

** p < 0,01

U skupinama koje su primale indukcijske režime od 160/80 mg i 80/40 mg uočene su slične stope remisije do 8. tjedna, a stopa pojavljivanja štetnih događaja bila je veća u skupini koja je primala adalimumab 160/80 mg.

U 4. tjednu ispitivanja CD III 58% bolesnika (499/854) imalo je klinički odgovor i bilo je uvršteno u primarnu analizu. 48% bolesnika koji su imali klinički odgovor u 4. tjednu već je prije koristilo neki drugi antagonist TNF-a. Održavanje remisije i stope kliničkog odgovora nalaze se u Tablici 22. Rezultati kliničke remisije održali su se relativno stalnim bez obzira na prethodno liječenje antagonistima TNF-a.

U 56. tjednu terapije, broj hospitalizacija i operacija povezanih s bolešću bio je statistički značajno smanjen u bolesnika koji su primali adalimumab u odnosu na skupinu bolesnika koja je primala placebo.

Tablica 22
Održavanje kliničke remisije i kliničkog odgovora
(postotak bolesnika)

	Placebo	40 mg adalimumab svaki drugi tjedan	40 mg adalimumab svaki tjedan
26. tjedan	N=170	N=172	N=157
Klinička remisija	17%	40%*	47%*
Klinički odgovor (CR-100)	27%	52%*	52%*
Bolesnici u remisiji bez primjene steroida \geq 90 dana ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
56. tjedan	N=170	N=172	N=157
Klinička remisija	12%	36%*	41%*
Klinički odgovor (CR-100)	17%	41%*	48%*
Bolesnici u remisiji bez primjene steroida \geq 90 dana ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* $p < 0,001$ za adalimumab naspram placeba, sparena usporedba udjela

** $p < 0,02$ za adalimumab naspram placeba, sparena usporedba udjela

^a Onih koji su na početku uzimali kortikosteroide

Među bolesnicima koji u 4. tjednu nisu imali klinički odgovor, 43% bolesnika koji su primali dozu održavanja adalimumaba imalo je klinički odgovor do 12. tjedna u odnosu na 30% u skupini bolesnika koji su uzimali placebo kao terapiju održavanja. To pokazuje da neki bolesnici koji u 4. tjednu nisu imali klinički odgovor mogu imati koristi ako se terapija nastavi do 12. tjedna. Produljenje terapije na dulje od 12 tjedana ne daje bitno veći postotak odgovora (vidjeti dio 4.2).

117/276 bolesnika iz ispitivanja CD I i 272/777 bolesnika iz ispitivanja CD II i III praćeno je tijekom najmanje 3 godine otvorene terapije adalimumabom. 88 odnosno 189 bolesnika nastavilo je biti u kliničkoj remisiji. Klinički odgovor (CR-100) se održao u 102 odnosno 233 bolesnika.

Kvaliteta života

U 4. tjednu ispitivanja CD I i CD II, u bolesnika koji su randomizirani za primanje adalimumaba 80/40 mg i adalimumaba 160/80 mg došlo je do statistički značajnog poboljšanja ukupnog rezultata prema upitniku o upalnoj bolesti crijeva (engl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*; IBDQ) za specifičnu bolest u odnosu na skupinu bolesnika koji su uzimali placebo. Isto je zabilježeno u ispitivanju CD III u 26. i 52. tjednu, kao i u skupinama bolesnika koji su primali adalimumab u odnosu

na skupinu koja je primala placebo.

Crohnova bolest u djece

Djelotvornost i sigurnost adalimumaba ispitivane su u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju induksijske terapije i terapije održavanja dozama ovisnim o tjelesnoj težini (< 40 kg ili ≥ 40 kg) u 192 pedijatrijska ispitanika u dobi između (i uključujući) 6 i 17 godina s umjerenom do teškom Crohnovom bolešću (engl. *Crohn's disease*, CD), definiranom rezultatom prema Indeksu aktivnosti Crohnove bolesti u djece (engl. *Paediatric Crohn's Disease Activity Index*, PCDAI) > 30. Ispitanici su bili pogodni ako je ranije konvencionalno liječenje Crohnove bolesti bilo neuspješno (uključujući kortikosteroid i/ili imunomodulator). Ispitanici su također mogli ranije izgubiti odgovor na infliksimab ili ga ne podnositi.

Svi ispitanici su primali otvorenu induksijsku terapiju u dozi određenoj prema njihovoj početnoj tjelesnoj težini: 160 mg u nultom tjednu i 80 mg u drugom tjednu za ispitanike tjelesne težine ≥ 40 kg, odnosno 80 mg i 40 mg za ispitanike tjelesne težine < 40 kg.

U četvrtom tjednu su ispitanici randomizirani u omjeru 1:1 na temelju njihove tjelesne težine u tom trenutku za liječenje niskom dozom ili standardnom dozom održavanja, kako je prikazano u Tablici 23.

Tablica 23
Režim održavanja

Tjelesna težina bolesnika	Niska doza	Standardna doza
< 40 kg	10 mg svaki drugi tjedan	20 mg svaki drugi tjedan
≥ 40 kg	20 mg svaki drugi tjedan	40 mg svaki drugi tjedan

Rezultati djelotvornosti

Primarni ishod ispitivanja bio je klinička remisija u 26. tjednu, definirana kao PCDAI rezultat ≤ 10.

Stope kliničke remisije i kliničkog odgovora (definirano kao smanjenje PCDAI rezultata za barem 15 bodova od početne vrijednosti) prikazane su u Tablici 24. Stope prestanka uzimanja kortikosteroida ili imunomodulatora prikazane su u Tablici 25.

Tablica 24 Ispitivanje kod Crohnove bolesti u djece PCDAI klinička remisija i odgovor			
	Standardna doza 40/20 mg svaki drugi tjedan N = 93	Niska doza 20/10 mg svaki drugi tjedan N = 95	P vrijednost*
26. tjedan			
Klinička remisija	38,7%	28,4%	0,075
Klinički odgovor	59,1%	48,4%	0,073
52. tjedan			
Klinička remisija	33,3%	23,2%	0,100
Klinički odgovor	41,9%	28,4%	0,038

* p vrijednost za standardnu dozu u usporedbi s niskom dozom.

Tablica 25			
Ispitivanje kod Crohnove bolesti u djece			
Prestanak uzimanja kortikosteroida ili imunomodulatora i remisija fistula			
	Standardna doza 40/20 mg svaki drugi tjedan	Niska doza 20/10 mg svaki drugi tjedan	P vrijednost¹
Prekinuti kortikosteroidi	N= 33	N=38	
26. tjedan	84,8%	65,8%	0,066
52. tjedan	69,7%	60,5%	0,420
Prekinuti imunomodulatori²	N=60	N=57	
52. tjedan	30,0%	29,8%	0,983
Remisija fistula³	N=15	N=21	
26. tjedan	46,7%	38,1%	0,608
52. tjedan	40,0%	23,8%	0,303

¹ p vrijednost za standardnu dozu u usporedbi s niskom dozom.

² Imunosupresivna terapija mogla se obustaviti samo u 26. tjednu ili kasnije, prema slobodnoj procjeni ispitivača ako je ispitanik ispunio kriterije kliničkog odgovora

³ definirano kao zatvaranje svih fistula iz kojih se na početku cijedio sadržaj održano kroz barem 2 uzastopna posjeta nakon početka liječenja

U obje skupine su zabilježena statistički značajna povećanja (poboljšanja) indeksa tjelesne mase i brzine rasta u 26. i 52. tjednu u odnosu na početne vrijednosti.

Također su u obje skupine u odnosu na početne vrijednosti zabilježena statistički i klinički značajna poboljšanja parametara kvalitete života (uključujući IMPACT III).

Stotinu bolesnika (n=100) iz ispitivanja pedijatrijskih bolesnika s Crohnovom bolešću (engl. *Paediatric CD Study*) nastavilo je otvoreni dugotrajni produžetak ispitivanja. Nakon 5 godina terapije adalimumabom, 74,0% (37/50) od 50 bolesnika koji su ostali u ispitivanju i dalje su bili u kliničkoj remisiji dok je 92,0% (46/50) bolesnika nastavilo imati klinički odgovor prema PCDAI.

Ulcerozni kolitis

Sigurnost i djelotvornost višestrukih doza adalimumaba ispitivane su u randomiziranim, dvostruko slijepim, placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima u odraslih bolesnika sa srednje teškim do teškim oblikom aktivnog ulceroznog kolitisa (Mayo rezultat od 6 do 12 uz endoskopski podrezultat od 2 do 3).

U ispitivanju UC-I, 290 bolesnika koji nikad nisu primali terapiju antagonistima TNF-a randomizirani su tako da primaju ili placebo u nultom tjednu i u drugom tjednu, adalimumab u dozi od 160 mg u nultom tjednu i 80 mg u drugom tjednu ili adalimumab u dozi 80 mg u nultom tjednu i 40 mg u drugom tjednu. Nakon drugog tjedna, bolesnici u obje skupine liječene adalimumabom primali su 40 mg svaki drugi tjedan. Klinička remisija (definirana kao Mayo rezultat ≤ 2 bez podrezultata > 1) ocjenjivala se u osmom tjednu.

U ispitivanju UC-II, 248 bolesnika primalo je adalimumab u dozi od 160 mg u nultom tjednu, 80 mg u drugom tjednu i zatim 40 mg svaka dva tjedna, a 246 bolesnika primalo je placebo. Klinički rezultati ocjenjivali se se radi određivanja indukcije remisije u osmom tjednu i održavanja remisije u 52. tjednu.

Bolesnici koji su primili indukciju adalimumabom u dozi od 160/80 mg u osmom su tjednu postigli kliničku remisiju u značajno većem postotku u odnosu na placebo i u ispitivanju UC-I (18%, odnosno 9%, $p=0,031$) i u ispitivanju UC-II (17%, odnosno 9%, $p=0,019$). U ispitivanju UC-II, među onima koji su uz adalimumab bili u remisiji u osmom tjednu, njih 21/41 (51%) bilo je u remisiji u 52. tjednu.

Rezultati za ukupnu populaciju iz ispitivanja UC-II prikazani su u Tablici 26.

Tablica 26
Odgovor, remisija i cijeljenje sluznice u Ispitivanju UC-II
(postotak bolesnika)

	Placebo	Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan
52. tjedan	N=246	N=248
Klinički odgovor	18%	30%*
Klinička remisija	9%	17%*
Cijeljenje sluznice	15%	25%*
Bolesnici u remisiji bez primjene steroida ≥ 90 dana ^a	6%	13%*
	(N=140)	(N=150)
8. i 52. tjedan		
Održani odgovor	12%	24%**
Održana remisija	4%	8%*
Održano cijeljenje sluznice	11%	19%*

Klinička remisija je Mayo rezultat ≤ 2 bez podrezultata > 1 ;

Klinički odgovor je postignut ako je ostvareno smanjenje Mayo rezultata u odnosu na početne vrijednosti od ≥ 3 boda i $\geq 30\%$, uz smanjenje podrezultata rektalnog krvarenja [engl. *rectal bleeding subscore*, RBS] od ≥ 1 ili apsolutni RBS od 0 ili 1.

* $p < 0,05$ za adalimumab naspram placeba, sparena usporedba udjela

** $p < 0,001$ za adalimumab naspram placeba, sparena usporedba udjela

^a onih koji su na početku uzimali kortikosteroide

Od bolesnika koji su imali odgovor u 8. tjednu, 47% ih je postiglo klinički odgovor, 29% ih je bilo u remisiji, a 41% je imalo zacjeljivanje sluznice, dok ih je u 52. tjednu 20% bilo u remisiji bez primjene steroida ≥ 90 dana.

Oko 40% bolesnika u ispitivanju UC-II nije imalo uspjeha s prethodnim liječenjem antagonistom TNF-a infliksimabom. Djelotvornost adalimumaba je u tih bolesnika smanjena u odnosu na bolesnike koji nisu prethodno liječeni antagonistima TNF- α . Među bolesnicima koji nisu imali uspjeha s prethodnim liječenjem antagonistima TNF- α remisiju je u 52. tjednu postiglo 3% u skupini koja je primala placebo i 10% u skupini koja je primala adalimumab.

Bolesnici iz ispitivanja UC-I i UC-II imali su mogućnost prijeći u otvoreni dugotrajni produžetak ispitivanja (UC III). Nakon 3 godine terapije adalimumabom, 75% (301/402) je i dalje bilo u kliničkoj remisiji prema djelomičnom Mayo rezultatu.

Stope hospitalizacije

Tijekom 52 tjedna ispitivanja UC-I i UC-II, zabilježene su niže stope hospitalizacija zbog bilo kojeg uzroka i hospitalizacija povezanih s UC-om u skupini liječenoj adalimumabom u odnosu na skupinu koja je primala placebo. Broj hospitalizacija zbog bilo kojeg uzroka u skupini liječenoj adalimumabom bio je 0,18 po bolesnik-godini u odnosu na 0,26 po bolesnik-godini u skupini koja je primala placebo, a odgovarajuće vrijednosti za hospitalizaciju povezanu s UC-om bile su 0,12 po bolesnik-godini u odnosu na 0,22 po bolesnik-godini.

Kvaliteta života

U ispitivanju UC-II liječenje adalimumabom rezultiralo je poboljšanjem rezultata upitnika o upalnoj bolesti crijeva (IBDQ).

Uveitis

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ocjenjivale su se u odraslih bolesnika s neinfektivnim intermedijarnim, posteriornim i panuveitisom, isključujući bolesnike s izoliranim anteriornim uveitisom, u dvama randomiziranim, dvostruko maskiranim, placebo kontroliranim ispitivanjima

(UV I i II). Bolesnici su primali placebo ili adalimumab u početnoj dozi od 80 mg, nakon koje je slijedila doza od 40 mg svaki drugi tjedan, počevši tjedan dana nakon početne doze. Bila je dopuštena istodobna primjena stabilnih doza jednog nebiološkog imunosupresiva.

Ispitivanje UV I ocjenjivalo je 217 bolesnika s aktivnim uveitisom unatoč liječenju kortikosteroidima (oralni prednizon u dozi od 10 do 60 mg/dan). Svi su bolesnici pri uključivanju u ispitivanje 2 tjedna primali standardiziranu dozu prednizona od 60 mg/dan, nakon čega je uslijedilo obavezno postupno smanjivanje doze, uz potpuni prestanak primjene kortikosteroida do 15. tjedna.

Ispitivanje UV II ocjenjivalo je 226 bolesnika s neaktivnim uveitisom kojima je na početku ispitivanja za kontrolu bolesti bilo potrebno kronično liječenje kortikosteroidima (oralni prednizon u dozi od 10 do 35 mg/dan). Nakon toga je uslijedilo obavezno postupno smanjivanje doze i potpuni prestanak primjene kortikosteroida do 19. tjedna.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost u oba ispitivanja bilo je 'vrijeme do neuspjeha liječenja'. Neuspjeh liječenja definirao se višekomponentnim ishodom koji se temeljio na upalnim korioretinalnim i/ili upalnim retinalnim vaskularnim lezijama, stupnju prema broju stanica u prednjoj očnoj komori (engl. *anterior chamber [AC] cell grade*), stupnju prema zamućenju staklovine (engl. *vitreous haze [VH] grade*) te najboljoj korigiranoj oštrocini vida (engl. *best corrected visual acuity, BCVA*).

Klinički odgovor

Rezultati iz obaju ispitivanja pokazali su statistički značajno smanjenje rizika od neuspjeha liječenja u bolesnika liječenih adalimumabom u odnosu na one koji su primali placebo (vidjeti Tablicu 27). Oba su ispitivanja pokazala rani i održan učinak adalimumaba na stopu neuspjeha liječenja u odnosu na placebo (vidjeti Sliku 2).

Tablica 27
Vrijeme do neuspjeha liječenja u ispitivanjima UV I i UV II

Analiza Liječenje	N	Neuspjeh N (%)	Medijan vremena do neuspjeha (mjeseci)	HR ^a	95% CI za HR ^a	P-vrijednost ^b
Vrijeme do neuspjeha liječenja u 6. tjednu ili nakon njega u ispitivanju UV I						
Primarna analiza (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001
Vrijeme do neuspjeha liječenja u 2. tjednu ili nakon njega u ispitivanju UV II						
Primarna analiza (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NP ^c	0,57	0,39; 0,84	0,004

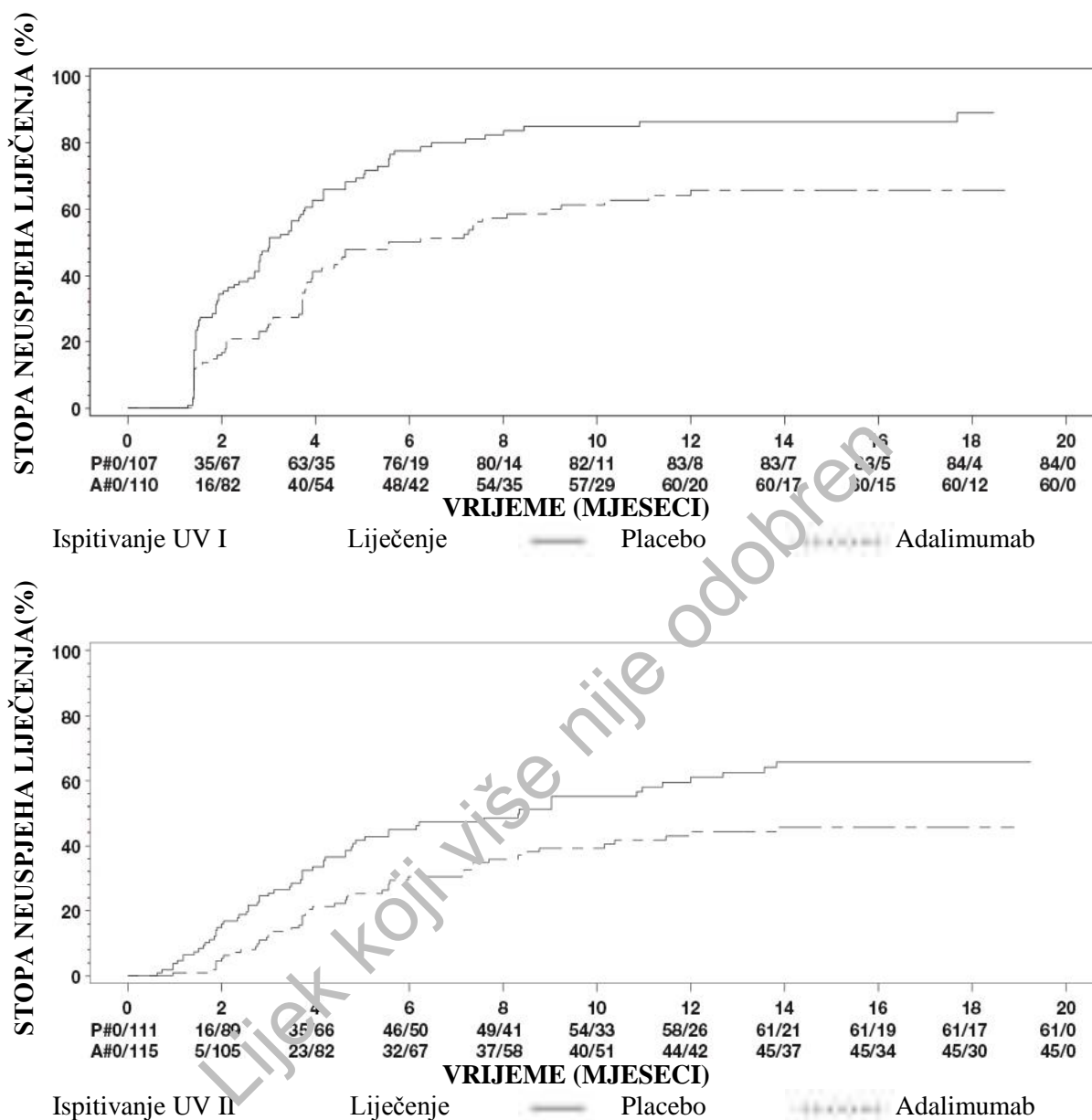
Napomena: Neuspjeh liječenja u 6. tjednu ili nakon njega (ispitivanje UV I) odnosno u 2. tjednu ili nakon njega (ispitivanje UV II) smatrao se događajem. Bolesnici koji su izašli iz ispitivanja zbog razloga koji nisu bili neuspjeh liječenja bili su cenzurirani u trenutku izlaska iz ispitivanja.

^a HR za adalimumab naspram placeba iz regresije proporcionalnih hazarda, uz liječenje kao faktor.

^b Dvostrana P-vrijednost iz log rang testa.

^c NP = ne može se procijeniti. Manje od polovice bolesnika pod rizikom imalo je događaj.

Slika 2: Kaplan-Meierove krivulje koje sažeto prikazuju vrijeme do neuspjeha liječenja u 6. tjednu ili nakon njega (ispitivanje UV I) odnosno u 2. tjednu ili nakon njega (ispitivanje UV II)



Napomena: P# = Placebo (broj događaja/broj bolesnika pod rizikom); A# = Adalimumab (broj događaja/broj bolesnika pod rizikom).

U ispitivanju UV I primijećene su statistički značajne razlike u korist adalimumaba naspram placeba za svaku komponentu neuspjeha liječenja. U ispitivanju UV II, statistički značajne razlike primijećene su samo za oštrinu vida, ali su druge komponentne brojčano bile u korist adalimumaba.

Od ukupno 417 ispitanika uključenih u nekontrolirani dugoročni produžetak ispitivanja UV I i UV II, 46 ispitanika nije zadovoljavalo kriterije (npr. kod njih su se razvile komplikacije kao posljedica dijabetičke retinopatije, zbog operacije katarakte ili vitrektomije) i stoga nisu bili uključeni u primarnu analizu djelotvornosti. Od preostalog 371 bolesnika, 276 ocjenjivih bolesnika sudjelovalo je u otvorenom liječenju adalimumabom tijekom 78 tjedana. Prema pristupu utemeljenom na opaženim podacima, u 222 (80,4%) bolesnika bolest je bila u mirovanju (bez aktivnih upalnih lezija, stupanj prema broju stanica u prednjoj očnoj komori $\leq 0,5+$, stupanj prema замуćenju staklovine $\leq 0,5+$) uz istodobnu primjenu steroida u dozi od $\leq 7,5$ mg na dan, dok je u njih 184 (66,7%) bolest bila u mirovanju bez primjene steroida. U 78. tjednu BCVA se ili poboljšao ili održao na istoj razini

(pogoršanje za < 5 slova) u 88,4% očiju. Među bolesnicima koji su prekinuli sudjelovanje u ispitivanju prije 78. tjedna, njih 11% to je učinilo zbog nuspojava, a njih 5% zbog nedovoljno dobrog odgovora na liječenje adalimumabom.

Kvaliteta života

U oba su se klinička ispitivanja upitnikom NEI VFQ-25 određivali ishodi s obzirom na funkcioniranje povezano s vidom koje su prijavljivali bolesnici. Većina podrezultata brojčano je išla u prilog adalimumabu, a srednje vrijednosti razlike bile su statistički značajne za opći vid, bol u oku, vid na blizinu, mentalno zdravlje i ukupan rezultat u ispitivanju UV I te za opći vid i mentalno zdravlje u ispitivanju UV II. Učinci povezani s vidom koji nisu brojčano išli u prilog adalimumabu bili su učinci na vid u boji u ispitivanju UV I, odnosno učinci na vid u boji, periferni vid i vid na blizinu u ispitivanju UV II.

Uveitis u djece

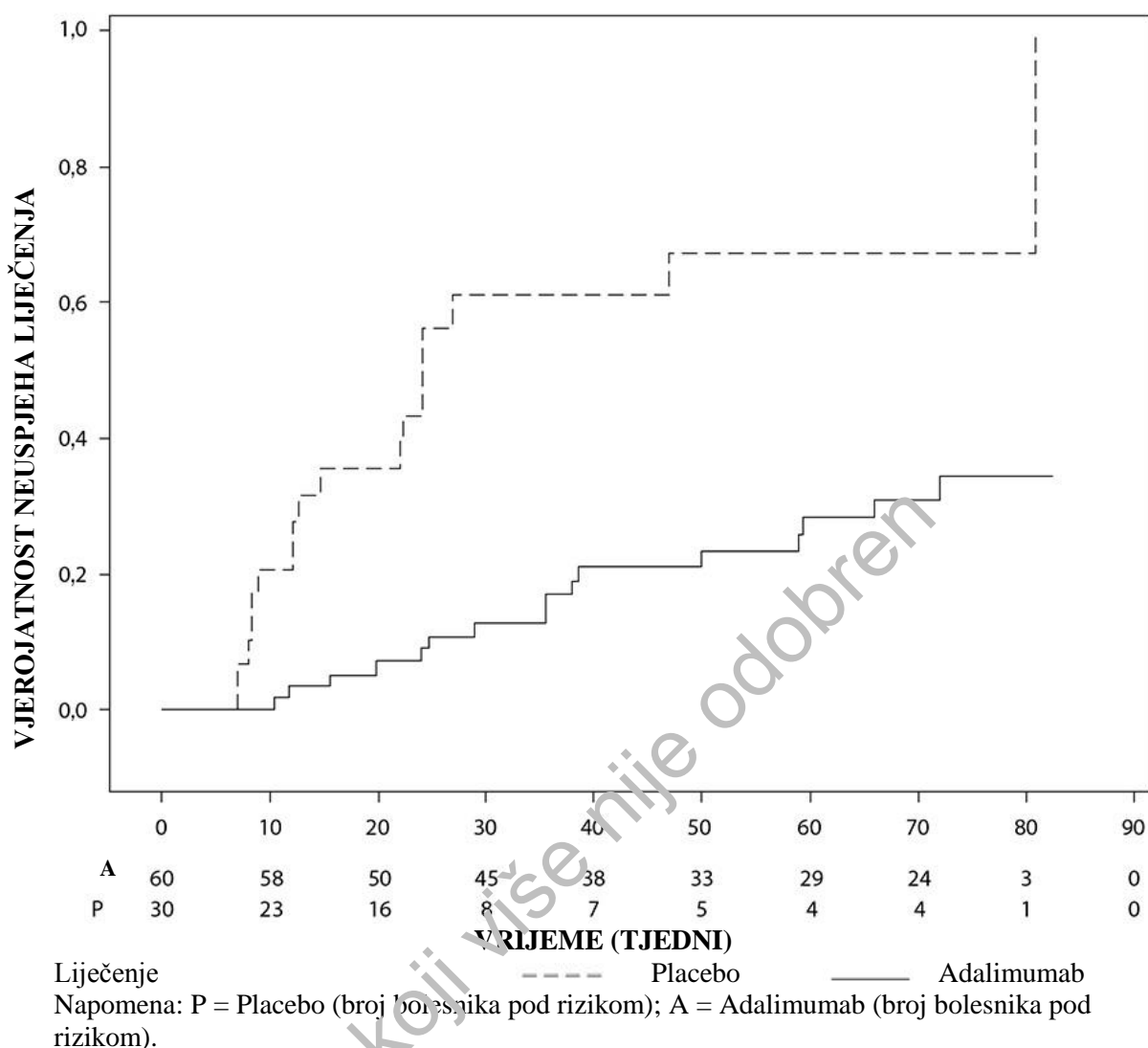
Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ocjenjivale su se u randomiziranom, dvostruko maskiranom, kontroliranom ispitivanju provedenom u 90 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do < 18 godina koji su imali aktivan neinfektivni anteriori uveitis povezan s JIA i koji su bili refraktivni na najmanje 12 tjedana liječenja metotreksatom. Bolesnici su primali ili placebo ili 20 mg adalimumaba (ako su bili tjelesne težine < 30 kg) odnosno 40 mg adalimumaba (ako su bili tjelesne težine \geq 30 kg) svaki drugi tjedan u kombinaciji s metotreksatom u dozi koju su primali na početku ispitivanja.

Primarna mjera ishoda bilo je 'vrijeme do neuspjeha liječenja'. Kriteriji koji su određivali neuspjeh liječenja bili su pogoršanje ili dugotrajan izostanak poboljšanja upale oka, djelomično poboljšanje uz razvoj dugotrajnih popratnih očnih bolesti ili pogoršanje popratnih očnih bolesti, nedopuštena istodobna primjena drugih lijekova te prekid liječenja na duže razdoblje.

Klinički odgovor

Adalimumab je značajno odgodio vrijeme do neuspjeha liječenja u odnosu na placebo (vidjeti Sliku 3, $P < 0,0001$ iz log-rang testa). Medijan vremena do neuspjeha liječenja iznosio je 24,1 tjedan u ispitanika koji su primali placebo, dok se u ispitanika liječenih adalimumabom medijan vremena do neuspjeha liječenja nije mogao procijeniti jer je do neuspjeha liječenja došlo u manje od polovice tih ispitanika. Adalimumab je značajno smanjio rizik od neuspjeha liječenja za 75% u odnosu na placebo, što pokazuje omjer hazarda (HR = 0,25 [95% CI: 0,12; 0,49]).

Slika 3: Kaplan-Meierove krivulje koje sažeto prikazuju vrijeme do neuspjeha liječenja u ispitivanju liječenja uveitisa u djece



Imunogenost

Za vrijeme liječenja adalimumabom mogu nastati protutijela na adalimumab. Stvaranje protutijela na adalimumab povezano je s bržim klirensom i smanjenom djelotvornošću adalimumaba. Nema očite korelacije prisutnosti protutijela na adalimumab s pojavom štetnih događaja.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži adalimumab u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u indikaciji ulceroznog kolitisa (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija i distribucija

Nakon supkutane primjene jednokratne doze od 40 mg, adalimumab se sporo apsorbira i raspodjeljuje, a vršne koncentracije u serumu postižu se približno 5 dana nakon primjene. Prosječna apsolutna bioraspoloživost adalimumaba procijenjena nakon primjene jednokratne supkutane doze od 40 mg bila je 64% u tri ispitivanja. Nakon pojedinačnih intravenskih doza koje su se kretale od 0,25 do 10 mg/kg,

koncentracije su bile proporcionalne dozi. Nakon primjene doza od 0,5 mg/kg (~40 mg) klirens je bio u rasponu od 11 do 15 ml/sat, a volumen raspodjele (V_{ss}) je iznosio od 5 do 6 litara. Srednji poluvijek u terminalnoj fazi iznosi približno dva tjedna. Koncentracije adalimumaba u sinovijalnoj tekućini nekolicine bolesnika s reumatoidnim artritisom iznosile su 31-96% koncentracija u serumu.

Nakon supkutane primjene adalimumaba u dozi od 40 mg svaka dva tjedna u odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom srednje vrijednosti najniže koncentracije lijeka u stanju dinamičke ravnoteže bile su približno 5 µg/ml (bez istodobne primjene metotreksata), odnosno 8 do 9 µg/ml (uz metotreksat). Najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže povećavale su se uglavnom razmjerno dozi nakon supkutane primjene 20, 40 i 80 mg svaka dva tjedna, odnosno svakog tjedna.

Nakon primjene 24 mg/m² (do maksimalno 40 mg) supkutano svaki drugi tjedan u bolesnika s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom (JIA) u dobi od 4 do 17 godina, srednja vrijednost najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže (vrijednosti mjerene od 20. do 48. tjedna) bila je 5,6 ± 5,6 µg/ml (102% CV) za adalimumab bez istodobne primjene metotreksata i 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7% CV) uz istodobnu primjenu metotreksata.

U bolesnika s poliartikularnim JIA u dobi od 2 do manje od 4 godine ili u dobi od 4 godine i starijih i tjelesne težine manje od 15 kg, nakon primjene 24 mg/m² adalimumaba srednja vrijednost najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže bila je 6,0 ± 6,1 µg/ml (101% CV) za adalimumab bez istodobne primjene metotreksata i 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2% CV) uz istodobnu primjenu metotreksata.

Nakon primjene 24 mg/m² (do maksimalno 40 mg) supkutano svaki drugi tjedan u bolesnika s artritisom povezanim s entezitisom u dobi od 6 do 17 godina, srednja vrijednost najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže (vrijednosti mjerene u 24. tjednu) bila je 8,8 ± 6,6 µg/ml za adalimumab bez istodobne primjene metotreksata i 11,8 ± 4,3 µg/ml uz istodobnu primjenu metotreksata.

Nakon supkutane primjene 40 mg adalimumaba svaki drugi tjedan u odraslih bolesnika s aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza AS-a, srednja vrijednost (± SD) najniže koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže u 68. tjednu iznosila je 8,0 ± 4,6 µg/ml.

U odraslih bolesnika sa psorijazom, srednja vrijednost najniže koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže bila je 5 µg/ml tijekom primjene monoterapije dozom adalimumaba od 40 mg svaki drugi tjedan.

Nakon supkutano primijenjene doze od 0,8 mg/kg (do maksimalno 40 mg) svaki drugi tjedan u pedijatrijskih bolesnika s kroničnom plak psorijazom, srednja vrijednost ± SD najniže koncentracije adalimumaba u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je približno 7,4 ± 5,8 µg/ml (79% CV).

Tijekom razdoblja indukcije u bolesnika s Crohnovom bolešću, nakon udarne doze od 80 mg adalimumaba u nultom tjednu i zatim 40 mg u drugom tjednu postignute su najniže serumske koncentracije adalimumaba od oko 5,5 µg/ml, odnosno 12 µg/ml ako je udarna doza bila 160 mg adalimumaba u nultom tjednu i zatim 80 mg u drugom tjednu. U bolesnika s Crohnovom bolešću koji primaju terapiju održavanja dozom od 40 mg svaki drugi tjedan, prosječna najniža koncentracija adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže bila je oko 7 µg/ml.

U pedijatrijskih bolesnika s umjerenom do teškom Crohnovom bolešću, otvorena indukcijska doza adalimumaba bila je 160/80 mg ili 80/40 mg u nultom, odnosno drugom tjednu, ovisno o graničnoj vrijednosti za tjelesnu težinu od 40 kg. U četvrtom su tjednu bolesnici na temelju tjelesne težine randomizirani u omjeru 1:1 u skupinu koja je dobivala standardnu dozu (40/20 mg svaki drugi tjedan) ili nisku dozu (20/10 mg svaki drugi tjedan) kao terapiju održavanja. Srednje vrijednosti (±SD) najnižih koncentracija adalimumaba u serumu u 4. tjednu bile su 15,7 ± 6,6 µg/ml u bolesnika tjelesne težine ≥ 40 kg (160/80 mg) i 10,6 ± 6,1 µg/ml u bolesnika tjelesne težine < 40 kg (80/40 mg).

U bolesnika koji su nastavili terapiju na koju su randomizirani, srednje vrijednosti (\pm SD) najnižih koncentracija adalimumaba u 52. tjednu bile su $9,5 \pm 5,6$ μ g/ml za skupinu koja je primala standardnu dozu i $3,5 \pm 2,2$ μ g/ml za skupinu koja je primala nisku dozu. Srednje vrijednosti najniže koncentracije održale su se u bolesnika koji su nastavili primati adalimumab svaki drugi tjedan kroz 52 tjedna. U bolesnika čija je učestalost doziranja povišena sa svaka dva tjedna na svaki tjedan, srednje vrijednosti (\pm SD) koncentracija adalimumaba u serumu u 52. tjednu bile su $15,3 \pm 11,4$ μ g/ml (40/20 mg, tjedno) i $6,7 \pm 3,5$ μ g/ml (20/10 mg, tjedno).

Tijekom razdoblja indukcije u odraslih bolesnika s ulceroznim kolitisom, nakon udarne doze od 160 mg adalimumaba u nultom tjednu i zatim 80 mg u drugom tjednu postignute su najniže serumske koncentracije adalimumaba od oko 12 μ g/ml. U bolesnika s ulceroznim kolitisom koji su primali terapiju održavanja dozom od 40 mg svaki drugi tjedan, srednja vrijednost najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže bila je oko 8 μ g/ml.

U odraslih bolesnika s uveitisom, udarna doza adalimumaba od 80 mg u nultom tjednu nakon čega slijedi 40 mg svaki drugi tjedan, počevši od 1. tjedna, dovela je do srednje vrijednosti koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže od približno 8 – 10 μ g/ml.

Izloženost adalimumabu u pedijatrijskih bolesnika s uveitisom predviđena je uz pomoć populacijskog farmakokinetičkog modeliranja i simulacije na temelju farmakokinetike u ostalim indikacijama u drugih pedijatrijskih bolesnika (psorijaza u djece, juvenilni idiopatski artritis, Crohnova bolest u djece i artritis povezan s entezitisom). Nema dostupnih kliničkih podataka o izloženosti kod primjene udarne doze u djece u dobi od < 6 godina. Predviđene razine izloženosti ukazuju na to da u odsutnosti metotreksata udarna doza može dovesti do početnog povećanja sistemske izloženosti.

Populacijskim farmakokinetičkim i farmakokinetičkim/farmakodinamičkim modeliranjem i simulacijom predviđena je usporediva izloženost adalimumabu i djelotvornost adalimumaba u bolesnika liječenih s 80 mg svaki drugi tjedan i u onih liječenih s 40 mg svaki tjedan (uključujući odrasle bolesnike s reumatoidnim artritisom, gnojnim hidradenitisom, ulceroznim kolitisom, Crohnovom bolešću ili psorijazom, bolesnike s adolescentnim gnojnim hidradenitisom, i pedijatrijske bolesnike \geq 40 kg s Crohnovom bolešću).

Veza između izloženosti i odgovora na liječenje u pedijatrijskoj populaciji

Na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom (poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom i artritisom povezanim s entezitisom), utvrđena je veza između plazmatskih koncentracija i odgovora PedACR 50. Prividna plazmatska koncentracija adalimumaba uz koju se postiže polovica maksimalne vjerojatnosti za odgovor PedACR 50 (EC50) bila je 3 μ g/ml (95% CI: 1-6 μ g/ml).

Veza između izloženosti i odgovora na liječenje, odnosno između koncentracije adalimumaba i njegove djelotvornosti u pedijatrijskih bolesnika s teškom kroničnom plak psorijazom utvrđena je za odgovor PASI 75 i PGA rezultat 'bez bolesti' ili 'minimalno'. S povećanjem koncentracija adalimumaba povećavale su se i stope odgovora PASI 75 i PGA rezultata 'bez bolesti' ili 'minimalno', u oba slučaja uz sličan prividan EC50 od približno 4,5 μ g/ml (95% CI: 0,4-47,6 odnosno 1,9-10,5).

Eliminacija

Populacijske farmakokinetičke analize na temelju podataka dobivenih u više od 1300 bolesnika s reumatoidnim artritisom pokazale su tendenciju da se prividni klirens adalimumaba povećava s bolesnikovom tjelesnom težinom. Nakon prilagodbe prema tjelesnoj težini, čini se da spol i dob bolesnika imaju minimalan učinak na klirens adalimumaba. Primijećeno je da su razine slobodnog adalimumaba u serumu (onoga koji nije vezan za protutijela na adalimumab) niže u bolesnika s mjerljivim razinama protutijela na adalimumab.

Oštećenje funkcije jetre ili bubrega

Adalimumab nije ispitivan u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili bubrega.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne upućuju na poseban rizik za ljude na temelju ispitivanja toksičnosti pojedinačne doze, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.

Ispitivanja embriofetalne i perinatalne razvojne toksičnosti provedena na makaki majmunima s dozama od 0, 30 i 100 mg/kg (9-17 majmuna u skupini) nisu pokazala znakove oštećenja fetusa uslijed primjene adalimumaba. Nisu provedena ispitivanja kancerogenog potencijala ni standardna procjena toksičnosti za plodnost i postnatalne toksičnosti adalimumaba zbog nepostojanja odgovarajućih modela za protutijelo s ograničenom križnom reaktivnošću s TNF-om glodavaca, odnosno stvaranjem neutralizirajućih protutijela u glodavaca.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
manitol
natrijev klorid
citratna kiselina hidrat
natrijev citrat
polisorbat 80
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku ili napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Jedna napunjena štrcaljka ili napunjena brizgalica može se čuvati na temperaturama do maksimalno 25°C u trajanju do 14 dana. Napunjenju štrcaljku ili napunjenju brizgalicu mora se zaštititi od svjetlosti i zbrinuti ako se ne iskoristi unutar 14 dana.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Kromeja 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

0,8 ml otopine u napunjenoj štrcaljki (staklo tipa I) s iglom (29G Thin-Wall, ½ inča) s poklopcem za iglu bez lateksa, sa čepom klipa (sintetička guma), proširenim obodima za prste i pasivnom zaštitom za iglu.

Pakiranja od:

- 2 napunjene štrcaljke, s 2 jastučića natopljena alkoholom

- 6 napunjenih štrcaljki, sa 6 jastučića natopljena alkoholom

Kromeya 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

0,8 ml otopine u napunjenoj brizgalici (Physioject™) koja sadrži napunjenu štrcaljku (staklo tipa I) s iglom (29G Thin-Wall, ½ inča) s poklopcem za iglu bez lateksa i sa čepom klipa (sintetička guma). Brizgalica je mehanička naprava za ručno ubrizgavanje, za jednokratnu uporabu.

Pakiranja od:

- 2 napunjene brizgalice, s 2 jastučića natopljena alkoholom
- 6 napunjenih brizgalica, sa 6 jastučića natopljena alkoholom

Na tržištu se ne moraju nalaziti svi oblici.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Kromeya 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

EU/1/19/1357/002

EU/1/19/1357/004

Kromeya 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

EU/1/19/1357/003

EU/1/19/1357/005

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

02. travnja 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Kromeja 40 mg/0,8 ml otopina za injekciju za pedijatrijsku uporabu

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica s jednokratnom dozom od 0,8 ml sadrži 40 mg adalimumaba.

Adalimumab je rekombinantno humano monoklonsko protutijelo koje se proizvodi u stanicama jajnika kineskog hrčka.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Kromeja je, u kombinaciji s metotreksatom, indicirana za liječenje aktivnog poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa u bolesnika u dobi od 2 godine i starijih u kojih prethodnim liječenjem jednim ili više antireumatičkih koji modificiraju tijek bolesti (engl. *disease-modifying anti-rheumatic drug*, DMARD) nije postignut zadovoljavajući odgovor. Kromeja se može davati kao monoterapija u slučajevima nepodnošenja metotreksata ili kada nastavak terapije metotreksatom nije prikladan (za djelotvornost monoterapije vidjeti dio 5.1). Adalimumab nije ispitivan u bolesnika mlađih od 2 godine.

Artritis povezan s entezitisom

Kromeja je indicirana za liječenje aktivnog artritisa povezanog s entezitisom u bolesnika u dobi od 6 godina i starijih u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor ili koji ne podnose konvencionalnu terapiju (vidjeti dio 5.1).

Plak psorijaza u djece

Kromeja je indicirana za liječenje teške kronične plak psorijaze u djece i adolescenata u dobi od 4 ili više godina u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor ili koji nisu prikladni kandidati za topikalnu terapiju i fototerapije.

Crohnova bolest u djece

Kromeja je indicirana za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivne Crohnove bolesti u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 6 godina i starijih) u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na konvencionalnu terapiju, uključujući primarnu nutritivnu terapiju i liječenje kortikosteroidom i/ili imunomodulatorom ili u onih koji ne podnose ili u kojih su takve vrste terapija kontraindicirane.

Uveitis u djece

Kromeja je indicirana za liječenje kroničnog neinfektivnog anteriornog uveitisa u djece u dobi od 2 godine i starije u koje nije postignut zadovoljavajući odgovor na konvencionalno liječenje, koji ne podnose konvencionalno liječenje ili u kojih konvencionalno liječenje nije prikladno.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Kromeja moraju započeti i nadzirati liječnici specijalisti s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju stanja za koja je Kromeja indicirana. Oftalmolozima se preporučuje da se posavjetuju s odgovarajućim specijalistom prije nego što započnu liječenje lijekom Kromeja (vidjeti dio 4.4). Bolesnicima koji se liječe lijekom Kromeja treba dati posebnu Karticu s podsjetnikom za bolesnika.

Nakon odgovarajuće poduke o tehnici ubrizgavanja injekcija, bolesnici mogu sami sebi davati injekcije lijeka Kromeja ako njihov liječnik procijeni da je to moguće provesti, uz medicinsko praćenje po potrebi.

Tijekom liječenja lijekom Kromeja potrebno je prilagoditi ostalu istodobno primijenjenu terapiju (npr. kortikosteroide i/ili imunomodulatore).

Doziranje

Pedijatrijska populacija

Juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis u dobi od 2 i više godina

Preporučena doza lijeka Kromeja za bolesnike s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom u dobi od 2 i više godina određuje se na temelju tjelesne težine (Tablica 1). Kromeja se primjenjuje svaki drugi tjedan supkutano inekcijom.

Tablica 1. Doza lijeka Kromeja za bolesnike s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom

Tjelesna težina bolesnika	Režim doziranja
10 kg do < 30 kg	20 mg svaki drugi tjedan
≥ 30 kg	40 mg svaki drugi tjedan

Dostupni podaci pokazuju da se klinički odgovor obično postiže unutar 12 tjedana liječenja. Ako se unutar tog razdoblja ne postigne terapijski odgovor, potrebno je pomno razmotriti nastavak liječenja takvog bolesnika.

Nema relevantne primjene adalimumaba u bolesnika mlađih od 2 godine u ovoj indikaciji.

Kromeja može biti dostupna i u drugim oblicima, ovisno o terapijskim potrebama pojedinog bolesnika.

Artritis povezan s entezitisom

Preporučena doza lijeka Kromeja za bolesnike s artritisom povezanim s entezitisom u dobi od 6 i više godina određuje se na temelju tjelesne težine (Tablica 2). Kromeja se primjenjuje svaki drugi tjedan supkutanom injekcijom.

Tablica 2. Doza lijeka Kromeja za bolesnike s artritisom povezanim s entezitisom

Tjelesna težina bolesnika	Režim doziranja
15 kg do < 30 kg	20 mg svaki drugi tjedan
≥ 30 kg	40 mg svaki drugi tjedan

Adalimumab nije ispitivan u bolesnika s artritisom povezanim s entezitisom mlađih od 6 godina.

Kromeja može biti dostupna i u drugim oblicima, ovisno o terapijskim potrebama pojedinog bolesnika.

Plak psorijaza u djece

Preporučena doza lijeka Kromeja za bolesnike s plak psorijazom u dobi od 4 do 17 godina određuje se na temelju tjelesne težine (Tablica 3). Kromeja se primjenjuje supkutanom injekcijom.

Tablica 3. Doza lijeka Kromeja za pedijatrijske bolesnike s plak psorijazom

Tjelesna težina bolesnika	Režim doziranja
15 kg do < 30 kg	Početna doza od 20 mg, a zatim 20 mg svaki drugi tjedan, počevši tjedan dana nakon početne doze
≥ 30 kg	Početna doza od 40 mg, a zatim 40 mg svaki drugi tjedan, počevši tjedan dana nakon početne doze

Ako bolesnik ne postigne terapijski odgovor unutar 16 tjedana, nastavak liječenja nakon tog razdoblja potrebno je pomno razmotriti.

Ako je indicirano ponovno liječenje lijekom Kromeja, potrebno je pridržavati se gore navedenih smjernica za doziranje i trajanje liječenja.

Sigurnost adalimumaba u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom ocjenjivala se tijekom srednjeg razdoblja od 13 mjeseci.

Nema relevantne primjene adalimumaba u djece mlađe od 4 godine u ovoj indikaciji.

Kromeja može biti dostupna i u drugim oblicima, ovisno o terapijskim potrebama pojedinog bolesnika.

Crohnova bolest u djece

Preporučena doza lijeka Kromeja za bolesnike s Crohnovom bolešću u dobi od 6 do 17 godina određuje se na temelju tjelesne težine (Tablica 4). Kromeja se primjenjuje supkutanom injekcijom.

Tablica 4. Doza lijeka Kromeja za pedijatrijske bolesnike s Crohnovom bolešću

Tjelesna težina bolesnika	Indukcijska doza	Doza održavanja počevši od 4. tjedna
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 40 mg u nultom tjednu i 20 mg u drugom tjednu <p>U slučaju kada je potreban brži odgovor na liječenje, imajući na umu da rizik od nuspojava može biti veći kod primjene više indukcijske doze, može se primijeniti sljedeća doza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 80 mg u nultom tjednu i 40 mg u drugom tjednu 	20 mg svaki drugi tjedan
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 80 mg u nultom tjednu i 40 mg u drugom tjednu <p>U slučaju kada je potreban brži odgovor na liječenje, imajući na umu da rizik od nuspojava može biti veći kod primjene više indukcijske doze, može se primijeniti sljedeća doza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 160 mg u nultom tjednu i 80 mg u drugom tjednu 	40 mg svaki drugi tjedan

Bolesnici u kojih se ne postigne zadovoljavajući odgovor mogli bi imati koristi od povećanja doziranja:

- < 40 kg: 20 mg svaki tjedan
- ≥ 40 kg: 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan

U slučaju da nema odgovora na liječenje do 12. tjedna, potrebno je pomno razmotriti nastavak liječenja takvog bolesnika.

Nema relevantne primjene adalimumaba u djece mlađe od 6 godina u ovoj indikaciji.

Kromeja može biti dostupna i u drugim oblicima, ovisno o terapijskim potrebama pojedinog bolesnika.

Uveitis u djece

Preporučena doza lijeka Kromeja za pedijatrijske bolesnike s uveitisom u dobi od 2 i više godina određuje se na temelju tjelesne težine (Tablica 5). Kromeja se primjenjuje supkutanom injekcijom.

Kod uveitisa u djece, nema iskustva s liječenjem adalimumabom bez istodobnog liječenja metotreksatom.

Tablica 5. Doza lijeka Kromeja za pedijatrijske bolesnike s uveitisom

Tjelesna težina bolesnika	Režim doziranja
< 30 kg	20 mg svaki drugi tjedan u kombinaciji s metotreksatom
≥ 30 kg	40 mg svaki drugi tjedan u kombinaciji s metotreksatom

Kad se uvodi liječenje lijekom Kromeja može se primijeniti udarna doza od 40 mg za bolesnike tjelesne težine < 30 kg ili 80 mg za bolesnike tjelesne težine ≥ 30 kg tjedan dana prije početka terapije održavanja. Nisu dostupni klinički podaci o primjeni udarne doze adalimumaba u djece u dobi od < 6 godina (vidjeti dio 5.2).

Nema relevantne primjene adalimumaba u djece mlađe od 2 godine u ovoj indikaciji.

Preporučuje se svake godine ocijeniti omjer koristi i rizika kontinuiranog dugotrajnog liječenja (vidjeti

dio 5.1).

Kromeja može biti dostupna i u drugim oblicima, ovisno o terapijskim potrebama pojedinog bolesnika.

Oštećenje bubrega i/ili jetre

Nije ispitivano djelovanje adalimumaba u toj populaciji bolesnika te se ne mogu dati preporuke za doziranje.

Način primjene

Kromeja se primjenjuje supkutanom injekcijom. Cjelovite upute za uporabu nalaze se u uputi o lijeku.

Kromeja je dostupna i u drugim oblicima.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Aktivna tuberkuloza ili druge teške infekcije, poput sepse, i oportunističke infekcije (vidjeti dio 4.4).

Umjereno do teško zatajenje srca (NYHA razred III/IV) (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno navesti u zdravstvenom kartonu bolesnika.

Infekcije

Za vrijeme terapije antagonistima TNF- α bolesnici su podložniji ozbiljnim infekcijama. Oštećena funkcija pluća može povisiti rizik od nastanka infekcija. Bolesnike se stoga mora pomno pratiti prije, za vrijeme i nakon završetka liječenja lijekom Kromeja zbog moguće pojave infekcija, uključujući tuberkulozu. Budući da eliminacija adalimumaba može trajati i do četiri mjeseca, praćenje je potrebno nastaviti za vrijeme cijelog tog razdoblja.

Liječenje lijekom Kromeja ne smije se započeti u bolesnika s aktivnim infekcijama, uključujući kronične ili lokalizirane infekcije, sve dok se te infekcije ne stave pod kontrolu. U bolesnika koji su bili izloženi tuberkulozi ili bolesnika koji su putovali u područja visokog rizika od tuberkuloze ili endemskih mikoza, kao što su histoplazmoza, kokcidiodomikoza ili blastomikoza, prije započinjanja liječenja treba razmotriti rizike i prednosti liječenja lijekom Kromeja (vidjeti *Druge oportunističke infekcije*).

Bolesnike u kojih se za vrijeme liječenja lijekom Kromeja razviju nove infekcije potrebno je pažljivo pratiti i podvrgnuti kompletnoj dijagnostičkoj procjeni. Primjena lijeka Kromeja mora se obustaviti ako bolesnik razvije novu ozbiljnu infekciju ili sepsu te je potrebno započeti odgovarajuću antimikrobnu ili antifungalnu terapiju sve dok se infekcija ne stavi pod kontrolu. Liječnici trebaju oprezno razmotriti liječenje lijekom Kromeja u bolesnika s ponavljajućim infekcijama u anamnezi ili podležućim stanjima koja pogoduju razvoju infekcija u bolesnika, uključujući istodobnu primjenu imunosupresivnih lijekova.

Ozbiljne infekcije

U bolesnika koji su primali adalimumab zabilježene su ozbiljne infekcije, uključujući sepsu,

uzrokovane bakterijama, mikobakterijama, invazivnim gljivicama, parazitima, virusima, ili druge oportunističke infekcije poput listerioze, legioneloze i pneumocistisa.

Ostale ozbiljne infekcije primijećene u kliničkim ispitivanjima uključuju pneumoniju, pijelonefritis, septički artritis i septikemiju. Prijavljene su hospitalizacije ili smrtni ishodi povezani s infekcijama.

Tuberkuloza

U bolesnika liječenih adalimumabom prijavljeni su slučajevi tuberkuloze, uključujući reaktivaciju i razvoj tuberkuloze. Prijave su obuhvaćale slučajeve pulmonalne i ekstrapulmonalne (tj. diseminirane) tuberkuloze.

Prije početka liječenja lijekom Kromeja sve bolesnike se mora podvrgnuti pretragama za otkrivanje i aktivnog i neaktivnog ("latentnog") oblika tuberkuloze. Te pretrage moraju obuhvaćati detaljnu ocjenu bolesnikove anamneze s obzirom na tuberkulozu ili eventualne ranije izloženosti osobama s aktivnom tuberkulozom te prijašnje i/ili sadašnje liječenje imunosupresivnim lijekovima. U svih bolesnika treba provesti odgovarajuće probirne testove (tj. tuberkulinski kožni test i rendgen pluća, uz pridržavanje lokalnih preporuka). Preporučuje se provođenje i rezultate tih pretraga upisati u Karticu s podsjetnikom za bolesnika. Pritom liječnici koji propisuju lijek trebaju imati na umu da tuberkulinski kožni test može dati lažno negativne rezultate, pogotovo u teško bolesnih ili imunokompromitiranih bolesnika.

Ako se dijagnosticira aktivna tuberkuloza, ne smije se započeti liječenje lijekom Kromeja (vidjeti dio 4.3).

U svim niže opisanim situacijama potrebno je vrlo pažljivo procijeniti omjer koristi i rizika liječenja.

Ako se sumnja na latentnu tuberkulozu, potrebno je konzultirati liječnika s iskustvom u liječenju tuberkuloze.

Ako se dijagnosticira latentna tuberkuloza, prije početka liječenja lijekom Kromeja mora se započeti odgovarajuća profilaksa tuberkuloze, u skladu s lokalnim preporukama.

Primjenu profilakse tuberkuloze također treba razmotriti prije početka liječenja lijekom Kromeja u bolesnika s nekoliko faktora rizika ili sa značajnim faktorima rizika od tuberkuloze unatoč negativnom nalazu na tuberkulozu i u bolesnika s latentnom ili aktivnom tuberkulozom u anamnezi u kojih se ne može utvrditi adekvatan tijek liječenja.

Unatoč profilaksi tuberkuloze, zabilježeni su slučajevi reaktivacije tuberkuloze u bolesnika liječenih adalimumabom. U nekih bolesnika koji su bili uspješno liječeni zbog aktivne tuberkuloze, za vrijeme liječenja adalimumabom ponovno se razvila tuberkuloza.

Bolesnike se mora upozoriti da se obrate liječniku ako se za vrijeme ili nakon liječenja lijekom Kromeja pojave znakovi/simptomi koji upućuju na tuberkuloznu infekciju (npr. perzistirajući kašalj, progresivno propadanje/gubljenje težine, blago povišena tjelesna temperatura, bezvoljnost).

Druge oportunističke infekcije

U bolesnika koji primaju adalimumab zabilježene su oportunističke infekcije, uključujući invazivne gljivične infekcije. Ove infekcije nisu uvijek bile prepoznate u bolesnika koji su primali antagoniste TNF-a, što je rezultiralo kašnjenjem s primjerenim liječenjem i ponekad dovelo do smrtnog ishoda.

Ako se u bolesnika pojave znakovi i simptomi kao što su vrućica, malaksalost, gubitak težine, znojenje, kašalj, dispneja i/ili plućni infiltrati ili druge ozbiljne sistemske bolesti s istodobnim šokom ili bez njega, treba posumnjati na invazivnu gljivičnu infekciju te odmah prekinuti primjenu lijeka Kromeja. U ovih bolesnika dijagnozu i primjenu empirijske antifungalne terapije potrebno je provesti uz savjetovanje s liječnikom koji ima iskustva u liječenju bolesnika s invazivnim gljivičnim

infekcijama.

Reaktivacija hepatitisa B

Zabilježena je reaktivacija hepatitisa B u bolesnika koji su uzimali antagoniste TNF-a, uključujući adalimumab, i koji su bili su kronični nositelji tog virusa (tj. pozitivni na površinski antigen), a bilo je i slučajeva sa smrtnim ishodom. Bolesnike je potrebno prije početka terapije lijekom Kromeja testirati na HBV infekciju. U bolesnika koji su pozitivni na infekciju virusom hepatitisa B, preporučuje se potražiti savjet liječnika s iskustvom u liječenju hepatitisa B.

Nositelje HBV-a u kojih je nužna primjena lijeka Kromeja mora se pomno pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma aktivne HBV infekcije tijekom cijelog trajanja terapije te nekoliko mjeseci nakon njezina prekida. Nisu dostupni odgovarajući podaci o kombiniranom liječenju antivirusnom terapijom i antagonistom TNF-a u svrhu prevencije reaktivacije HBV-a u bolesnika koji su nositelji HBV-a. U bolesnika u kojih se javi reaktivacija HBV infekcije mora se prekinuti terapija lijekom Kromeja i započeti učinkovita antivirusna terapija uz odgovarajuće potporne mjere.

Neurološki događaji

U rijetkim su slučajevima antagonisti TNF-a, uključujući adalimumab, bili povezani s pojavom novih ili pogoršanjem postojećih kliničkih simptoma i/ili radiografskih dokaza demijelinizirajuće bolesti središnjeg živčanog sustava, uključujući multiplu sklerozu i optički neuritis, i periferne demijelinizirajuće bolesti, uključujući Guillain-Barréov sindrom. Propisivači moraju biti oprezni prilikom razmatranja liječenja lijekom Kromeja u bolesnika s otprije postojećim ili nedavno nastalim demijelinizirajućim poremećajima središnjeg ili perifernog živčanog sustava; ako se razvije bilo koji od tih poremećaja, treba razmotriti prekid liječenja lijekom Kromeja. Poznato je da postoji povezanost između intermedijarnog uveitisa i demijelinizirajućih poremećaja središnjeg živčanog sustava. U bolesnika s neinfektivnim intermedijarnim uveitisom treba provesti neurološku procjenu prije početka liječenja lijekom Kromeja i redovito tijekom liječenja kako bi se utvrdili otprije postojeći ili novorazvijeni demijelinizirajući poremećaji središnjeg živčanog sustava.

Alergijske reakcije

Tijekom kliničkih ispitivanja rijetko su prijavljivane ozbiljne alergijske reakcije povezane s primjenom adalimumaba. Manje često su u kliničkim ispitivanjima zabilježene alergijske reakcije povezane s adalimumabom koje nisu bile ozbiljne. Ozbiljne alergijske reakcije, uključujući anafilaksu, prijavljivane su nakon primjene adalimumaba. Ako se pojavi anafilaktička reakcija ili kakva druga ozbiljna alergijska reakcija primjenu lijeka Kromeja treba odmah obustaviti i započeti odgovarajuću terapiju.

Imunosupresija

U ispitivanju 64 bolesnika s reumatoidnim artritisom liječena adalimumabom nije zabilježeno smanjenje odgođene preosjetljivosti, sniženje razina imunoglobulina niti promjene broja efektorskih T i B stanica, NK stanica, monocita/makrofaga i neutrofila.

Zloćudne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

U kontroliranim dijelovima kliničkih ispitivanja antagonista TNF-a zabilježeno je više slučajeva zloćudnih bolesti, uključujući i limfome, u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a nego u kontrolnoj skupini. Međutim, učestalost je bila rijetka. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi leukemije u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a. Procjenu rizika otežava i inače povećani rizik od razvoja limfoma i leukemije u bolesnika s reumatoidnim artritisom s dugotrajnom, izrazito aktivnom upalnom bolešću. Prema postojećim saznanjima, mogući rizik od razvoja limfoma, leukemija i ostalih zloćudnih bolesti u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a ne može se isključiti.

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježene su zloćudne bolesti, neke sa smrtnim ishodom, u djece,

adolescenata i mladih odraslih osoba (u dobi do 22 godine) liječenih antagonistima TNF-a (početak terapije u 18. godini života ili ranije), uključujući adalimumab. Otprilike polovica slučajeva su bili limfomi. Ostali slučajevi predstavljali su mnoštvo različitih zloćudnih bolesti, uključujući i rijetke zloćudne bolesti obično povezane s imunosupresijom. Rizik od pojave zloćudnih bolesti u djece i adolescenata liječenih antagonistima TNF-a ne može se isključiti.

U bolesnika liječenih adalimumabom prijavljeni su rijetki slučajevi hepatospleničnog T-staničnog limfoma nakon stavljanja lijeka u promet. Ovaj rijedak oblik T-staničnog limfoma ima izrazito agresivan tijek i uglavnom je smrtonosan. Neki od tih hepatospleničnih T-staničnih limfoma povezanih s primjenom adalimumaba javili su se u mladih odraslih bolesnika koji su istodobno bili liječeni azatioprinom ili 6-merkaptopurinom zbog upalne bolesti crijeva. Potrebno je pažljivo razmotriti mogući rizik kod primjene kombinacije azatioprina ili 6-merkaptopurina i adalimumaba. Rizik od pojave hepatospleničnog T-staničnog limfoma u bolesnika liječenih lijekom Kromeja ne može se isključiti (vidjeti dio 4.8).

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika sa zloćudnim bolestima u anamnezi ili u bolesnika koji su nastavili liječenje adalimumabom nakon obolijevanja od zloćudne bolesti. Zbog toga je potreban dodatan oprez prilikom razmatranja liječenja lijekom Kromeja u takvih bolesnika (vidjeti dio 4.8).

Sve bolesnike, a posebno one koji u anamnezi imaju dugotrajno korištenje imunosupresivne terapije ili bolesnike s psorijazom i PUVA liječenjem u anamnezi, potrebno je prije i za vrijeme liječenja lijekom Kromeja pregledavati u svrhu otkrivanja nemelanomskog karcinoma kože. Melanom i karcinom Merkelovih stanica su također prijavljeni u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a, uključujući adalimumab (vidjeti dio 4.8).

U eksploracijskom kliničkom ispitivanju primjene drugog antagonista TNF-a, infliksimaba, u bolesnika s umjerenom do teškom kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB), prijavljen je veći broj zloćudnih bolesti, uglavnom na plućima ili glavi i vratu, u bolesnika liječenih infliksimabom nego u bolesnika u kontrolnoj skupini. Svi bolesnici bili su teški pušači. Zbog toga je potreban oprez kod primjene antagonista TNF-a u bolesnika s KOPB-om, kao i u bolesnika koji imaju povećan rizik od razvoja zloćudnih bolesti zbog teškog pušenja.

Prema trenutnim podacima nije poznato utječe li liječenje adalimumabom na rizik od pojave displazije ili raka debelog crijeva. Sve bolesnike s ulceroznim kolitisom u kojih je povećan rizik od displazije ili karcinoma debelog crijeva (na primjer, bolesnici s dugotrajnim ulceroznim kolitisom ili primarnim sklerozirajućim kolangitisom) ili bolesnike koji su imali displaziju ili karcinom debelog crijeva treba kontrolirati zbog mogućeg razvoja displazije u redovitim intervalima prije početka liječenja i tijekom čitavog trajanja bolesti. Ti bi pregledi trebali uključivati kolonoskopiju i biopsije u skladu s lokalnim preporukama.

Hematološke reakcije

U rijetkim je slučajevima za vrijeme liječenja antagonistima TNF-a zabilježena pojava pancitopenije, uključujući i aplastičnu anemiju. U bolesnika liječenih adalimumabom prijavljeni su štetni događaji u hematološkom sustavu, uključujući medicinski značajne citopenije (npr. trombocitopenija, leukopenija). Bolesnike treba upozoriti da se odmah obrate liječniku ako se za vrijeme liječenja lijekom Kromeja pojave znakovi i simptomi koji upućuju na krvne diskrazije (npr. stalna vrućica, stvaranje (nastanak) modrica, krvarenje, bljedilo). Ako se dokažu značajne hematološke abnormalnosti, potrebno je razmisliti o prekidu liječenja lijekom Kromeja u takvih bolesnika.

Cijepljenje

Sličan odgovor protutijela na standardno 23-valentno pneumokokno cjepivo i trovalentno cjepivo protiv gripe zamijećeno je u ispitivanju 226 odraslih ispitanika s reumatoidnim artritisom koji su primali adalimumab ili placebo. Nema dostupnih podataka o sekundarnom prijenosu infekcije živim cjepivima u bolesnika liječenih adalimumabom.

Preporučuje se da se pedijatrijske bolesnike, ako je moguće, cijepi u skladu sa svim važećim smjernicama za cijepljenje prije započinjanja liječenja adalimumabom.

Bolesnici koji primaju adalimumab mogu istodobno primiti cjepiva, ali ne živa cjepiva. Djeci koja su u maternici bila izložena adalimumabu ne preporučuje se davati živa cjepiva (npr. cjepivo BCG) najmanje 5 mjeseci otkad je majka u trudnoći primila zadnju injekciju adalimumaba.

Kongestivno zatajenje srca

U kliničkom ispitivanju jednog drugog antagonista TNF-a zabilježeno je pogoršanje kongestivnog zatajenja srca i povećana smrtnost zbog kongestivnog zatajenja srca. Slučajevi pogoršanja kongestivnog zatajenja srca također su prijavljeni i u bolesnika liječenih adalimumabom. Zato se bolesnicima s blagim zatajenjem srca (NYHA razred I/II) Kromeja mora davati oprezno. Primjena lijeka Kromeja je kontraindicirana u bolesnika s umjerenim do teškim zatajenjem srca (vidjeti dio 4.3). Ako se pojave novi ili pogoršaju postojeći simptomi kongestivnog zatajenja srca, mora se obustaviti liječenje lijekom Kromeja.

Autoimuni procesi

Za vrijeme primjene lijeka Kromeja mogu se razviti autoimuna protutijela. Utjecaj dugotrajnog liječenja adalimumabom na razvoj autoimunih bolesti nije poznat. Ako bolesnik nakon primjene lijeka Kromeja razvije simptome koji upućuju na sindrom nalik lupusu i pozivajući se na protutijela usmjerena protiv dvolančane DNK, terapija lijekom Kromeja ne smije se nastaviti (vidjeti dio 4.8).

Istodobna primjena bioloških antireumatika koji modificiraju tijek bolesti ili antagonista TNF-a

U kliničkim ispitivanjima istodobne primjene anakinre i drugog antagonista TNF-a, etanercepta, zabilježene su ozbiljne infekcije, a pritom nije bilo dodatne kliničke koristi u odnosu na monoterapiju etanerceptom. S obzirom na prirodu štetnih događaja primijećenih pri istodobnoj primjeni anakinre i etanercepta, slične toksičnosti se također mogu pojaviti i za vrijeme liječenja anakinrom u kombinaciji s drugim antagonistima TNF-a. Stoga se istodobna primjena adalimumaba i anakinre ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena adalimumaba i drugih bioloških antireumatika koji modificiraju tijek bolesti (npr. anakinra i abatacept) ili drugih antagonista TNF-a se ne preporučuje zbog mogućeg povećanog rizika od razvoja infekcija, uključujući ozbiljne infekcije, i drugih potencijalnih farmakoloških interakcija (vidjeti dio 4.5).

Kirurški zahvati

Raspoloživi podaci o sigurnosti kirurških zahvata u bolesnika liječenih adalimumabom su ograničeni. Pri planiranju operacija treba voditi računa o dugom poluvijeku adalimumaba. Bolesnike kojima je za vrijeme liječenja lijekom Kromeja potreban operativni zahvat potrebno je pomno pratiti zbog moguće pojave infekcija i poduzeti odgovarajuće mjere. Raspoloživi podaci o sigurnosti provedbe artroplastike u bolesnika liječenih adalimumabom su ograničeni.

Opstrukcija tankog crijeva

Neuspješan odgovor na terapiju za Crohnovu bolest može biti znak fiksne fibrozne strikture koju je možda potrebno kirurški liječiti. Dostupni podaci pokazuju da adalimumab ne uzrokuje i ne pogoršava strikture.

Starije osobe

Učestalost ozbiljnih infekcija među bolesnicima liječenima adalimumabom veća je u osoba starijih od 65 godina (3,7%) nego u osoba mlađih od 65 godina (1,5%). Neke od tih infekcija imale su smrtni ishod. Stoga se tijekom liječenja starijih osoba mora obratiti posebna pažnja na mogući rizik od

infekcije.

Pedijatrijska populacija

Vidjeti iznad dio 'Cijepljenje'.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi od 0,8 ml, odnosno zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Djelovanje adalimumaba ispitivano je u bolesnika s reumatoidnim artritismom, poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom i psorijatičnim artritismom koji su dobivali adalimumab kao monoterapiju i u onih koji su istodobno uzimali i metotreksat. Stvaranje protutijela bilo je manje kada se adalimumab davao zajedno s metotreksatom nego kada se primjenjivao kao monoterapija. Primjena adalimumaba bez metotreksata rezultirala je povećanim stvaranjem protutijela, povećanim klirensom i smanjenom djelotvornošću adalimumaba (vidjeti dio 5.1).

Kombinirana terapija lijekom Kromeja i anakinrom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4 "Istodobna primjena bioloških antireumatika koji modificiraju tijek bolesti ili antagonista TNF-a").

Kombinirana terapija lijekom Kromeja i abataceptom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4 "Istodobna primjena bioloških antireumatika koji modificiraju tijek bolesti ili antagonista TNF-a").

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi trebaju razmotriti korištenje odgovarajuće kontracepcije kako bi spriječile trudnoću i trebale bi je nastaviti koristiti još najmanje pet mjeseci nakon posljednje doze lijeka Kromeja.

Trudnoća

Prospektivno prikupljeni podaci o velikom broju trudnoća izloženih adalimumabu (približno 2100) koje su završile živorođenjem s poznatim ishodom, uključujući više od 1500 trudnoća izloženih tijekom prvog tromjesečja, ne ukazuju na povećanu stopu malformacija u novorođenčeta.

U prospektivan kohortni registar uključeno je 257 žena s reumatoidnim artritismom ili Crohnovom bolešću koje su se liječile adalimumabom najmanje tijekom prvog tromjesečja te 120 žena s reumatoidnim artritismom ili Crohnovom bolešću koje se nisu liječile adalimumabom. Primarna mjera ishoda bila je prevalencija velikih (*major*) urođenih mana pri porođaju. Stopa trudnoća koje su završile najmanje jednim živorođenim djetetom s velikom urođenom manom iznosila je 6/69 (8,7%) među ženama liječenima adalimumabom koje su imale reumatoidni artritis i 5/74 (6,8%) među ženama s reumatoidnim artritismom koje nisu primale liječenje (neprilagođen OR: 1,31; 95% CI: 0,38 - 4,52) te 16/152 (10,5%) među ženama liječenima adalimumabom koje su imale Crohnovu bolest i 3/32 (9,4%) među ženama s Crohnovom bolešću koje nisu primale liječenje (neprilagođen OR: 1,14; 95% CI: 0,31 - 4,16). Prilagođen OR (kod kojega su uzete u obzir početne razlike) iznosio je 1,10 (95% CI: 0,45 - 2,73) za reumatoidni artritis i Crohnovu bolest zajedno. Nije bilo velikih razlika između žena liječenih adalimumabom i onih koje ga nisu primale s obzirom na sekundarne mjere ishoda – spontane pobačaje, male (*minor*) urođene mane, prijevremeni porođaj, porođajnu veličinu i ozbiljne ili oportunističke infekcije, a nije prijavljeno nijedno mrtvorodenje ni zloćudna bolest. Na interpretaciju podataka mogu utjecati metodološka ograničenja ispitivanja, uključujući malu veličinu uzorka i dizajn koji nije uključivao randomizaciju.

Razvojna toksičnost ispitivana je kod majmuna, ali nisu zabilježeni znakovi toksičnosti za majku, embriotoksičnosti ni teratogenosti. Nisu dostupni pretklinički podaci o postnatalnoj toksičnosti adalimumaba (vidjeti dio 5.3).

Zbog inhibicije faktora tumorske nekroze α (TNF α), adalimumab primijenjen u trudnoći mogao bi utjecati na normalne imune odgovore novorođenčeta. Adalimumab se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to posve neophodno.

Adalimumab može prijeći preko posteljice u serum djece čije su majke tijekom trudnoće liječene adalimumabom. Zbog toga ta djeca mogu imati povećan rizik od infekcija. Djeci koja su u maternici bila izložena adalimumabu ne preporučuje se davati živa cjepiva (npr. cjepivo BCG) najmanje 5 mjeseci otkad je majka u trudnoći primila zadnju injekciju adalimumaba.

Dojenje

Ograničeni podaci iz objavljene literature ukazuju na to da se adalimumab izlučuje u majčino mlijeko u vrlo maloj koncentraciji te da koncentracije adalimumaba u majčinom mlijeku iznose 0,1% do 1% razine u serumu majke. Kada se primjenjuju peroralno, imunoglobulin G proteini prolaze proteolizu u crijevima te imaju malu bioraspoloživost. Ne očekuju se učinci na dojenje novorođenčad/dojenčad. Stoga se Kromeja može primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nisu dostupni pretklinički podaci o utjecaju adalimumaba na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Kromeja može imati mali utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon primjene lijeka Kromeja mogu se pojaviti vrtoglavica i poremećaji vida (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Kliničke studije u bolesnika koji boluju od gnojnog hidradenitisa su uključene u ovaj dio samo iz razloga javnog zdravlja. Međutim, važno je da znate da Kromeja nije namijenjena niti odobrena za liječenje gnojnog hidradenitisa.

Sažetak sigurnosnog profila

Adalimumab je ispitivan u 9506 bolesnika u pivotalnim kontroliranim i otvorenim ispitivanjima tijekom razdoblja do 60 mjeseci ili dulje. Ispitivanjima su obuhvaćeni bolesnici s nedavnom pojavom reumatoidnog artritisa i oni s dugotrajnom bolešću te bolesnici s juvenilnim idiopatskim artritisom (poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom i artritisom povezanim s entezitisom), kao i oni s aksijalnim spondiloartritisom (ankilozantnim spondilitisom i aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza AS-a), psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolešću, ulceroznim kolitisom, psorijazom, gnojnim hidradenitisom i uveitisom. Pivotalna kontrolirana ispitivanja uključivala su 6089 bolesnika liječenih adalimumabom i 3801 bolesnika koji je primao placebo ili neki aktivni usporedni lijek tijekom kontroliranog razdoblja.

U dvostruko slijepim, kontroliranim dijelovima pivotalnih ispitivanja, liječenje je zbog štetnih događaja prekinuto u 5,9% bolesnika koji su dobivali adalimumab, odnosno 5,4% bolesnika iz kontrolne skupine.

Najčešće prijavljene nuspojave su infekcije (kao nazofaringitis, infekcija gornjih dišnih putova i sinusitis), reakcije na mjestu primjene (eritem, svrbež, krvarenje, bol ili oticanje), glavobolja i bol u mišićno-koštanom sustavu.

Uz adalimumab prijavljene su ozbiljne nuspojave. Antagonisti TNF-a, kao što je adalimumab, djeluju na imunološki sustav te njihova primjena može utjecati na obranu tijela od infekcija i raka. Kod primjene adalimumaba također su prijavljene infekcije sa smrtnim ishodom i po život opasne infekcije (uključujući sepsu, oportunističke infekcije i tuberkulozu), reaktivacija HBV-a i razne zloćudne bolesti (uključujući leukemiju, limfom i hepatosplenični T-stanični limfom).

Također su prijavljene ozbiljne hematološke, neurološke i autoimune reakcije. One uključuju rijetke prijave pancitopenije, aplastične anemije, demijelinizirajućih događaja u središnjem i perifernom živčanom sustavu te prijave lupusa, stanja povezanih s lupusom i Stevens-Johnsonova sindroma.

Pedijatrijska populacija

Općenito su štetni događaji u pedijatrijskih bolesnika prema učestalosti i tipu bili slični onima u odraslih bolesnika.

Tablični popis nuspojava

Sljedeći popis nuspojava temelji se na iskustvu iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet, a prikazane su dolje u Tablici 6 prema organskom sustavu i učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Uključene su one najučestalije primjećene kod različitih indikacija. Zvezdica (*) u stupcu 'Organski sustav' znači da se detaljnije informacije mogu pronaći u dijelovima 4.3, 4.4 i 4.8.

Tablica 6
Nuspojave

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije*	vrlo često	infekcije dišnih putova (uključujući infekcije donjih i gornjih dišnih putova, pneumoniju, sinusitis, faringitis, nazofaringitis i pneumoniju uzrokovanu virusom herpesa)
	često	sistemske infekcije (uključujući sepsu, kandidijazu i gripu), intestinalne infekcije (uključujući virusni gastroenteritis), infekcije kože i mekog tkiva (uključujući paronihiju, celulitis, impetigo, nekrotizirajući fasciitis i herpes zoster), infekcije uha, infekcije usne šupljine (uključujući herpes simpleks, herpes usne šupljine i infekcije zuba), infekcije reproduktivnog sustava (uključujući vulvovaginalne mikoze), infekcije mokraćnog sustava (uključujući pijelonefritis), gljivične infekcije infekcije zglobova

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
	manje često	neurološke infekcije (uključujući virusni meningitis), oportunističke infekcije i tuberkuloza (uključujući kokcidioidomikozu, histoplazmozu i infekciju kompleksom <i>mycobacterium avium</i>), bakterijske infekcije, infekcije oka, divertikulitis ¹⁾
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)*	često	rak kože, isključujući melanom (uključujući bazocelularni karcinom i karcinom skvamoznih stanica), benigne neoplazme
	manje često	limfom**, novotvorine na solidnim organima (uključujući rak dojke, novotvorine na plućima i štitnjači), melanom**
	rijetko	leukemija ¹⁾
	nepoznato	hepatosplenični T-stanični limfom ¹⁾ karcinom Merkelovih stanica (neuroendokrini karcinom kože) ¹⁾
Poremećaj krvi i limfnog sustava*	vrlo često	leukopenija (uključujući neutropeniju i agranulocitozu), anemija
	često	leukocitoza, trombocitopenija
	manje često	idiopatska trombocitopenična purpura
	rijetko	pancitopenija
Poremećaji imunološkog sustava*	često	preosjetljivost, alergije (uključujući sezonske alergije)
	manje često	sarkoidoza ¹⁾ , vaskulitis
	rijetko	anafilaksa ¹⁾
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	povišena razina lipida
	često	hipokalijemija, povišene razine mokraćne kiseline, abnormalna razina natrija u krvi, hipokalcijemija, hiperglikemija, hipofosfatemija, dehidracija

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Psihijatrijski poremećaji	često	promjene raspoloženja (uključujući depresiju), anksioznost, nesanica
Poremećaji živčanog sustava*	vrlo često	glavobolja
	često	parestezije (uključujući hipoesteziju), migrena, kompresija korijena živca
	manje često	cerebrovaskularni događaj ¹⁾ , tremor, neuropatija
	rijetko	multipla skleroza, demijelinizirajući poremećaji (npr. optički neuritis, Guillain-Barréov sindrom) ¹⁾
Poremećaji oka	često	oštećenje vida, konjunktivitis, blefaritis, oticanje očiju
	manje često	diplopija
Poremećaji uha i labirinta	često	vertigo
	manje često	gluhoća, tinitus
Srčani poremećaji*	često	tahikardija
	manje često	infarkt miokarda ¹⁾ , aritmija, kongestivno zatajenje srca
	rijetko	zastoj srca
Krvožilni poremećaji	često	hipertenzija, navale crvenila, hematomi

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
	manje često	aneurizma aorte, okluzije arterijskih žila, tromboflebitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta*	često	astma, dispneja, kašalj
	manje često	plućna embolija ¹⁾ , intersticijska plućna bolest, kronična opstruktivna plućna bolest, pneumonitis pleuralna efuzija ¹⁾
	rijetko	plućna fibroza ¹⁾
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	bol u abdomenu, mučnina i povraćanje
	često	krvarenje u probavnom sustavu, dispepsija, gastroezofagusna refluksna bolest, sicca sindrom
	manje često	pankreatitis, dizenterija, edem lica
	rijetko	intestinalna perforacija ¹⁾
Poremećaji jetre i žuči*	vrlo često	povišeni jetreni enzimi
	manje često	kolecistitis i kolelitijaza, steatoza jetre, povišen bilirubin
	rijetko	hepatitis reaktivacija hepatitisa B ¹⁾ autoimuni hepatitis ¹⁾
	nepoznato	zatajenje jetre ¹⁾
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	osip (uključujući ekfolijativni osip)

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
	često	pogoršanje ili nova pojava psorijaze (uključujući palmoplantarnu pustuloznu psorijazu) ¹⁾ , urtikarija, stvaranje modrica (uključujući purpuru), dermatitis (uključujući ekcem), pucanje noktiju, pojačano znojenje (hiperhidroza), alopecija ¹⁾ , pruritus
	manje često	noćno znojenje, ožiljci
	rijetko	multiformni eritem ¹⁾ , Stevens-Johnsonov sindrom ¹⁾ , angioedem ¹⁾ , kutani vaskulitis ¹⁾ lihenoidne kožne reakcije ¹⁾
	nepoznato	pogoršanje simptoma dermatomiozitisa ¹⁾
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	mišićno-koštana bol
	često	spazmi mišića (uključujući povećanje razine kreatin fosfokinaze)
	manje često	rabdomioliza, sistemski lupus eritematosus
	rijetko	sindrom sličan lupusu ¹⁾
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	često	oštećenje funkcije bubrega, hematurija
	manje često	nokturija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	manje često	erektilna disfunkcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene*	vrlo često	reakcije na mjestu primjene (uključujući eritem na mjestu primjene)
	često	bol u prsištu, edem pireksija ¹⁾
	manje često	upala

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Pretrage*	često	poremećaji koagulacije i krvarenja (uključujući produljenje aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena), pozitivan nalaz testa na autoprotutijela (uključujući protutijela na dvolančanu DNK), povišena laktat dehidrogenaza u krvi
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	često	otežano cijeljenje

* detaljnije informacije mogu se pronaći u dijelovima 4.3, 4.4 i 4.8

** uključujući otvorene produžetke ispitivanja

¹⁾ uključujući podatke iz spontanog prijavljivanja

Gnojni hidradenitis (*Hidradenitis suppurativa*)

Sigurnosni profil adalimumaba u bolesnika s gnojnim hidradenitisom liječenih jednom tjedno bio je u skladu s poznatim sigurnosnim profilom adalimumaba.

Uveitis

Sigurnosni profil adalimumaba u bolesnika s uveitisom liječenih svaki drugi tjedan bio je u skladu s poznatim sigurnosnim profilom adalimumaba.

Opis odabranih nuspojava

Reakcije na mjestu primjene

U pivotalnim kontroliranim ispitivanjima u odraslih i djece, reakcije na mjestu primjene (eritem i/ili svrbež, krvarenje, bol ili oticanje) pojavile su se u 12,9% bolesnika liječenih adalimumabom u usporedbi sa 7,2% bolesnika koji su dobivali placebo ili aktivni kontrolni lijek. Liječenje obično nije trebalo prekidati zbog reakcija na mjestu primjene.

Infekcije

U pivotalnim kontroliranim ispitivanjima u odraslih i djece, stopa infekcija bila je 1,51 po bolesnik-godini u bolesnika liječenih adalimumabom, odnosno 1,46 po bolesnik-godini u bolesnika koji su primali placebo ili aktivni kontrolni lijek. To su bili pretežito nazofaringitis, infekcija gornjeg dišnog sustava i sinusitisa. Većina bolesnika nastavila je primjenjivati adalimumab nakon što je infekcija izliječena.

Incidencija ozbiljnih infekcija bila je 0,04 po bolesnik-godini u bolesnika liječenih adalimumabom, odnosno 0,03 po bolesnik-godini u onih koji su primali placebo ili aktivni kontrolni lijek.

U kontroliranim i otvorenim ispitivanjima adalimumaba u odraslih i djece zabilježene su ozbiljne infekcije (u rijetkim slučajevima i sa smrtnim ishodom), među kojima i tuberkuloza (uključujući njezin milijarni oblik i izvanplućne lokalizacije) te invazivne oportunističke infekcije (npr. diseminirana ili ekstrapulmonalna histoplazmoza, blastomikoza, kokcidioidomikoza, pneumocistis, kandidijaza, aspergiloza i listerioza). Većina slučajeva tuberkuloze dijagnosticirana je u prvih osam mjeseci liječenja, što može biti posljedica aktivacije postojećeg latentnog oblika bolesti.

Zloćudne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

U 249 pedijatrijskih bolesnika s izloženošću od 655,6 bolesnik-godina tijekom ispitivanja adalimumaba u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom (poliartikularnim juvenilnim idiopatskim

artritisom i artritisom povezanim s entezitisom) nisu primijećene zloćudne bolesti. Dodatno, nisu primijećene zloćudne bolesti u 192 pedijatrijska bolesnika s izloženošću od 498,1 bolesnik-godina u ispitivanjima adalimumaba u pedijatrijskih bolesnika s Crohnovom bolešću. Zloćudne bolesti nisu primijećene ni u 77 pedijatrijskih bolesnika s izloženošću od 80,0 bolesnik-godina u ispitivanju adalimumaba provedenom u pedijatrijskih bolesnika s kroničnom plak psorijazom. Zloćudne bolesti nisu primijećene u 60 pedijatrijskih bolesnika s izloženošću od 58,4 bolesnik-godina u ispitivanju adalimumaba provedenom u pedijatrijskih bolesnika s uveitisom.

U kontroliranim dijelovima pivotalnih ispitivanja terapije adalimumabom koja su trajala barem 12 tjedana u odraslih bolesnika s umjerenim do teškim aktivnim reumatoidnim artritisom, ankilozantnim spondilitisom, aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza AS-a, psorijatičnim artritisom, psorijazom, gnojnim hidradenitisom, Crohnovom bolešću, ulceroznim kolitisom i uveitisom, primijećene su zloćudne bolesti, isključujući limfome i nemelanomske tumore kože, u stopi od 6,8 (4,4; 10,5) na 1000 bolesnik-godina (interval pouzdanosti 95%) u 5291 bolesnika liječenog adalimumabom, naspram 6,3 (3,4; 11,8) na 1000 bolesnik-godina u 3444 bolesnika iz kontrolne skupine (medijan trajanja terapije bio je 4,0 mjeseci u bolesnika liječenih adalimumabom i 3,8 mjeseci u kontrolnoj skupini bolesnika). Stopa nemelanomskih tumora kože (interval pouzdanosti 95%) bila je 8,8 (6,0; 13,0) na 1000 bolesnik-godina u bolesnika liječenih adalimumabom, odnosno 3,2 (1,3; 7,6) na 1000 bolesnik-godina u kontrolnoj skupini bolesnika. Od tih tumora kože, karcinom skvamoznih stanica javljao se (interval pouzdanosti 95%) u stopi od 2,7 (1,4; 5,4) na 1000 bolesnik-godina u bolesnika liječenih adalimumabom i u stopi od 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 bolesnik-godina u kontrolnoj skupini. Limfomi su se javljali u stopi (interval pouzdanosti 95%) od 0,7 (0,2; 2,7) na 1000 bolesnik-godina u bolesnika liječenih adalimumabom, odnosno u stopi od 0,5 (0,1; 4,5) na 1000 bolesnik-godina u kontrolnoj skupini.

Kada se objedine rezultati kontroliranih dijelova tih ispitivanja te otvorenih produžetaka ispitivanja koji su u tijeku ili dovršeni, s ukupno 6427 bolesnika i više od 26 439 bolesnik-godina terapije te medijanom trajanja od 3,3 godine, primijećena stopa zloćudnih bolesti, isključujući limfome i nemelanomske tumore kože, iznosi približno 8,5 na 1000 bolesnik-godina. Primijećena stopa nemelanomskih tumora kože je približno 9,6 na 1000 bolesnik-godina, a limfoma 1,3 na 1000 bolesnik-godina.

Nakon stavljanja lijeka u promet, od siječnja 2003. godine do prosinca 2010. godine, pretežito u bolesnika s reumatoidnim artritisom, prijavljena je stopa zloćudnih bolesti od približno 2,7 na 1000 bolesnik-godina liječenja. Prijavljene stope nemelanomskih tumora kože i limfoma bile su oko 0,2 odnosno 0,3 na 1000 bolesnik-godina liječenja (vidjeti dio 4.4).

Prijavljeni su i rijetki slučajevi hepatospleničnog T-staničnog limfoma u bolesnika liječenih adalimumabom nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.4).

Autoprotutijela

U ispitivanjima (I – V) kod reumatoidnog artritisa, uzorci seruma bolesnika u više su vremenskih točaka testirani na prisutnost autoprotutijela. U tim ispitivanjima, u 11,9% bolesnika liječenih adalimumabom i 8,1% bolesnika koji su primali placebo i aktivni kontrolni lijek i koji su prije početka liječenja imali negativan titar antinuklearnih protutijela zabilježen je pozitivan titar nakon 24 tjedna primjene lijeka. Klinički simptomi koji upućuju na razvoj sindroma sličnog lupusu zabilježeni su u dva od ukupno 3441 bolesnika liječenog adalimumabom iz svih ispitivanja reumatoidnog artritisa i psorijatičnog artritisa. Ti su se bolesnici oporavili nakon prekida liječenja. Ni u jednog bolesnika nije se razvio lupusni nefritis niti su se pojavili simptomi u središnjem živčanom sustavu.

Hepatobilijarni događaji

U kontroliranim ispitivanjima faze III u kojima se adalimumab primjenjivao u bolesnika s reumatoidnim artritisom i psorijatičnim artritisom, s kontrolnim razdobljem koje je trajalo u rasponu od 4 do 104 tjedna, povišenje razine ALT-a ≥ 3 x GGN (gornja granica normalnog raspona) zabilježeno je u 3,7% bolesnika liječenih adalimumabom i 1,6% bolesnika iz kontrolne skupine.

U kontroliranim ispitivanjima faze III u kojima se adalimumab primjenjivao u bolesnika u dobi od 4 do 17 godina s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom i u bolesnika u dobi od 6 do 17 godina s artritisom povezanim s entezitisom, povišenje ALT-a ≥ 3 x GGN zabilježeno je u 6,1% bolesnika liječenih adalimumabom i 1,3% bolesnika iz kontrolne skupine. Većinom je povišenje ALT-a zabilježeno pri istodobnoj primjeni s metotreksatom. Nije zabilježeno povišenje ALT-a ≥ 3 x GGN u ispitivanju faze III u kojem se adalimumab primjenjivao u bolesnika s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom u dobi od 2 do <4 godine.

U kontroliranim ispitivanjima faze III u kojima se adalimumab primjenjivao u bolesnika s Crohnovom bolešću i ulceroznim kolitisom, s kontrolnim razdobljem koje je trajalo u rasponu od 4 do 52 tjedna, povišenje razine ALT-a ≥ 3 x GGN zabilježeno je u 0,9% bolesnika liječenih adalimumabom i 0,9% bolesnika iz kontrolne skupine.

U ispitivanju faze III adalimumaba u pedijatrijskih bolesnika s Chronovom bolešću, koje je ocijenilo djelotvornost i sigurnost dvaju režima terapije održavanja dozom prilagođenom tjelesnoj težini nakon indukcijske terapije prilagođene tjelesnoj težini do 52 tjedna liječenja, povišenje ALT-a ≥ 3 x GGN javilo se u 2,6% (5/192) bolesnika, od kojih je njih četvero na početku liječenja bilo izloženo istodobnoj terapiji imunosupresivima.

U kontroliranim ispitivanjima faze III u kojima se adalimumab primjenjivao u bolesnika s plak psorijazom, s kontrolnim razdobljem koje je trajalo u rasponu od 12 do 24 tjedna, povišenja razine ALT-a ≥ 3 x GGN zabilježena su u 1,8% bolesnika liječenih adalimumabom i 1,8% bolesnika iz kontrolne skupine.

U ispitivanju faze III u kojem se adalimumab primjenjivao u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom, nisu primijećena povišenja razine ALT-a ≥ 3 x GGN.

U kontroliranim ispitivanjima adalimumaba (početne doze od 160 mg u nultom tjednu i 80 mg u 2. tjednu, a zatim 40 mg svaki tjedan, počevši od 4. tjedna) u bolesnika s gnojnim hidradenitisom, uz kontrolno razdoblje u trajanju od 12 do 16 tjedana, povišenja razine ALT-a ≥ 3 x GGN zabilježena su u 0,3% bolesnika liječenih adalimumabom i 0,6% bolesnika iz kontrolne skupine.

U kontroliranim ispitivanjima adalimumaba (početne doze od 80 mg u nultom tjednu, a zatim 40 mg svaki drugi tjedan, počevši od 1. tjedna) u odraslih bolesnika s uveitisom u trajanju do 80 tjedana, uz medijan izloženosti od 166,5 dana u bolesnika liječenih adalimumabom te 105,0 dana u bolesnika iz kontrolne skupine, povišenja razine ALT-a ≥ 3 x GGN zabilježena su u 2,4% bolesnika liječenih adalimumabom i 2,4% bolesnika iz kontrolne skupine.

U kliničkim ispitivanjima kod svih indikacija, bolesnici s povišenim razinama ALT-a nisu imali simptome i u većini slučajeva povišenje je bilo prolazno i riješilo se nastavkom liječenja. Ipak, nakon stavljanja lijeka u promet zaprimljene su prijave zatajenja jetre kao i manje teških poremećaja jetre koji mogu prethoditi zatajenju jetre, kao što su hepatitis, uključujući autoimuni hepatitis, u bolesnika koji su primali adalimumab.

Istodobna primjena azatioprina/6-merkaptopurina

U ispitivanjima kod Crohnove bolesti u odraslih, kod kombinacije adalimumaba i azatioprina/6-merkaptopurina primijećene su veće incidencije nuspojava povezanih sa zloćudnim bolestima i ozbiljnim infekcijama nego kod primjene samo adalimumaba.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima nisu primijećene toksične reakcije koje bi ograničavale dozu. Najveća ispitivana doza bila je višestruka intravenska doza od 10 mg/kg, koja je oko 15 puta veća od preporučene doze.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, Inhibitori faktora tumorske nekroze alfa (TNF- α).
ATK oznaka: L04AB04

Kromeja je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

Mehanizam djelovanja

Adalimumab se specifično veže za TNF (faktor tumorske nekroze) i neutralizira biološku funkciju TNF-a blokirajući njegovu interakciju s površinskim staničnim TNF-receptorima p55 i p75.

Adalimumab također modulira biološke odgovore koje inducira ili regulira TNF, uključujući promjene u razinama adhezijskih molekula koje su odgovorne za migraciju leukocita (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1 s IC₅₀ od 0,1-0,2 nM).

Farmakodinamički učinci

Nakon liječenja adalimumabom u bolesnika s reumatoidnim artritisom primijećeno je naglo snižavanje razina reaktanata akutne faze upale (C-reaktivni protein [CRP] i brzina sedimentacije eritrocita [SE]) i serumskih citokina (IL-6) u usporedbi s početnim vrijednostima. Serumске razine matriksnih metaloproteinaza (MMP-1 i MMP-3) koje uzrokuju preoblikovanje tkiva odgovorno za uništenje hrskavice također su se smanjile nakon uzimanja adalimumaba. Bolesnici liječeni adalimumabom obično pokazuju poboljšanje hemtoloških znakova kronične upale.

U bolesnika s poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, Crohnovom bolešću i ulceroznim kolitisom primijećeno je naglo smanjenje razina CRP-a nakon liječenja adalimumabom. U bolesnika s Crohnovom bolešću primijećeno je smanjenje broja stanica u debelom crijevu koje ekspimiraju markere upale, uključujući i značajno sniženje ekspresije TNF α . Endoskopska ispitivanja intestinalne mukoze pokazala su znakove zacjeljivanja sluznice u bolesnika liječenih adalimumabom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Juvenilni idiopatski artritis (JIA)

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis (pJIA)

Sigurnost i djelotvornost primjene adalimumaba ocijenjena je u dvama ispitivanjima (pJIA I i II) u djece s aktivnim poliartrikularnim ili poliartrikularnim tijekom juvenilnog idiopatskog artritisa i raznim vrstama početka JIA (najčešće negativni reumatoidni faktor ili pozitivni poliartritis i prošireni oligoartritis).

pJIA-I

Sigurnost i djelotvornost primjene adalimumaba ocijenjena je u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko-slijepom ispitivanju s paralelnim skupinama koje je uključivalo 171 dijete (u dobi od

4-17 godina) s poliartikularnim JIA. U otvorenoj uvodnoj fazi ispitivanja bolesnici su podijeljeni u dvije skupine, jedna koja je uzimala metotreksat (označena s MTX) i ona koja nije (označena s ne-MTX). Bolesnici u ne-MTX skupini ili nikad nisu uzimali metotreksat ili su ga prestali uzimati bar dva tjedna prije uzimanja ispitivanog lijeka. Bolesnici su i dalje uzimali stabilne doze NSAIL-a i/ili prednizona ($\leq 0,2$ mg/kg/dan ili najviše 10 mg/dan). U ovoj otvorenoj uvodnoj fazi ispitivanja svi bolesnici su primali 24 mg/m² adalimumaba do maksimalne doze od 40 mg adalimumaba, svaki drugi tjedan kroz 16 tjedana. Raspored bolesnika prema dobi te minimalnoj i maksimalnoj dozi i medijanu doze tijekom ove faze prikazan je u Tablici 7.

Tablica 7
Raspored bolesnika prema dobi i dozi adalimumaba primljenoj u otvorenoj uvodnoj fazi ispitivanja

Dobne skupine	Početni broj bolesnika n (%)	Minimalna doza, medijan doze i maksimalna doza
4 do 7 godina	31 (18,1)	10, 20 i 25 mg
8 do 12 godina	71 (41,5)	20, 25 i 40 mg
13 do 17 godina	69 (40,4)	25, 40 i 40 mg

Bolesnici koji su u 16. tjednu pokazali pedijatrijski odgovor ACR 30 (*American College of Rheumatology 30*) mogli su biti randomizirani u dvostruko slijepu fazu ispitivanja i primiti ili 24 mg/m² adalimumaba, do maksimalne doze od 40 mg, ili placebo, svaki drugi tjedan kroz 32 tjedna ili do egzacerbacije bolesti. Egzacerbacija bolesti definirana je pogorsanjem od $\geq 30\%$ od početnog stanja u ≥ 3 od 6 ključnih kriterija za pedijatrijski ACR, ≥ 2 aktivna zglova i poboljšanje veće od 30% u najviše 1 od 6 kriterija. Nakon 32 tjedna, odnosno nakon egzacerbacije bolesti, bolesnici su mogli biti uključeni u otvoreni produžetak ispitivanja.

Tablica 8
Pedijatrijski odgovori ACR 30 u ispitivanju kod JIA

Skupina	MTX		Bez MTX-a	
Faza				
Otvorena uvodna – 16 tjedana				
Pedijatrijski odgovor ACR 30 (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
	Ishodi za djelotvornost			
Dvostruko slijepa – 32 tjedna	Adalimumab/MTX (N=38)	Placebo/MTX (N=37)	Adalimumab (N=30)	Placebo (N=28)
Egzacerbacija bolesti pri kraju razdoblja od 32 tjedna ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^c
Medijan vremena do egzacerbacije bolesti	>32 tjedna	20 tjedana	>32 tjedna	14 tjedana

^aPedijatrijski odgovori ACR 30/50/70 nakon 48 tjedana terapije bili su značajno veći nego u skupini koja je uzimala placebo

^bp=0,015

^cp=0,031

Među bolesnicima koji su imali klinički odgovor u 16. tjednu (n=144), pedijatrijski odgovori ACR 30/50/70/90 održali su se i do šest godina u otvorenom produžetku ispitivanja u bolesnika koji su uzimali adalimumab tijekom cijeloga ispitivanja. Ukupno je 19 ispitanika, od kojih 11 iz skupine koja je na početku ispitivanja bila u dobi od 4 do 12 godina i 8 iz skupine koja je na početku ispitivanja bila u dobi od 13 do 17 godina, liječeno 6 ili više godina.

Ukupni odgovor na terapiju bio je uglavnom bolji i manje je bolesnika razvilo protutijela kada su

bolesnici primali kombiniranu terapiju adalimumabom i metotreksatom u odnosu na monoterapiju adalimumabom. Uzevši to u obzir, preporučuje se da se Kromeja daje u kombinaciji s metotreksatom, a monoterapija samo u onih bolesnika u kojih primjena metotreksata nije prikladna (vidjeti dio 4.2).

pJIA II

Sigurnost i djelotvornost primjene adalimumaba ocijenjena je u otvorenom, multicentričnom ispitivanju koje je uključivalo 32 djece (u dobi od 2 do manje od 4 godine ili u dobi od 4 godine i više i tjelesne težine manje od 15 kg) s umjerenim do teškim aktivnim poliartikularnim JIA. Bolesnici su primali 24 mg/m² tjelesne površine adalimumaba, do maksimalne doze od 20 mg, svaki drugi tjedan kao pojedinačnu dozu s.c. injekcijom kroz najmanje 24 tjedna. Tijekom ispitivanja, većina ispitanika je istodobno uzimala metotreksat, a nekolicina je prijavila primjenu kortikosteroida ili NSAID-a.

U 12. i 24. tjednu, pedijatrijski odgovor ACR30 bio je 93,5%, odnosno 90,0%, što je utvrđeno na temelju zabilježenih podataka. Udio ispitanika s pedijatrijskim odgovorom ACR50/70/90 u 12. i 24. tjednu bio je 90,3%/61,3%/38,7%, odnosno 83,3%/73,3%/36,7%. Među onima koji su odgovorili na terapiju (pedijatrijski odgovor ACR 30) u 24. tjednu (n=27 od 30 bolesnika), pedijatrijski odgovori ACR 30 održali su se do 60 tjedana u otvorenom produžetku ispitivanja u bolesnika koji su primali adalimumab kroz ovo vremensko razdoblje. Ukupno, 20 ispitanika je liječeno 60 tjedana ili duže.

Artritis povezan s entezitisom

Sigurnost i djelotvornost primjene adalimumaba ocijenjena je u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju koje je uključivalo 46 pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 6 do 17 godina) s umjerenim artritisom povezanim s entezitisom. Bolesnici su bili randomizirani i primali su ili 24 mg/m² tjelesne površine adalimumaba do maksimalne doze od 40 mg ili placebo svaki drugi tjedan tijekom 12 tjedana. Nakon dvostruko slijepog razdoblja uslijedilo je otvoreno razdoblje tijekom kojeg su bolesnici primali 24 mg/m² tjelesne površine adalimumaba do maksimalne doze od 40 mg svaki drugi tjedan supkutano tijekom najviše 192 dodatna tjedna. Primarna mjera ishoda bio je postotak promjene početne vrijednosti do 12. tjedna u broju aktivnih zglobova s artritisom (oticanje koje nije posljedica deformacije ili zglobovi s gubitkom pokretljivosti uz bol i/ili osjetljivost), koji je postignut uz srednji postotak smanjenja od -62,6% (medijan postotka promjene -88,9%) u bolesnika u skupini liječenoj adalimumabom u usporedbi s -11,6% (medijan postotka promjene -50,0%) u bolesnika u skupini koja je primala placebo. Poboljšanje rezultata u broju aktivnih zglobova s artritisom održalo se tijekom otvorenog razdoblja kroz 156 tjedana ispitivanja za 26 od 31 (84%) bolesnika u skupini liječenoj adalimumabom koji su ostali u ispitivanju. Iako nije statistički značajno, većina bolesnika pokazala je kliničko poboljšanje sekundarnih mjera ishoda kao što su broj mjesta s entezitisom, broj osjetljivih zglobova, broj otečenih zglobova, pedijatrijski odgovor ACR 50 i pedijatrijski odgovor ACR 70.

Odrasli s reumatoidnim artritisom

Djelovanje adalimumaba ispitivano je u više od 3000 bolesnika u svim kliničkim ispitivanjima reumatoidnog artritisa (RA). Djelotvornost i sigurnost adalimumaba ocijenjena je u pet randomiziranih, dvostruko slijepih, dobro kontroliranih ispitivanja. Neki su bolesnici liječeni kroz razdoblje i do 120 mjeseci.

Ispitivanje RA I obuhvatilo je 271 bolesnika s umjereno teškim do teškim aktivnim reumatoidnim artritisom u dobi od 18 godina i starijih u kojih prethodna terapija barem jednim antireumatskim lijekom koji modificira tijek bolesti nije bila uspješna, u kojih nije bio dovoljno djelotvoran metotreksat u dozi od 12,5 do 25 mg (10 mg ako bolesnik ne podnosi metotreksat) jednom tjedno i u kojih je doza metotreksata bila konstantno 10 do 25 mg jednom tjedno. Bolesnici su svaki drugi tjedan tijekom 24 tjedna dobivali adalimumab ili placebo u dozi od 20, 40 ili 80 mg.

Ispitivanje RA II obuhvatilo je 544 bolesnika s umjereno teškim do teškim aktivnim reumatoidnim artritisom u dobi od 18 godina i starijih u kojih prethodna terapija barem jednim antireumatskim lijekom koji modificira tijek bolesti nije bila uspješna. Adalimumab u dozi od 20 ili 40 mg

primjenjivao se ili svaki drugi tjedan naizmjenično s placebo (jedan tjedan adalimumab, drugi tjedan placebo), ili svaki tjedan tijekom 26 tjedana; placebo se primjenjivao svaki tjedan tijekom istog razdoblja. Bolesnici nisu smjeli uzimati nikakve druge antireumatske lijekove koji modificiraju tijek bolesti.

Ispitivanje RA III obuhvatilo je 619 bolesnika s umjereno do teško aktivnim reumatoidnim artritismom u dobi ≥ 18 godina koji nisu učinkovito odgovorili na prethodnu terapiju metotreksatom u dozi od 12,5 do 25 mg ili koji nisu podnosili metotreksat u dozi od 10 mg jednom tjedno. Bolesnici su bili podijeljeni u tri skupine. Prva je dobivala injekcije placeba svaki tjedan tijekom 52 tjedna. Druga je dobivala 20 mg adalimumaba svaki tjedan tijekom 52 tjedna, dok je treća skupina svaki tjedan naizmjenično dobivala 40 mg adalimumaba ili placebo (jedan tjedan 40 mg adalimumaba, drugi tjedan placebo). Po završetku prva 52 tjedna, 457 bolesnika uključeno je u otvoreni produžetak ispitivanja u kojem su se adalimumab u dozi od 40 mg/MTX primjenjivali svaka dva tjedna do 10 godina.

U ispitivanju RA IV prvenstveno se ocjenjivala sigurnost u 636 bolesnika u dobi ≥ 18 godina s umjereno teškim do teškim aktivnim reumatoidnim artritismom. U ispitivanje su mogli biti uključeni bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti i oni koji su već dobivali antireumatsku terapiju, pod uvjetom da je ta terapija bila stabilna najmanje 28 dana. Ove terapije uključuju metotreksat, leflunomid, hidrosiklorokin, sulfasalazin i/ili soli zlata. Bolesnici su nasumce podijeljeni u dvije skupine od kojih je jedna dobivala 40 mg adalimumaba, a druga placebo svaki drugi tjedan tijekom 24 tjedna.

Ispitivanje RA V obuhvatilo je 799 odraslih bolesnika s umjereno do teško aktivnim reumatoidnim artritismom (srednja vrijednost trajanja bolesti kraća od 9 mjeseci) koji do tada nisu bili liječeni metotreksatom. Tijekom 104 tjedna uspoređivana je djelotvornost kombiniranog liječenja (40 mg adalimumaba svaka dva tjedna/metotreksat), monoterapije adalimumabom (40 mg svaka dva tjedna) te monoterapije metotreksatom na smanjenje simptoma i znakova te brzinu progresije oštećenja zglobova kod reumatoidnog artritisa. Po završetku prva 104 tjedna, 457 bolesnika uključeno je u otvoreni produžetak ispitivanja u kojem se adalimumab u dozi od 40 mg primjenjivao svaka dva tjedna tijekom razdoblja do 10 godina.

Primarni ishod ispitivanja RA I, II i III te sekundarni ishod ispitivanja RA IV bio je postotak bolesnika u kojih je postignut terapijski odgovor ACR 20 nakon 24, odnosno 26 tjedana liječenja. Primarni ishod ispitivanja RA V bio je postotak bolesnika u kojih je postignut terapijski odgovor ACR 50 nakon 52 tjedna liječenja. Dodatni primarni ishod ispitivanja RA III i V bilo je usporavanje progresije bolesti (na temelju radioloških nalaza) nakon 52 tjedna liječenja. Primarni ishod ispitivanja RA III bile su i promjene u kvaliteti života

ACR odgovor

Postotak bolesnika liječenih adalimumabom u kojih je postignut terapijski odgovor ACR 20, 50 i 70 bio je podjednak u ispitivanjima RA I, II i III. Rezultati zabilježeni u skupini koja je dobivala 40 mg svaka dva tjedna prikazani su u Tablici 9.

Tablica 9 ACR odgovori u ispitivanjima kontroliranim placebom (postotak bolesnika)

Odgovor	Ispitivanje RA I ^{a**}		Ispitivanje RA II ^{a**}		Ispitivanje RA 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 mjeseci	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 mjeseci	ND	ND	ND	ND	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 mjeseci	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 mjeseci	ND	ND	ND	ND	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 mjeseci	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 mjeseci	ND	ND	ND	ND	4,5%	23,2%

^a Ispitivanje RA I nakon 24 tjedna, ispitivanje RA II nakon 26 tjedana, ispitivanje RA III nakon 24 tjedna i nakon 52 tjedna

^b 40 mg adalimumaba primijenjenog svaki drugi tjedan

^c MTX = metotreksat

**p<0,01, adalimumab u usporedbi s placebom

U ispitivanjima RA I – IV sve pojedinačne komponente kriterija ACR odgovora (broj bolnih i otečenih zglobova, liječnikova i bolesnikova ocjena aktivnosti bolesti i boli, indeks onesposobljenosti (HAQ) i razine CRP-a (mg/dl)) pokazale su poboljšanje nakon 24 ili 26 tjedana primjene adalimumaba u odnosu na placebo. U ispitivanju RA III to se poboljšanje održalo 52 tjedna.

U većine je bolesnika postignuti ACR odgovor održan u otvorenom produžetku ispitivanja RA III kada su praćeni do 10 godina. Kroz 5 godina, terapiju adalimumabom 40 mg svaka dva tjedna nastavilo je 114 od 207 bolesnika koji su bili randomizirani u skupinu koja je primala adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan. Među njima je njih 86 (75,4%), 72 (63,2%) odnosno 41 (36%) imalo odgovor ACR 20, ACR 50 odnosno ACR 70. Kroz 10 godina, terapiju adalimumabom 40 mg svaka dva tjedna nastavio je 81 od 207 bolesnika. Među njima je njih 64 (79,0%), 56 (69,1%), odnosno 43 (53,1%) imalo odgovor ACR 20, ACR 50 odnosno ACR 70.

U ispitivanju RA IV, ACR 20 odgovor u bolesnika liječenih adalimumabom uz standardnu skrb bio je statistički značajno bolji nego u bolesnika koji su primali placebo uz standardnu skrb (p<0,001).

U ispitivanjima RA I – IV, bolesnici liječeni adalimumabom postigli su statistički značajno bolje odgovore ACR 20 i 50 u usporedbi s placebom već jedan do dva tjedna nakon početka liječenja.

U ispitivanju RA V, u kojem su obuhvaćeni bolesnici u ranoj fazi reumatoidnog artritisa koji do tada nisu bili liječeni metotreksatom, kombiniranom primjenom adalimumaba i metotreksata tijekom 52 tjedna postignut je brži i statistički značajno bolji ACR odgovor nego uz monoterapiju metotreksatom, odnosno adalimumabom. Postignuti ACR odgovor održan je tijekom 104 tjedna liječenja (Tablica 10).

**Tablica 10 ACR odgovori u ispitivanju RA V
(postotak bolesnika)**

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

^ap-vrijednost dobivena sparenom usporedbom monoterapije metotreksatom i kombinirane terapije adalimumabom i metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa
^bp-vrijednost dobivena sparenom usporedbom monoterapije adalimumabom i kombinirane terapije adalimumabom i metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa
^cp-vrijednost dobivena sparenom usporedbom monoterapije adalimumabom i monoterapije metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U test

U otvorenom produžetku ispitivanja RA V, stope ACR odgovora održale su se tijekom praćenja u trajanju do 10 godina. Od 542 bolesnika randomizirana za primanje adalimumaba u dozi od 40 mg svaka dva tjedna, njih 170 nastavilo je liječenje adalimumabom u dozi od 40 mg svaka dva tjedna tijekom 10 godina. Među njima su 154 bolesnika (90,6%) imala odgovor ACR 20, 127 bolesnika (74,7%) odgovor ACR 50, a 102 bolesnika (60,0%) odgovor ACR 70.

Nakon 52 tjedna liječenja, klinička remisija postignuta je u 42,9% bolesnika liječenih kombinacijom adalimumaba i metotreksata (DAS28 [CRP] <2,6) u usporedbi s 20,6% bolesnika koji su dobivali monoterapiju metotreksatom, odnosno 23,4% bolesnika koji su dobivali monoterapiju adalimumabom. Kombinirana primjena adalimumaba i metotreksata pokazala se klinički i statistički superiornom monoterapiji metotreksatom ($p < 0,001$) i adalimumabom ($p < 0,001$) u postizanju niske aktivnosti bolesti u bolesnika s nedavno dijagnosticiranim umjerenim do teškim reumatoidnim artritisom. Odgovor bolesnika u dvjema skupinama liječenima monoterapijom bio je sličan ($p=0,447$). Od 342 ispitanika izvorno randomizirana za monoterapiju adalimumabom ili liječenje kombinacijom adalimumaba i metotreksata koji su ušli u otvoreni produžetak ispitivanja, 171 ispitanik završio je 10 godina liječenja adalimumabom. Za 109 od tih ispitanika (63,7%) prijavljeno je da su bili u remisiji nakon 10 godina.

Radiološki odgovor

U ispitivanju RA III, u kojem je srednje trajanje reumatoidnog artritisa u bolesnika liječenih adalimumabom bilo 11 godina, strukturno oštećenje zglobova procjenjivalo se radiološki, a izraženo je promjenom ukupnog zbroja bodova prema modificiranoj Sharpovoj ljestvici (engl. *Total Sharp Score*, TSS) i njezinih komponenti, rezultatu za eroziju i rezultatu za suženje zglobnih prostora. Radiološki nalazi u bolesnika liječenih kombinacijom adalimumaba i metotreksata pokazali su znatno sporiju progresiju strukturnih oštećenja zglobova nego u bolesnika liječenih samo metotreksatom tijekom 6 i 12 mjeseci (vidjeti Tablicu 11).

Iz otvorenog produžetka ispitivanja RA III vidi se da je smanjenje stope progresije strukturnog oštećenja u određenog dijela bolesnika održano kroz 8 i 10 godina. U 81 od 207 bolesnika koji su uzimali adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan učinjena je radiografska kontrola nakon 8 godina. Njih 48 nije imalo znakove progresije strukturnog oštećenja, definirane kao promjena početne vrijednosti mTSS za 0,5 ili manje. U 79 od 207 bolesnika koji su uzimali adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan učinjena je radiografska kontrola nakon 10 godina. Njih 40 nije imalo znakove progresije strukturnog oštećenja, definirane kao promjena početne vrijednosti mTSS za 0,5 ili manje.

Tablica 11 Srednje vrijednosti promjena radioloških nalaza tijekom 12 mjeseci u ispitivanju RA III

	Placebo/ MTX ^a	Adalimumab/ MTX 40 mg svaka dva tjedna	Placebo/MTX - Adalimumab/MTX (95% interval pouzdanosti ^b)	p-vrijednost
ukupan zbroj bodova prema Sharpu	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	<0,001 ^c
rezultat za eroziju	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	<0,001
JSN ^d rezultat	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^ametotreksat

^brazlike između metotreksata i adalimumaba s obzirom na promjene ukupnog zbroja bodova na razini intervala pouzdanosti od 95%

^cna osnovi analize ranga

^dsuženje zglobnih prostora (eng. *Joint Space Narrowing*)

U ispitivanju RA V, strukturno oštećenje zglobova procjenjivalo se radiološki, a izraženo je promjenom ukupnog zbroja bodova prema Sharpu (Tablica 12).

Tablica 12 Srednje vrijednosti promjena radioloških nalaza nakon 52 tjedna u ispitivanju RA V

	MTX n=257 (95% interval pouzdanosti)	Adalimumab n=274 (95% interval pouzdanosti)	Adalimumab/MTX n=268 (95% interval pouzdanosti)	p- vrijednost ^a	p- vrijednost ^b	p-vrijednost ^c
ukupan zbroj bodova prema Sharpu	5,7 (4,2 – 7,3)	3,0 (1,7 – 4,3)	1,3 (0,5 – 2,1)	<0,001	0,0020	<0,001
rezultat za eroziju	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 rezultat	2,0 (1,2 – 2,8)	1,3 (0,5 – 2,1)	0,5 (0 – 1,0)	<0,001	0,0037	0,151

^ap-vrijednost dobivena sparnom usporedbom monoterapije metotreksatom i kombinirane terapije adalimumabom i metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa

^bp-vrijednost dobivena sparnom usporedbom monoterapije adalimumabom i kombinirane terapije adalimumabom i metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa

^cp-vrijednost dobivena sparnom usporedbom monoterapije adalimumabom i monoterapije metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa

Nakon 52 i 104 tjedna liječenja, postotak bolesnika bez progresije bolesti (promjena ukupnog zbroja bodova prema Sharpu $\leq 0,5$) bio je značajno veći u skupini liječenoj kombinacijom adalimumaba i metotreksata (63,8% odnosno 61,2%) u usporedbi sa skupinom koja je dobivala monoterapiju metotreksatom (37% odnosno 33,5%, $p < 0,001$) i monoterapiju adalimumabom (50,7%, $p < 0,002$ odnosno 44,5%, $p < 0,001$).

U otvorenom produžetku ispitivanja RA V, srednja vrijednost promjene ukupnog zbroja bodova prema modificiranoj Sharpovoj ljestvici od početka ispitivanja do 10. godine iznosila je 10,8 u bolesnika izvorno randomiziranih za monoterapiju metotreksatom, 9,2 u bolesnika izvorno randomiziranih za monoterapiju adalimumabom te 3,9 u bolesnika izvorno randomiziranih za liječenje kombinacijom adalimumaba i metotreksata. Odgovarajući udio bolesnika bez radiološke progresije iznosio je 31,3%, 23,7% odnosno 36,7%.

Kvaliteta života i fizička funkcija

Kvaliteta života vezana uz zdravlje i fizička funkcija ocjenjivale su se uz pomoć indeksa onesposobljenosti Upitnika za ocjenu zdravstvenog stanja (engl. *Health Assessment Questionnaire*, HAQ) u četiri originalna adekvatna i dobro kontrolirana klinička ispitivanja, a to je bio i unaprijed određen primarni ishod nakon 52 tjedna liječenja u ispitivanju RA III. Nakon 6 mjeseci praćenja, u sva četiri ispitivanja zabilježeno je statistički značajno veće poboljšanje indeksa onesposobljenosti HAQ s obzirom na početne vrijednosti pri svim dozama/režimima davanja adalimumaba nego kod placeba, a identičan je nalaz primijećen i nakon 52 tjedna u ispitivanju RA III. Rezultati Kratke zdravstvene ankete (engl. *Short Form Health Survey*, SF 36) podupiru te nalaze za sve doze/režime davanja adalimumaba u sva četiri ispitivanja, sa statistički značajnim rezultatom za cjelokupnu fizičku komponentu (engl. *Physical Component Summary*, PCS) te statistički značajno boljom ocjenom boli i vitalnosti pri dozi od 40 mg svaki drugi tjedan. Statistički značajno smanjenje umora prema rezultatu dobivenom funkcionalnom ocjenom terapije kroničnih bolesti (engl. *Functional Assessment Of Chronic Illness Therapy*, FACIT) zabilježeno je u sva tri ispitivanja u kojima je taj parametar ispitivan (ispitivanja RA I, III, IV).

U ispitivanju RA III, kod većine koji su postigli poboljšanje fizičke funkcije i nastavili liječenje održano je poboljšanje tijekom 520 tjedana (120 mjeseci) otvorenog liječenja. Poboljšanje kvalitete života mjereno je do 156. tjedna (36 mjeseci) i poboljšanje se održalo tijekom tog razdoblja.

U ispitivanju RA V, poboljšanje indeksa onesposobljenosti HAQ i fizičke komponente SF 36 nakon 52 tjedna bilo je veće u bolesnika liječenih kombinacijom adalimumaba i metotreksata ($p < 0,001$) u usporedbi s bolesnicima koji su dobivali monoterapiju metotretksatom, odnosno adalimumabom, i to se poboljšanje održalo tijekom 104 tjedna liječenja. Među 250 ispitanika koji su dovršili otvoreni produžetak ispitivanja, poboljšanja fizičke funkcije održala su se tijekom 10 godina liječenja.

Plak psorijaza u djece

Djelotvornost adalimumaba ocjenjivala se u randomiziranom, dvostruko slijepom, kontroliranom ispitivanju provedenom u 114 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 4 ili više godina s teškom kroničnom plak psorijazom (koja se definirala kao rezultat prema općoj procjeni liječnika (engl. *Physician Global Assessment*, PGA) od ≥ 4 ili zahvaćenost površine tijela od $> 20\%$ ili zahvaćenost površine tijela od $> 10\%$ s vrlo debelim lezijama ili rezultat prema ljestvici za ocjenjivanje zahvaćenosti kože i težine kliničke slike (engl. *Psoriasis Area and Severity Index*, PASI) od ≥ 20 ili ≥ 10 uz klinički značajnu zahvaćenost lica, genitalija ili ruku/stopala) u kojih bolest nije bila dovoljno dobro kontrolirana topikalnom terapijom i neotterapijom ili fototerapijom.

Bolesnici su primali adalimumab u dozi od 0,8 mg/kg svaki drugi tjedan (do najviše 40 mg), 0,4 mg/kg svaki drugi tjedan (do najviše 20 mg) ili metotreksat u dozi od 0,1 - 0,4 mg/kg jednom tjedno (do najviše 25 mg). U 16. tjednu, pozitivan odgovor s obzirom na djelotvornost (npr. PASI 75) postigao je veći broj bolesnika randomiziranih za liječenje adalimumabom u dozi od 0,8 mg/kg nego onih randomiziranih za primanje doze od 0,4 mg/kg svaki drugi tjedan ili za liječenje MTX-om.

Tablica 13: Rezultati djelotvornosti u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom u 16. tjednu

	MTX ^a N=37	adalimumab 0,8 mg/kg svaki drugi tjedan N=38
PASI 75 ^b	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: bez bolesti/minimalno ^c	15 (40,5%)	23 (60,5%)

^a MTX = metotreksat
^b P=0,027, adalimumab 0,8 mg/kg naspram MTX-a
^c P=0,083, adalimumab 0,8 mg/kg naspram MTX-a

U bolesnika koji su postigli PASI 75 ili PGA rezultat 'bez bolesti' ili 'minimalno', liječenje je prekinuto tijekom razdoblja do najviše 36 tjedana te se pratio gubitak kontrole bolesti (tj. pogoršanje PGA rezultata za najmanje 2 stupnja). Bolesnici su zatim ponovno započeli liječenje adalimumabom u dozi od 0,8 mg/kg svaki drugi tjedan tijekom dodatnih 16 tjedana, a stope odgovora primijećene tijekom ponovnog liječenja bile su slične onima prethodno zabilježenima tijekom razdoblja dvostruko slijepog liječenja: odgovor PASI 75 postiglo je 78,9% (15 od 19 ispitanika), a PGA rezultat 'bez bolesti' ili 'minimalno' njih 52,6% (10 od 19 ispitanika).

U otvorenom razdoblju ispitivanja, odgovor PASI 75 i PGA rezultat 'bez bolesti' ili 'minimalno' održali su se tijekom dodatna 52 tjedna, bez novih nalaza povezanih sa sigurnošću.

Plak psorijaza u odraslih

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ispitivala se u odraslih bolesnika s kroničnom plak psorijazom (zahvaćeno $\geq 10\%$ površine tijela i PASI rezultat od ≥ 12 ili ≥ 10) koji su bili kandidati za sistemsku terapiju ili fototerapiju u randomiziranim, dvostruko slijepim ispitivanjima. U ispitivanjima Psoriasis Study I i II 73% uključenih bolesnika prethodno je primalo sistemsku terapiju ili fototerapiju. Sigurnost i djelotvornost adalimumaba također se ispitivala u odraslih bolesnika s umjerenom do teškom kroničnom plak psorijazom i istodobnom psorijazom šaka i/ili stopala koji su bili kandidati za sistemsku terapiju u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju (Psoriasis Study III).

U ispitivanju Psoriasis Study I (REVEAL) evaluirano je 1212 bolesnika u tri razdoblja terapije. U razdoblju A bolesnici su primali placebo ili adalimumab u početnoj dozi od 80 mg, potom po 40 mg svaka dva tjedna, počevši tjedan dana nakon početne doze. Nakon 16 tjedana terapije, bolesnici u kojih je postignut barem odgovor PASI 75 (poboljšanje PASI rezultata za barem 75% u odnosu na početak terapije) ušli su u razdoblje B (otvoreni dio ispitivanja) i primali po 40 mg adalimumaba svaki drugi tjedan. Bolesnici u kojih se do 33. tjedna održao odgovor \geq PASI 75, a koji su u razdoblju A bili randomizirani za terapiju aktivnim lijekom, ponovno su randomizirani u razdoblju C tako da su tijekom dodatnih 19 tjedana primali ili adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan ili placebo. Srednja početna vrijednost PASI rezultata u svih ispitivanih skupina iznosila je 18,9, a rezultat prema općoj procjeni liječnika (PGA) kretao se u rasponu od „umjerenog“ (53% uključenih ispitanika) do „teškog“ (41%) i „vrlo teškog“ (6%).

U ispitivanju Psoriasis Study II (CHAMPION) uspoređivale su se djelotvornost i sigurnost adalimumaba u odnosu na metotreksat i placebo u 271 bolesnika. Bolesnici su primali placebo ili MTX u početnoj dozi od 7,5 mg, nakon čega se ona povećavala do 12. tjedna do maksimalne doze od 25 mg, ili adalimumab u početnoj dozi od 80 mg, a potom po 40 mg svaki drugi tjedan (počevši tjedan dana nakon početne doze) tijekom 16 tjedana. Nema dostupnih podataka o usporedbi adalimumaba i MTX-a za razdoblje terapije duže od 16 tjedana. Bolesnicima koji su primali MTX i koji su u 8. i/ili 12. tjednu postigli odgovor \geq PASI 50 doza se nije dalje povećavala. Srednja početna vrijednost PASI rezultata u svih ispitivanih skupina iznosila je 19,7, a početni PGA rezultat kretao se u rasponu od „blagog“ (< 1%), preko „umjerenog“ (48%) do „teškog“ (46%) i „vrlo teškog“ (6%).

Bolesnici koji su sudjelovali u svim ispitivanjima faze II i III kod psorijaze ispunili su kriterije za uključivanje u otvoreni produžetak ispitivanja, gdje se adalimumab primjenjivao još najmanje dodatnih 108 tjedana.

U ispitivanjima Psoriasis Study I i II primarni ishod bio je udio bolesnika u kojih je od početka ispitivanja do 16. tjedna postignut odgovor PASI 75 (vidjeti Tablice 14 i 15).

Tablica 14
Ispitivanje Ps I (REVEAL)
Rezultati djelotvornosti u 16. tjednu

	Placebo N=398 n (%)	Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan N=814 n (%)
≥PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: bez bolesti/minimalno	17 (4,3)	506 (62,2) ^b
^a Postotak bolesnika s rezultatom PASI 75, izražen kao stopa prilagođena istraživačkom centru		
^b p<0,001, adalimumab naspram placeba		

Tablica 15
Ispitivanje Ps II (CHAMPION)
Rezultati djelotvornosti u 16. tjednu

	Placebo N=53 n (%)	MTX N=110 n (%)	Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan 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: bez bolesti/minimalno	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}
^a p<0,001 adalimumab naspram placeba			
^b p<0,001 adalimumab naspram metotreksata			
^c p<0,01 adalimumab naspram placeba			
^d p<0,05 adalimumab naspram metotreksata			

U ispitivanju Psoriasis Study I, u 28% bolesnika s odgovorom PASI 75 kojima je nakon 33. tjedna pri ponovnoj randomizaciji dodijeljen placebo, u usporedbi s 5% bolesnika koji su nastavili uzimati adalimumab (p<0,001), uočen je „gubitak primjerenog odgovora“ (PASI rezultat nakon 33. i u ili prije 52. tjedna koji je rezultirao odgovorom < PASI 50 u odnosu na početak terapije, uz porast PASI rezultata za najmanje 6 bodova u odnosu na 33. tjedan). Među bolesnicima u kojih je nastupio gubitak primjerenog odgovora nakon ponovne randomizacije u skupinu koja je primala placebo, a koji su potom uključeni u otvoreni produžetak ispitivanja, odgovor PASI 75 ponovno je postignut u 38% (25/66) bolesnika nakon 12 tjedana terapije, odnosno u 55% (36/66) bolesnika nakon 24 tjedna terapije.

Ukupno su 233 bolesnika s odgovorom PASI 75 u 16. i 33. tjednu primala kontinuiranu terapiju adalimumabom kroz 52 tjedna u ispitivanju Psoriasis Study I te su nastavila s primanjem adalimumaba u otvorenom produžetku ispitivanja. Stopa odgovora PASI 75 i PGA rezultata “bez bolesti” i “minimalno” je u tih bolesnika iznosila 74,7%, odnosno 59,0% nakon dodatnih 108 tjedana otvorene terapije (ukupno 160 tjedana). U analizi u kojoj su se svi bolesnici koji su izašli iz ispitivanja zbog štetnih događaja ili nedostatka djelotvornosti ili kojima je doza povećavana smatrali bolesnicima bez odgovora na terapiju, stopa odgovora PASI 75 i PGA rezultata “bez bolesti” ili “minimalno” nakon dodatnih 108 tjedana otvorene terapije (ukupno 160 tjedana) iznosila je 69,6%, odnosno 55,7%.

Ukupno je 347 bolesnika sa stabilnim odgovorom na terapiju sudjelovalo u procjeni ukidanja i ponovnog uvođenja terapije u otvorenom produžetku ispitivanja. U vremenu kada je terapija bila ukinuta, simptomi psorijaze su se s vremenom vratili uz medijan vremena do relapsa od oko 5 mjeseci (pogoršanje na PGA rezultat “umjereno” ili gore). Niti jedan od tih bolesnika nije doživio povrat (*rebound*) bolesti u razdoblju kada je terapija bila ukinuta. Ukupno je 76,5% (218/285) bolesnika kojima je liječenje ponovno uvedeno imalo PGA odgovor “bez bolesti” ili “minimalno” nakon 16

tjedana liječenja, bez obzira jesu li doživjeli relaps u razdoblju kada je liječenje bilo ukinuto (69,1% [123/178] za bolesnike s relapsom odnosno 88,8% [95/107] za bolesnike bez relapsa). Tijekom ponovnog liječenja uočen je sličan profil sigurnosti kao i prije ukidanja liječenja.

Nakon 16 tjedana terapije postignuto je značajno poboljšanje u odnosu na početak, mjereno indeksom kvalitete života kod dermatoloških bolesti (engl. *Dermatology Life Quality Index*, DLQI) u usporedbi s placebom (ispitivanja I i II) i u usporedbi s MTX-om (ispitivanje II). U ispitivanju I uočeno je i značajno poboljšanje rezultata za cjelokupnu fizičku i mentalnu komponentu iz upitnika SF-36 u usporedbi s placebom.

U otvorenom produžetku ispitivanja, među bolesnicima čija je doza zbog PASI odgovora manjeg od 50% povećana s 40 mg svaka dva tjedna na 40 mg svaki tjedan, odgovor PASI 75 postignut je u 12. tjednu u 26,4% (92/349) bolesnika i u 24. tjednu u 37,8% (132/349) bolesnika.

U ispitivanju Psoriasis Study III (REACH) uspoređivale su se djelotvornost i sigurnost adalimumaba u odnosu na placebo u 72 bolesnika s umjerenom do teškom kroničnom plak psorijazom i psorijazom šaka i/ili stopala. Bolesnici su primili adalimumab u početnoj dozi od 80 mg, a potom po 40 mg svaki drugi tjedan (počevši tjedan dana nakon početne doze) ili placebo tijekom 16 tjedana. U 16. tjednu je statistički značajno veći udio bolesnika koji su primali adalimumab postigao PCA rezultat „bez bolesti“ ili „gotovo bez bolesti“ za šake i/ili stopala u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (30,6% u odnosu na 4,3% [P = 0,014]).

U ispitivanju Psoriasis Study IV uspoređivale su se djelotvornost i sigurnost adalimumaba u odnosu na placebo u 217 odraslih bolesnika s umjerenom do teškom psorijazom noktiju. Bolesnici su primili adalimumab u početnoj dozi od 80 mg, a potom po 40 mg svak drugi tjedan (počevši tjedan dana nakon početne doze) ili placebo tijekom 26 tjedana, nakon čega je slijedilo otvoreno liječenje adalimumabom tijekom dodatnih 26 tjedana. Ocjena psorijaze noktiju uključivala je modificirani indeks težine psorijaze noktiju (engl. *Modified Nail Psoriasis Severity Index*, mNAPSI), liječnikovu opću procjenu psorijaze noktiju na rukama (engl. *Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis*, PGA-F) te indeks težine psorijaze noktiju (engl. *Nail Psoriasis Severity Index*, NAPSI) (vidjeti Tablicu 16). Adalimumab je ostvario poboljan terapijski učinak u bolesnika s psorijazom noktiju i različitim stupnjevima zahvaćenosti kože ($\geq 10\%$ tjelesne površine [60% bolesnika] te $< 10\%$ i $\geq 5\%$ tjelesne površine [40% bolesnika]).

Tablica 16
Ispitivanje Ps IV
Rezultati djelotvornosti u 16., 26. i 52. tjednu

Mjera ishoda	16. tjedan		26. tjedan		52. tjedan
	Placebom kontrolirano	Placebom kontrolirano	Placebom kontrolirano	Placebom kontrolirano	Otvoreno
	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan N=109	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan N=109	Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan N=80
\geq mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F: bez bolesti/minimalno i poboljšanje za ≥ 2 stupnja (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Postotna promjena ukupnog NAPSI rezultata za psorijazu noktiju na rukama (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a p < 0,001, adalimumab naspram placeba

Bolesnici liječeni adalimumabom pokazali su statistički značajna poboljšanja DLQI rezultata u 26. tjednu u odnosu na placebo.

Crohnova bolest u djece

Djelotvornost i sigurnost adalimumaba ispitivane su u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju induksijske terapije i terapije održavanja dozama ovisnim o tjelesnoj težini (< 40 kg ili ≥ 40 kg) u 192 pedijatrijska ispitanika u dobi između (i uključujući) 6 i 17 godina s umjerenom do teškom Crohnovom bolešću (engl. *Crohn's disease*, CD), definiranom rezultatom prema Indeksu aktivnosti Crohnove bolesti u djece (engl. *Paediatric Crohn's Disease Activity Index*, PCDAI) > 30. Ispitanici su bili pogodni ako je ranije konvencionalno liječenje Crohnove bolesti bilo neuspješno (uključujući kortikosteroid i/ili imunomodulator). Ispitanici su također mogli ranije izgubiti odgovor na infliksimab ili ga ne podnositi.

Svi ispitanici su primali otvorenu induksijsku terapiju u dozi određenoj prema njihovoj početnoj tjelesnoj težini: 160 mg u nultom tjednu i 80 mg u drugom tjednu za ispitanike tjelesne težine ≥ 40 kg, odnosno 80 mg i 40 mg za ispitanike tjelesne težine < 40 kg.

U četvrtom tjednu su ispitanici randomizirani u omjeru 1:1 na temelju njihove tjelesne težine u tom trenutku za liječenje niskom dozom ili standardnom dozom održavanja, kako je prikazano u Tablici 17.

Tablica 17
Režim održavanja

Tjelesna težina bolesnika	Niska doza	Standardna doza
< 40 kg	10 mg svaki drugi tjedan	20 mg svaki drugi tjedan
≥ 40 kg	20 mg svaki drugi tjedan	40 mg svaki drugi tjedan

Rezultati djelotvornosti

Primarni ishod ispitivanja bio je klinička remisija u 26. tjednu, definirana kao PCDAI rezultat ≤ 10.

Stope kliničke remisije i kliničkog odgovora (definirano kao smanjenje PCDAI rezultata za barem 15 bodova od početne vrijednosti) prikazane su u Tablici 18. Stope prestanka uzimanja kortikosteroida ili imunomodulatora prikazane su u Tablici 19.

Tablica 18
Ispitivanje kod Crohnove bolesti u djece
PCDAI klinička remisija i odgovor

	Standardna doza 40/20 mg svaki drugi tjedan N = 93	Niska doza 20/10 mg svaki drugi tjedan N = 95	P vrijednost*
26. tjedan			
Klinička remisija	38,7%	28,4%	0,075
Klinički odgovor	59,1%	48,4%	0,073
52. tjedan			
Klinička remisija	33,3%	23,2%	0,100
Klinički odgovor	41,9%	28,4%	0,038

* p vrijednost za standardnu dozu u usporedbi s niskom dozom.

Tablica 19			
Ispitivanje kod Crohnove bolesti u djece			
Prestanak uzimanja kortikosteroida ili imunomodulatora i remisija fistula			
	Standardna doza 40/20 mg svaki drugi tjedan	Niska doza 20/10 mg svaki drugi tjedan	P vrijednost¹
Prekinuti kortikosteroidi	N= 33	N=38	
26. tjedan	84,8%	65,8%	0,066
52. tjedan	69,7%	60,5%	0,420
Prekinuti imunomodulatori²	N=60	N=57	
52. tjedan	30,0%	29,8%	0,983
Remisija fistula³	N=15	N=21	
26. tjedan	46,7%	38,1%	0,608
52. tjedan	40,0%	23,8%	0,303

¹ p vrijednost za standardnu dozu u usporedbi s niskom dozom.

² Imunosupresivna terapija mogla se obustaviti samo u 26. tjednu ili kasnije, prema slobodnoj procjeni ispitivača ako je ispitanik ispunio kriterije kliničkog odgovora

³ definirano kao zatvaranje svih fistula iz kojih se na početku cijedio sadržaj održano kroz barem 2 uzastopna posjeta nakon početka liječenja

U obje skupine su zabilježena statistički značajna povećanja (poboljšanja) indeksa tjelesne mase i brzine rasta u 26. i 52. tjednu u odnosu na početne vrijednosti.

Također su u obje skupine u odnosu na početne vrijednosti zabilježena statistički i klinički značajna poboljšanja parametara kvalitete života (uključujući IMPACT III).

Stotinu bolesnika (n=100) iz ispitivanja pedijatrijskih bolesnika s Crohnovom bolešću (engl. *Paediatric CD Study*) nastavilo je otvoreni dugotrajni produžetak ispitivanja. Nakon 5 godina terapije adalimumabom, 74,0% (37/50) od 50 bolesnika koji su ostali u ispitivanju i dalje su bili u kliničkoj remisiji dok je 92,0% (46/50) bolesnika nastavilo imati klinički odgovor prema PCDAI.

Crohnova bolest u odraslih

Djelotvornost i sigurnost adalimumaba ocjenjivale su se u randomiziranim, dvostruko slijepim, placebo kontroliranim ispitivanjima u više od 1500 bolesnika s umjerenom do teškom aktivnom Crohnovom bolešću (indeks aktivnosti Chronove bolesti [engl. *Crohn's Disease Activity Index*, CDAI] ≥ 220 i ≤ 450). Istodobne stabilne doze aminosalicilata, kortikosteroida i/ili imunomodulatora bile su dozvoljene te je 80% bolesnika nastavilo uzimati barem jedan od ovih lijekova.

Indukcija kliničke remisije (definirana kao CDAI < 150) ispitivala se u dva ispitivanja, CD I (CLASSIC I) i CD II (GAIN). U ispitivanju CD I, 299 bolesnika koji nikad nisu primali terapiju antagonistima TNF-a randomizirani su u jednu od 4 terapijske skupine: placebo u nultom tjednu i nakon 2 tjedna, adalimumab 160 mg u nultom tjednu i 80 mg nakon 2 tjedna, adalimumab 80 mg u nultom tjednu i 40 mg nakon 2 tjedna, adalimumab 40 mg u nultom tjednu i 20 mg nakon 2 tjedna. U ispitivanju CD II, 325 bolesnika koji su izgubili odgovor ili nisu podnosili terapiju infliksimabom randomizirani su u dvije skupine: jedna je primila 160 mg adalimumaba u nultom tjednu i 80 mg adalimumaba dva tjedna kasnije, a druga skupina je primila placebo u nultom tjednu i 2. tjednu. Bolesnici u kojih nije bilo odgovora nakon prve doze isključeni su iz daljnjeg tijeka istraživanja i stoga ti bolesnici nisu bili dalje procjenjivani.

Održavanje kliničke remisije ispitivalo se u ispitivanju CD III (CHARM), u kojem su 854 bolesnika primila 80 mg adalimumaba u nultom tjednu i 40 mg dva tjedna kasnije. U četvrtom tjednu bolesnici su randomizirani u skupine koje su primale 40 mg adalimumaba svaki drugi tjedan, 40 mg adalimumaba svaki tjedan ili placebo kroz ukupno razdoblje ispitivanja od 56 tjedana. Bolesnici s kliničkim odgovorom (smanjenje CDAI rezultata od ≥ 70) u 4. tjednu stratificirani su i analizirani odvojeno od bolesnika bez kliničkog odgovora u 4. tjednu. Postupno smanjenje doze kortikosteroida

bilo je dopušteno nakon 8 tjedana.

Indukcija remisije i stopa kliničkog odgovora u ispitivanjima CD I i II nalaze se u Tablici 20.

Tablica 20
Indukcija kliničke remisije i kliničkog odgovora
(postotak bolesnika)

	Ispitivanje CD I: bolesnici koji nisu prije uzimali infliksimab			Ispitivanje CD II: bolesnici koji su uzimali infliksimab	
	Placebo N=74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N=76	Placebo N=166	Adalimumab 160/80 mg N=159
4. tjedan					
Klinička remisija	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klinički odgovor (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Sve p-vrijednosti odnose se na sparane usporedbe udjela uz adalimumab naspram placeba

* p < 0,001

** p < 0,01

U skupinama koje su primale indukcijske režime od 160/80 mg i 80/40 mg uočene su slične stope remisije do 8. tjedna, a stopa pojavljivanja štetnih događaja bila je veća u skupini koja je primala adalimumab 160/80 mg.

U 4. tjednu ispitivanja CD III 58% bolesnika (499/854) imalo je klinički odgovor i bilo je uvršteno u primarnu analizu. 48% bolesnika koji su imali klinički odgovor u 4. tjednu već je prije koristilo neki drugi antagonist TNF-a. Održavanje remisije i stope kliničkog odgovora nalaze se u Tablici 21. Rezultati kliničke remisije održali su se relativno stalnim bez obzira na prethodno liječenje antagonistima TNF-a.

U 56. tjednu terapije, broj hospitalizacija i operacija povezanih s bolešću bio je statistički značajno smanjen u bolesnika koji su primali adalimumab u odnosu na skupinu bolesnika koja je primala placebo.

Tablica 21
Održavanje kliničke remisije i kliničkog odgovora
(postotak bolesnika)

	Placebo	40 mg Adalimumab svaki drugi tjedan	40 mg Adalimumab svaki tjedan
26. tjedan	N=170	N=172	N=157
Klinička remisija	17%	40%*	47%*
Klinički odgovor (CR-100)	27%	52%*	52%*
Bolesnici u remisiji bez primjene steroida \geq 90 dana ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
56. tjedan	N=170	N=172	N=157
Klinička remisija	12%	36%*	41%*
Klinički odgovor (CR-100)	17%	41%*	48%*
Bolesnici u remisiji bez primjene steroida \geq 90 dana ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* $p < 0,001$ za adalimumab naspram placeba, sparena usporedba udjela

** $p < 0,02$ za adalimumab naspram placeba, sparena usporedba udjela

^a Onih koji su na početku uzimali kortikosteroide

Među bolesnicima koji u 4. tjednu nisu imali klinički odgovor, 43% bolesnika koji su primali dozu održavanja adalimumaba imalo je klinički odgovor do 12. tjedna u odnosu na 30% u skupini bolesnika koji su uzimali placebo kao terapiju održavanja. To pokazuje da neki bolesnici koji u 4. tjednu nisu imali klinički odgovor mogu imati koristi ako se terapija nastavi do 12. tjedna. Produljenje terapije na dulje od 12 tjedana ne daje bitno veći postotak odgovora (vidjeti dio 4.2).

117/276 bolesnika iz ispitivanja CD I i 272/777 bolesnika iz ispitivanja CD II i III praćeno je tijekom najmanje 3 godine otvorene terapije adalimumabom. 88 odnosno 189 bolesnika nastavilo je biti u kliničkoj remisiji. Klinički odgovor (CR-100) se održao u 102 odnosno 233 bolesnika.

Kvaliteta života

U 4. tjednu ispitivanja CD I i CD II, u bolesnika koji su randomizirani za primanje adalimumaba 80/40 mg i adalimumaba 160/80 mg došlo je do statistički značajnog poboljšanja ukupnog rezultata prema upitniku o upalnoj bolesti crijeva (engl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*; IBDQ) za specifičnu bolest u odnosu na skupinu bolesnika koji su uzimali placebo. Isto je zabilježeno u ispitivanju CD III u 26. i 52. tjednu, kao i u skupinama bolesnika koji su primali adalimumab u odnosu na skupinu koja je primala placebo.

Uveitis u djece

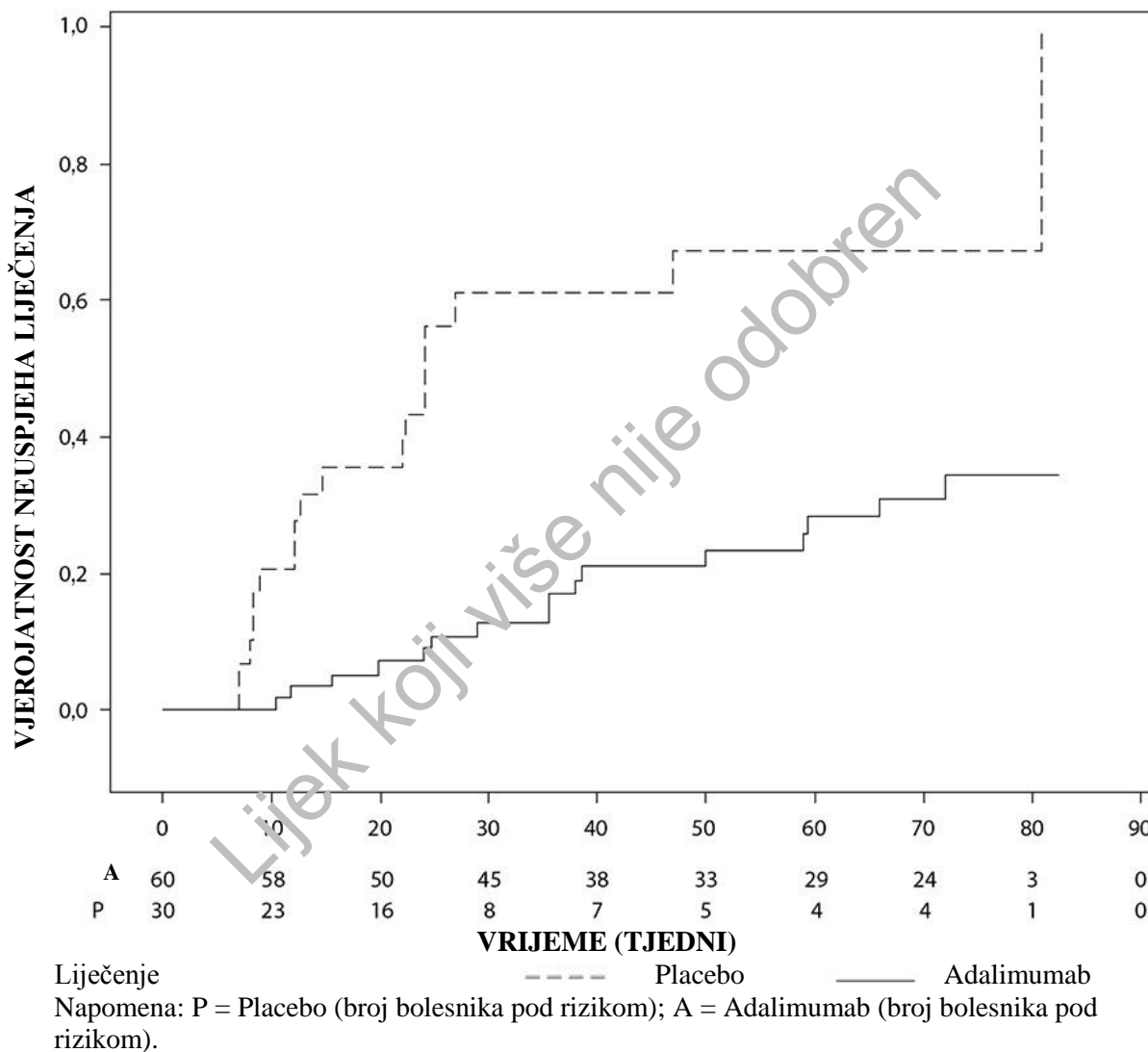
Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ocjenjivale su se u randomiziranom, dvostruko maskiranom, kontroliranom ispitivanju provedenom u 90 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do < 18 godina koji su imali aktivan neinfektivni anteriori uveitis povezan s JIA i koji su bili refraktorni na najmanje 12 tjedana liječenja metotreksatom. Bolesnici su primali ili placebo ili 20 mg adalimumaba (ako su bili tjelesne težine < 30 kg) odnosno 40 mg adalimumaba (ako su bili tjelesne težine \geq 30 kg) svaki drugi tjedan u kombinaciji s metotreksatom u dozi koju su primali na početku ispitivanja.

Primarna mjera ishoda bilo je 'vrijeme do neuspjeha liječenja'. Kriteriji koji su određivali neuspjeh liječenja bili su pogoršanje ili dugotrajan izostanak poboljšanja upale oka, djelomično poboljšanje uz razvoj dugotrajnih popratnih očnih bolesti ili pogoršanje popratnih očnih bolesti, nedopuštena istodobna primjena drugih lijekova te prekid liječenja na dulje razdoblje.

Klinički odgovor

Adalimumab je značajno odgodio vrijeme do neuspjeha liječenja u odnosu na placebo (vidjeti Sliku 1, $P < 0,0001$ iz log-rang testa). Medijan vremena do neuspjeha liječenja iznosio je 24,1 tjedan u ispitanika koji su primali placebo, dok se u ispitanika liječenih adalimumabom medijan vremena do neuspjeha liječenja nije mogao procijeniti jer je do neuspjeha liječenja došlo u manje od polovice tih ispitanika. Adalimumab je značajno smanjio rizik od neuspjeha liječenja za 75% u odnosu na placebo, što pokazuje omjer hazarda (HR = 0,25 [95% CI: 0,12; 0,49]).

Slika 1: Kaplan-Meierove krivulje koje sažeto prikazuju vrijeme do neuspjeha liječenja u ispitivanju liječenja uveitisa u djece



Uveitis u odraslih

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ocjenjivale su se u odraslih bolesnika s neinfektivnim intermedijarnim, posteriornim i panuveitisom, isključujući bolesnike s izoliranim anteriornim uveitisom, u dvama randomiziranim, dvostruko maskiranim, placebo kontroliranim ispitivanjima (UV I i II). Bolesnici su primali placebo ili adalimumab u početnoj dozi od 80 mg, nakon koje je slijedila doza od 40 mg svaki drugi tjedan, počevši tjedan dana nakon početne doze. Bila je dopuštena istodobna primjena stabilnih doza jednog nebiološkog imunosupresiva.

Ispitivanje UV I ocjenjivalo je 217 bolesnika s aktivnim uveitisom unatoč liječenju kortikosteroidima (oralni prednizon u dozi od 10 do 60 mg/dan). Svi su bolesnici pri uključivanju u ispitivanje 2 tjedna

primali standardiziranu dozu prednizona od 60 mg/dan, nakon čega je uslijedilo obavezno postupno smanjivanje doze, uz potpuni prestanak primjene kortikosteroida do 15. tjedna.

Ispitivanje UV II ocjenjivalo je 226 bolesnika s neaktivnim uveitisom kojima je na početku ispitivanja za kontrolu bolesti bilo potrebno kronično liječenje kortikosteroidima (oralni prednizon u dozi od 10 do 35 mg/dan). Nakon toga je uslijedilo obavezno postupno smanjivanje doze i potpuni prestanak primjene kortikosteroida do 19. tjedna.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost u oba ispitivanja bilo je 'vrijeme do neuspjeha liječenja'. Neuspjeh liječenja definirao se višekomponentnim ishodom koji se temeljio na upalnim korioretinalnim i/ili upalnim retinalnim vaskularnim lezijama, stupnju prema broju stanica u prednjoj očnoj komori (engl. *anterior chamber [AC] cell grade*), stupnju prema zamućenju staklovine (engl. *vitreous haze [VH] grade*) te najboljoj korigiranoj oštrini vida (engl. *best corrected visual acuity*, BCVA).

Klinički odgovor

Rezultati iz obaju ispitivanja pokazali su statistički značajno smanjenje rizika od neuspjeha liječenja u bolesnika liječenih adalimumabom u odnosu na one koji su primali placebo (vidjeti Tablicu 22). Oba su ispitivanja pokazala rani i održan učinak adalimumaba na stopu neuspjeha liječenja u odnosu na placebo (vidjeti Sliku 2).

Tablica 22
Vrijeme do neuspjeha liječenja u ispitivanjima UV I i UV II

Analiza Liječenje	N	Neuspjeh N (%)	Medijan vremena do neuspjeha (mjeseci)	HR ^a	95% CI za HR ^a	P-vrijednost ^b
Vrijeme do neuspjeha liječenja u 6. tjednu ili nakon njega u ispitivanju UV I						
Primarna analiza (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001
Vrijeme do neuspjeha liječenja u 2. tjednu ili nakon njega u ispitivanju UV II						
Primarna analiza (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NP ^c	0,57	0,39; 0,84	0,004

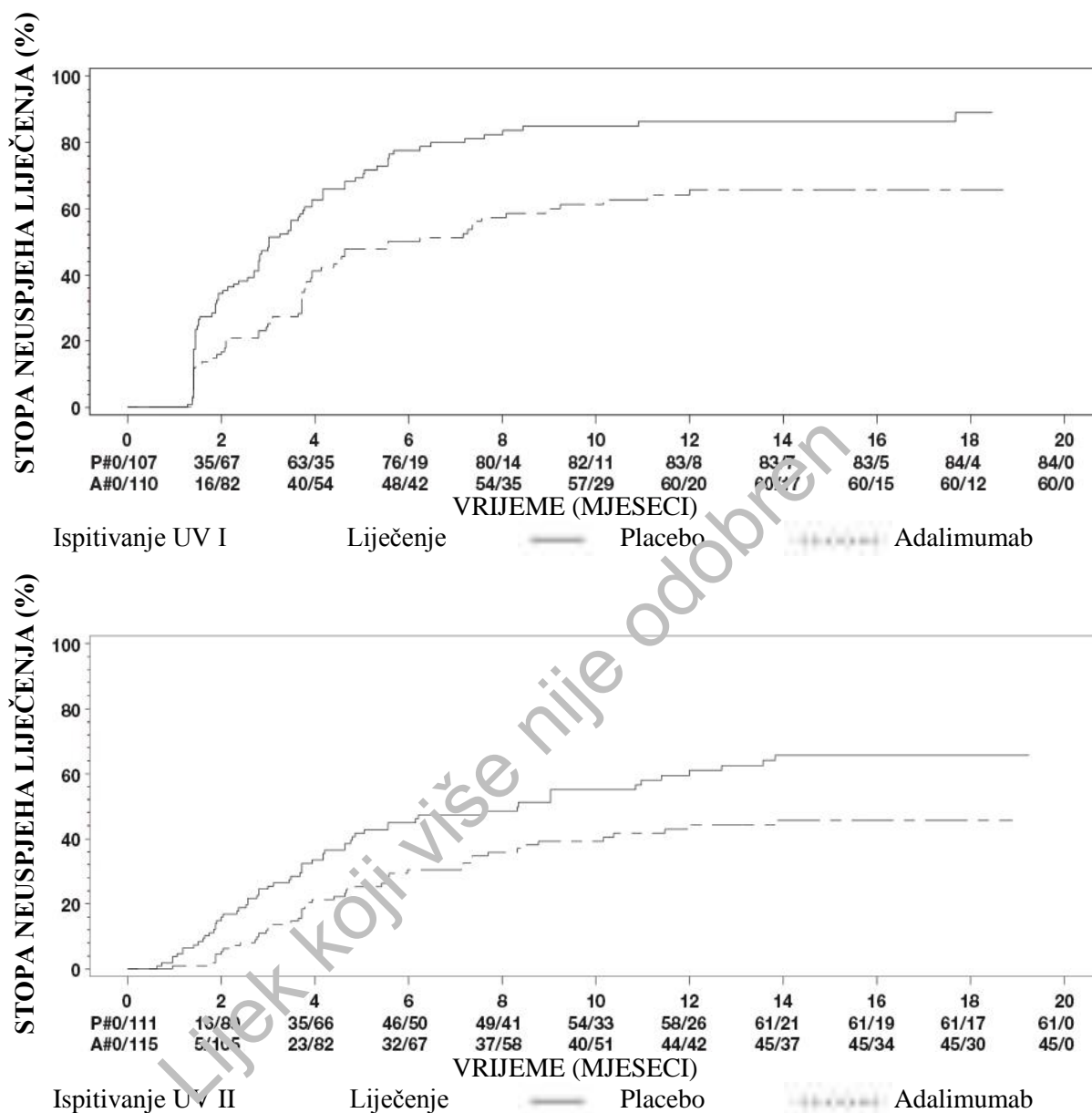
Napomena: Neuspjeh liječenja u 6. tjednu ili nakon njega (ispitivanje UV I) odnosno u 2. tjednu ili nakon njega (ispitivanje UV II) smatrao se događajem. Bolesnici koji su izašli iz ispitivanja zbog razloga koji nisu bili neuspjeh liječenja bili su cenzurirani u trenutku izlaska iz ispitivanja.

^a HR za adalimumab naspram placeba iz regresije proporcionalnih hazarda, uz liječenje kao faktor.

^b Dvostrana P-vrijednost iz log rang testa.

^c NP = ne može se procijeniti. Manje od polovice bolesnika pod rizikom imalo je događaj.

Slika 2: Kaplan-Meierove krivulje koje sažeto prikazuju vrijeme do neuspjeha liječenja u 6. tjednu ili nakon njega (ispitivanje UV I) odnosno u 2. tjednu ili nakon njega (ispitivanje UV II)



Napomena: P# = Placebo (broj događaja/broj bolesnika pod rizikom); A# = Adalimumab (broj događaja/broj bolesnika pod rizikom).

U ispitivanju UV I primijećene su statistički značajne razlike u korist adalimumaba naspram placeba za svaku komponentu neuspjeha liječenja. U ispitivanju UV II, statistički značajne razlike primijećene su samo za oštrinu vida, ali su druge komponentne brojčano bile u korist adalimumaba.

Od ukupno 417 ispitanika uključenih u nekontrolirani dugoročni produžetak ispitivanja UV I i UV II, 46 ispitanika nije zadovoljavalo kriterije (npr. kod njih su se razvile komplikacije kao posljedica dijabetičke retinopatije, zbog operacije katarakte ili vitrektomije) i stoga nisu bili uključeni u primarnu analizu djelotvornosti. Od preostalog 371 bolesnika, 276 ocjenjivih bolesnika sudjelovalo je u otvorenom liječenju adalimumabom tijekom 78 tjedana. Prema pristupu utemeljenom na opaženim podacima, u 222 (80,4%) bolesnika bolest je bila u mirovanju (bez aktivnih upalnih lezija, stupanj prema broju stanica u prednjoj očnoj komori $\leq 0,5+$, stupanj prema замуćenju staklovine $\leq 0,5+$) uz istodobnu primjenu steroida u dozi od $\leq 7,5$ mg na dan, dok je u njih 184 (66,7%) bolest bila u mirovanju bez primjene steroida. U 78. tjednu BCVA se ili poboljšao ili održao na istoj razini

(pogoršanje za < 5 slova) u 88,4% očiju. Među bolesnicima koji su prekinuli sudjelovanje u ispitivanju prije 78. tjedna, njih 11% to je učinilo zbog nuspojava, a njih 5% zbog nedovoljno dobrog odgovora na liječenje adalimumabom.

Kvaliteta života

U oba su se klinička ispitivanja upitnikom NEI VFQ-25 određivali ishodi s obzirom na funkcioniranje povezano s vidom koje su prijavljivali bolesnici. Većina podrezultata brojčano je išla u prilog adalimumabu, a srednje vrijednosti razlike bile su statistički značajne za opći vid, bol u oku, vid na blizinu, mentalno zdravlje i ukupan rezultat u ispitivanju UV I te za opći vid i mentalno zdravlje u ispitivanju UV II. Učinci povezani s vidom koji nisu brojčano išli u prilog adalimumabu bili su učinci na vid u boji u ispitivanju UV I, odnosno učinci na vid u boji, periferni vid i vid na blizinu u ispitivanju UV II.

Imunogenost

Za vrijeme liječenja adalimumabom mogu nastati protutijela na adalimumab.

Stvaranje protutijela na adalimumab povezano je s bržim klirensom i smanjenom djelotvornošću adalimumaba. Nema očite korelacije prisutnosti protutijela na adalimumab s pojavom štetnih događaja.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži adalimumab u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u indikaciji ulceroznog kolitisa, vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija i distribucija

Nakon primjene 24 mg/m² (do maksimalno 40 mg) supkutano svaki drugi tjedan u bolesnika s poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom (JIA) u dobi od 4 do 17 godina, srednja vrijednost najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže (vrijednosti mjerene od 20. do 48. tjedna) bila je 5,6 ± 5,6 µg/ml (102% CV) za adalimumab bez istodobne primjene metotreksata i 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7% CV) uz istodobnu primjenu metotreksata.

U bolesnika s poliartrikularnim JIA u dobi od 2 do manje od 4 godine ili u dobi od 4 godine i starijih i tjelesne težine manje od 15 kg, nakon primjene 24 mg/m² adalimumaba srednja vrijednost najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže bila je 6,0 ± 6,1 µg/ml (101% CV) za adalimumab bez istodobne primjene metotreksata i 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2% CV) uz istodobnu primjenu metotreksata.

Nakon primjene 24 mg/m² (do maksimalno 40 mg) supkutano svaki drugi tjedan u bolesnika s artritismom povezanim s entezitisom u dobi od 6 do 17 godina, srednja vrijednost najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže (vrijednosti mjerene u 24. tjednu) bila je 8,8 ± 6,6 µg/ml za adalimumab bez istodobne primjene metotreksata i 11,8 ± 4,3 µg/ml uz istodobnu primjenu metotreksata.

Nakon supkutano primijenjene doze od 0,8 mg/kg (do maksimalno 40 mg) svaki drugi tjedan u pedijatrijskih bolesnika s kroničnom plak psorijazom, srednja vrijednost ± SD najniže koncentracije adalimumaba u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je približno 7,4 ± 5,8 µg/ml (79% CV).

U pedijatrijskih bolesnika s umjerenom do teškom Crohnovom bolešću, otvorena indukcijska doza adalimumaba bila je 160/80 mg ili 80/40 mg u nultom, odnosno drugom tjednu, ovisno o graničnoj

vrijednosti za tjelesnu težinu od 40 kg. U četvrtom su tjednu bolesnici na temelju tjelesne težine randomizirani u omjeru 1:1 u skupinu koja je dobivala standardnu dozu (40/20 mg svaki drugi tjedan) ili nisku dozu (20/10 mg svaki drugi tjedan) kao terapiju održavanja. Srednje vrijednosti (\pm SD) najnižih koncentracija adalimumaba u serumu u 4. tjednu bile su $15,7 \pm 6,6$ μ g/ml u bolesnika tjelesne težine ≥ 40 kg (160/80 mg) i $10,6 \pm 6,1$ μ g/ml u bolesnika tjelesne težine < 40 kg (80/40 mg).

U bolesnika koji su nastavili terapiju na koju su randomizirani, srednje vrijednosti (\pm SD) najnižih koncentracija adalimumaba u 52. tjednu bile su $9,5 \pm 5,6$ μ g/ml za skupinu koja je primala standardnu dozu i $3,5 \pm 2,2$ μ g/ml za skupinu koja je primala nisku dozu. Srednje vrijednosti najniže koncentracije održale su se u bolesnika koji su nastavili primati adalimumab svaki drugi tjedan kroz 52 tjedna. U bolesnika čija je učestalost doziranja povišena sa svaka dva tjedna na svaki tjedan, srednje vrijednosti (\pm SD) koncentracija adalimumaba u serumu u 52. tjednu bile su $15,3 \pm 11,4$ μ g/ml (40/20 mg, tjedno) i $6,7 \pm 3,5$ μ g/ml (20/10 mg, tjedno).

Izloženost adalimumabu u pedijatrijskih bolesnika s uveitisom predviđena je uz pomoć populacijskog farmakokinetičkog modeliranja i simulacije na temelju farmakokinetike u ostalim indikacijama u drugih pedijatrijskih bolesnika (psorijaza u djece, juvenilni idiopatski artritis, Crohnova bolest u djece i artritis povezan s entezitizom). Nema dostupnih kliničkih podataka o izloženosti kod primjene udarne doze u djece u dobi od < 6 godina. Predviđene razine izloženosti ukazuju na to da u odsutnosti metotreksata udarna doza može dovesti do početnog povećanja sistemske izloženosti.

Veza između izloženosti i odgovora na liječenje u pedijatrijskoj populaciji

Na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritizom (poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritizom i artritizom povezanim s entezitizom), utvrđena je veza između plazmatskih koncentracija i odgovora PedACR 50. Prividna plazmatska koncentracija adalimumaba uz koju se postiže polovica maksimalne vjerojatnosti za odgovor PedACR 50 (EC50) bila je 3 μ g/ml (95% CI: 1-6 μ g/ml).

Veza između izloženosti i odgovora na liječenje, odnosno između koncentracije adalimumaba i njegove djelotvornosti u pedijatrijskih bolesnika s teškom kroničnom plak psorijazom utvrđena je za odgovor PASI 75 i PGA rezultat 'bez bolesti' ili 'minimalno'. S povećanjem koncentracija adalimumaba povećavale su se i stope odgovora PASI 75 i PGA rezultata 'bez bolesti' ili 'minimalno', u oba slučaja uz sličan prividan EC50 od približno 4,5 μ g/ml (95% CI: 0,4-47,6 odnosno 1,9-10,5).

Odrasli

Nakon supkutane primjene jednokratne doze od 40 mg, adalimumab se sporo apsorbira i raspodjeljuje, a vršne koncentracije u serumu postižu se približno 5 dana nakon primjene. Prosječna apsolutna bioraspoloživost adalimumaba procijenjena nakon primjene jednokratne supkutane doze od 40 mg bila je 64% u tri ispitivanja. Nakon pojedinačnih intravenskih doza koje su se kretale od 0,25 do 10 mg/kg, koncentracije su bile proporcionalne dozi. Nakon primjene doza od 0,5 mg/kg (~40 mg) klirens je bio u rasponu od 11 do 15 ml/sat, a volumen raspodjele (V_{ss}) je iznosio od 5 do 6 litara. Srednji poluvijek u terminalnoj fazi iznosi približno dva tjedna. Koncentracije adalimumaba u sinovijalnoj tekućini nekolicine bolesnika s reumatoidnim artritizom iznosile su 31-96% koncentracija u serumu.

Nakon supkutane primjene adalimumaba u dozi od 40 mg svaka dva tjedna u odraslih bolesnika s reumatoidnim artritizom srednje vrijednosti najniže koncentracije lijeka u stanju dinamičke ravnoteže bile su približno 5 μ g/ml (bez istodobne primjene metotreksata), odnosno 8 do 9 μ g/ml (uz metotreksat). Najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže povećavale su se uglavnom razmjerno dozi nakon supkutane primjene 20, 40 i 80 mg svaka dva tjedna, odnosno svakog tjedna.

U odraslih bolesnika sa psorijazom, srednja vrijednost najniže koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže bila je 5 μ g/ml tijekom primjene monoterapije dozom adalimumaba od 40 mg svaki drugi tjedan.

Tijekom razdoblja indukcije u bolesnika s Crohnovom bolešću, nakon udarne doze od 80 mg adalimumaba u nultom tjednu i zatim 40 mg u 2. tjednu postignute su najniže serumske koncentracije adalimumaba od približno 5,5 µg/ml. Primjenom udarne doze od 160 mg adalimumaba u nultom tjednu i zatim 80 mg u 2. tjednu postižu se najniže serumske koncentracije adalimumaba od približno 12 µg/ml tijekom razdoblja indukcije. U bolesnika s Crohnovom bolešću koji su primali dozu održavanja od 40 mg adalimumaba svaki drugi tjedan, srednja vrijednost najniže koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je približno 7 µg/ml.

U odraslih bolesnika s uvećanom primjena udarne doze adalimumaba od 80 mg u nultom tjednu, a zatim 40 mg svaki drugi tjedan, počevši od 1. tjedna, dovela je do srednje vrijednosti koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže od približno 8 – 10 µg/ml.

Populacijskim farmakokinetičkim i farmakokinetičkim/farmakodinamičkim modeliranjem i simulacijom predviđena je usporediva izloženost adalimumabu i djelotvornost adalimumaba u bolesnika liječenih s 80 mg svaki drugi tjedan i u onih liječenih s 40 mg svaki tjedan (uključujući odrasle bolesnike s reumatoidnim artritisom, gnojnim hidradenitisom, ulceroznim kolitisom, Crohnovom bolešću ili psorijazom, bolesnike s adolescentnim gnojnim hidradenitisom, i pedijatrijske bolesnike ≥ 40 kg s Crohnovom bolešću).

Eliminacija

Populacijske farmakokinetičke analize na temelju podataka dobivenih u više od 1300 bolesnika s reumatoidnim artritisom pokazale su tendenciju da se prividni klirens adalimumaba povećava s bolesnikovom tjelesnom težinom. Nakon prilagodbe prema tjelesnoj težini, čini se da spol i dob bolesnika imaju minimalan učinak na klirens adalimumaba. Primijećeno je da su razine slobodnog adalimumaba u serumu (onoga koji nije vezan za protutijela na adalimumab) niže u bolesnika s mjerljivim razinama protutijela na adalimumab.

Oštećenje funkcije jetre ili bubrega

Adalimumab nije ispitivan u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili bubrega.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne upućuju na poseban rizik za ljude na temelju ispitivanja toksičnosti pojedinačne doze, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.

Ispitivanja embriofetalne i perinatalne razvojne toksičnosti provedena na makaki majmunima s dozama od 0, 30 i 100 mg/kg (9-17 majmuna u skupini) nisu pokazala znakove oštećenja fetusa uslijed primjene adalimumaba. Nisu provedena ispitivanja kancerogenog potencijala ni standardna procjena toksičnosti za plodnost i postnatalne toksičnosti adalimumaba zbog nepostojanja odgovarajućih modela za protutijelo s ograničenom križnom reaktivnošću s TNF-om glodavaca, odnosno stvaranjem neutralizirajućih protutijela u glodavaca.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
manitol
natrijev klorid
citrarna kiselina hidrat
natrijev citrat
polisorbat 80

natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati. Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Kromeja 40 mg/0,8 ml otopina za injekciju za pedijatrijsku uporabu može se čuvati na temperaturama do maksimalno 25°C u trajanju do 14 dana. Bočicu se mora zaštititi od svjetlosti i zbrinuti ako se ne iskoristi unutar 14 dana.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Kromeja 40 mg/0,8 ml otopina za injekciju za pedijatrijsku uporabu u bočici za jednokratnu primjenu 0,8 ml otopine u bočici (staklo tipa I) s gumenim čepom (sintetička guma) i aluminijskim prstenom.

Svako pakiranje sadrži:

1 bočicu, 1 sterilnu štrcaljku za injekciju, 1 sterilnu iglu, 1 nastavak za bočicu i 2 jastučića natopljena alkoholom.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1357/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

02. travnja 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

**A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I
PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**

**C. OSTALI UVJETI I ZAMTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE
LIJEKA U PROMET**

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
Austrija

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPREMRU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.)

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datom u EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik,

odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Kartica s podsjetnikom za bolesnika (odrasle i djecu) sadrži sljedeće ključne elemente:

- infekcije, uključujući tuberkulozu
- rak
- problemi živčanog sustava
- cijepljenje

Lijek koji više nije odobren

Lijek koji više nije odobren

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Kromeja 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
adalimumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka od 0,8 ml sadrži 40 mg adalimumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, manitol, natrijev klorid, citratna kiselina hidrat, natrijev citrat, polisorbit 80, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

2 napunjene štrcaljke
2 jastučića natopljena alkoholom
6 napunjenih štrcaljki
6 jastučića natopljena alkoholom

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Supkutana primjena

Samo za jednokratnu primjenu.

Ovdje otvoriti

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Pogledajte uputu o lijeku za detalje o alternativnim mjerama čuvanja.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1357/002

EU/1/19/1357/004

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Kromeya 40 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA ŠTRCALJKI**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kromeja 40 mg injekcija
adalimumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,8 ml

6. DRUGO

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Kromeja 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
adalimumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica od 0,8 ml sadrži 40 mg adalimumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, manitol, natrijev klorid, citratna kiselina hidrat, natrijev citrat, polisorbit 80, natrijev hidroklorid i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

2 napunjene brizgalice
2 jastučića natopljena alkoholom
6 napunjenih brizgalica
6 jastučića natopljena alkoholom

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutana primjena
Samo za jednokratnu primjenu.
Ovdje otvoriti

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Pogledajte uputu o lijeku za detalje o alternativnim mjerama čuvanja.

Napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1357/003

EU/1/19/1357/005

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA SPAILLEOVOM PISMU**

Kromeya 40 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BRIZGALICI**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kromeja 40 mg injekcija
adalimumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,8 ml

6. DRUGO

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Kromeja 40 mg/0,8 ml otopina za injekciju za pedijatrijsku uporabu
adalimumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica od 0,8 ml sadrži 40 mg adalimumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, manitol, natrijev klorid, citratna kiselina hidrat, natrijev citrat, polisorbat 80, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 bočica
1 sterilna štrcaljka za injekciju
1 sterilna igla
1 nastavak za bočicu
2 jastučića natopljena alkoholom

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutana primjena
Svaki dio je samo je jednokratnu primjenu.

Ovdje otvoriti

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1357/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Kromeya 40 mg/0,8 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kromeja 40 mg/0,8 ml injekcija
adalimumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

40 mg/0,8 ml

6. DRUGO

Samo za jednokratnu primjenu.

Lijek koji više nije odobren

B. UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Kromeya 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki adalimumab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Liječnik će Vam također dati Karticu s podsjetnikom za bolesnika koja sadrži važne podatke o sigurnosti s kojima morate biti upoznati prije i za vrijeme liječenja lijekom Kromeya. Karticu s podsjetnikom za bolesnika držite kod sebe za vrijeme liječenja i 4 mjeseca nakon Vaše posljednje injekcije lijeka Kromeya (ili posljednje injekcije Vašeg djeteta).
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi (pogledajte dio 4).

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Kromeya i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Kromeya
3. Kako primjenjivati lijek Kromeya
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Kromeya
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Upute za uporabu

1. Što je Kromeya i za što se koristi

Kromeya sadrži djelatnu tvar adalimumab, lijek koji djeluje na imunološki (obrambeni) sustav Vašeg tijela.

Kromeya je namijenjena liječenju sljedećih upalnih bolesti:

- reumatoidnog artritisa
- poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa
- artritisa povezanog s entezitisom
- ankilozantnog spondilitisa
- aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa
- psorijatičnog artritisa
- psorijaze
- gnojnog hidradenitisa
- Crohnove bolesti
- ulceroznog kolitisa
- nezaraznog uveitisa

Djelatna tvar u lijeku Kromeya, adalimumab, je monoklonsko protutijelo. Monoklonska protutijela su proteini koji se vezuju za specifičnu ciljnu tvar u tijelu.

Ciljna tvar za koju se vezuje adalimumab je protein pod nazivom faktor tumorske nekroze (TNF α), čije su razine kod gore navedenih upalnih bolesti povišene. Vezivanjem za TNF α , Kromeja inhibira njegovo djelovanje i smanjuje upalu kod tih bolesti.

Reumatoidni artritis

Reumatoidni artritis je upalna bolest zglobova.

Kromeja je namijenjena liječenju reumatoidnog artritisa u odraslih. Bolujete li od umjereno do teško aktivnog reumatoidnog artritisa, moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti, kao što je metotreksat. Ukoliko ti drugi lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, u svrhu liječenja Vašeg reumatoidnog artritisa bit će Vam propisan lijek Kromeja.

U svrhu liječenja teškog, aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa, Kromeja se može primijeniti i bez prethodnog liječenja metotreksatom.

Kromeja može usporiti oštećenja hrskavičnih i koštanih zglobnih struktura uzrokovana bolešću i poboljšati fizičku funkciju.

Kromeja se obično primjenjuje u kombinaciji s metotreksatom. Smatra li Vaš liječnik da liječenje metotreksatom nije prikladno, Kromeja se može primijeniti sama.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis i artritis povezan s entezitisom

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis i artritis povezan s entezitisom upalne su bolesti zglobova koje se uglavnom prvi puta javljaju u djetinjstvu.

Kromeja je namijenjena liječenju poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa u djece i adolescenata u dobi od 2 do 17 godina i artritisa povezanog s entezitisom u djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina. Moguće je da će bolesnicima prvo biti propisani drugi lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti, kao što je metotreksat. Ako ti drugi lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, bolesnicima će biti propisan lijek Kromeja u svrhu liječenja njihovog poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa ili artritisa povezanog s entezitisom.

Ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza AS-a

Ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza AS-a upalne su bolesti kralježnice.

Kromeja je namijenjena liječenju ovih stanja u odraslih. Ako bolujete od ankilozantnog spondilitisa ili aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza AS-a, prvo će Vam biti dani drugi lijekovi, no ukoliko ti drugi lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, bit će Vam propisan lijek Kromeja kako bi se smanjili simptomi i znakovi Vaše bolesti.

Psorijatični artritis

Psorijatični artritis je upalna bolest zglobova povezana sa psorijazom.

Kromeja je namijenjena liječenju psorijatičnog artritisa u odraslih. Kromeja može usporiti oštećenja hrskavičnih i koštanih zglobnih struktura uzrokovana bolešću i poboljšati fizičku funkciju.

Plak psorijaza u odraslih i djece

Plak psorijaza je upalna kožna bolest koja uzrokuje crvene, perutave, krastave mrlje na koži prekrivene srebrnastim ljuskicama. Plak psorijaza može zahvatiti i nokte, uzrokujući njihovo mrvljenje, zadebljanje i odizanje od ležišta nokta, što može biti bolno. Smatra se da psorijazu uzrokuje problem s imunološkim sustavom tijela, zbog kojega se povećava proizvodnja kožnih stanica.

Kromeja je namijenjena liječenju umjerene do teške plak psorijaze u odraslih. Kromeja se koristi i za liječenje teške plak psorijaze u djece i adolescenata u dobi od 4 do 17 godina u kojih lijekovi koji se nanose na kožu i terapije s UV svjetlom nisu djelovale jako dobro ili nisu prikladne.

Crohnova bolest u odraslih i djece

Crohnova bolest je upalna bolest crijeva.

Kromeja je namijenjena liječenju Crohnove bolesti u odraslih i djece u dobi od 6 do 17 godina. Ako bolujete od Crohnove bolesti, prvo će Vam biti propisani drugi lijekovi. Ako na njih ne reagirate dovoljno dobro, u svrhu smanjenja znakova i simptoma Crohnove bolesti bit će Vam propisan lijek Kromeja.

Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis je upalna bolest crijeva.

Kromeja je namijenjena liječenju ulceroznog kolitisa u odraslih. Ukoliko bolujete od ulceroznog kolitisa, prvo ćete dobiti druge lijekove. Ako ti drugi lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, bit će Vam propisan lijek Kromeja kako bi se smanjili simptomi i znakovi Vaše bolesti.

Nezarazni uveitis u odraslih i djece

Nezarazni uveitis je upalna bolest koja zahvaća određene dijelove oka. Ta upala može dovesti do slabljenja vida i/ili pojave „letećih mušica u vidnom polju“ (crnih točkica ili tankih niti koje se kreću vidnim poljem). Kromeja djeluje tako da smanjuje tu upalu.

Kromeja je namijenjena liječenju:

- odraslih osoba s nezaraznim uveitisom kod kojega upala zahvaća stražnji dio oka
- djece u dobi od 2 i više godina s kroničnim nezaraznim uveitisom kod kojega upala zahvaća prednji dio oka

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Kromeja

Nemojte primjenjivati lijek Kromeja:

- ako ste alergični na adalimumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako bolujete od teške infekcije, uključujući tuberkulozu, sepsu (trovanje krvi) i druge oportunističke infekcije (neuobičajene infekcije povezane s oslabljenim imunološkim sustavom). Ako imate simptome infekcije, poput vrućice, rana, osjećaja umora, problema sa zubima, važno je da to kažete svom liječniku (vidjeti dio „Upozorenja i mjere opreza“).
- ako bolujete od umjerenog ili teškog zatajenja srca. Ako ste bolovali ili bolujete od ozbiljne srčane bolesti, važno je da to kažete liječniku (pogledajte dio „Upozorenja i mjere opreza“).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite lijek Kromeja.

Alergijske reakcije

- Imate li alergijske reakcije sa simptomima poput stezanja u prsima, "piskanja pri disanju", omaglice, oticanja ili osipa, prestanite ubrizgavati lijek Kromeja i odmah se javite liječniku, jer te reakcije u rijetkim slučajevima mogu biti opasne po život.

Infekcije

- Bolujete li od infekcije, uključujući dugotrajnu ili lokaliziranu infekciju (primjerice, ulceraciju na nozi), obratite se liječniku prije nego počnete primjenjivati lijek Kromeja. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku.
- Dok primete lijek Kromeja, možete biti podložniji infekcijama. Taj rizik može biti povećan ako Vam je smanjena funkcija pluća. Ove infekcije mogu biti ozbiljnije i uključuju tuberkulozu, infekcije uzrokovane virusima, gljivicama, parazitima ili bakterijama, ili drugim neuobičajenim infektivnim organizmima i sepsu (trovanje krvi). U rijetkim slučajevima te infekcije mogu biti opasne po život. Ako primijetite simptome poput vrućice, rana, osjećaja umora ili problema sa zubima, važno je da to kažete liječniku. Liječnik može preporučiti privremeni prekid terapije lijekom Kromeja.

Tuberkuloza (TBC)

- Budući da su u bolesnika liječenih adalimumabom prijavljeni slučajevi tuberkuloze, prije nego počnete s liječenjem lijekom Kromeja, liječnik će provjeriti imate li znakove i simptome tuberkuloze. To obuhvaća detaljnu medicinsku procjenu, uključujući uzimanje povijesti bolesti i provođenje testova za otkrivanje bolesti (na primjer rendgenski snimka pluća i tuberkulinski test). Provođenje i rezultati ovih pretraga moraju se zabilježiti na Vašoj Kartici s podsjetnikom za bolesnika. Važno je da liječniku kažete jeste li ikada bolovali od tuberkuloze, odnosno jeste li bili u bliskom doticaju s nekim tko je od nje bolovao. Tuberkuloza se može razviti tijekom liječenja čak i ako ste imali preventivnu terapiju za tuberkulozu. Jave li se za trajanja ili nakon liječenja simptomi tuberkuloze (uporan kašalj, gubitak tjelesne težine, bezvoljnost, blaga vrućica) ili neke druge infekcije, javite odmah svom liječniku.

Putovanja/ponavljajuće infekcije

- Recite svom liječniku ako ste bora ili putovali u predjele u kojima su uobičajene endemske gljivične infekcije kao što su histoplasmoza, kokcidioidomikoza ili blastomikoza.
- Recite svom liječniku ako ste ranije bolovali od infekcija koje su se ponavljale, ili drugih stanja koja povisuju rizik od infekcije, recite to svom liječniku.

Virus hepatitisa B

- Recite svom liječniku ako ste nositelj virusa hepatitisa B (HBV), ako imate aktivnu HBV infekciju ili mislite da biste se mogli zaraziti HBV-om. Liječnik će provjeriti imate li HBV. Adalimumab može u nositelja virusa reaktivirati HBV infekciju. U nekim rijetkim slučajevima, osobito ako uzimate druge lijekove koji potiskuju imunološki sustav, reaktivacija HBV infekcije može biti opasna po život.

Dob iznad 65 godina

- Ako ste stariji od 65 godina, možete biti podložniji infekcijama za vrijeme primjene lijeka Kromeja. I Vi i Vaš liječnik morate obratiti posebnu pažnju na znakove infekcije dok se liječite lijekom Kromeja. Važno je da liječnika obavijestite ako razvijete simptome infekcije, kao što su vrućica, rane, osjećaj umora i problemi sa zubima.

Kirurški ili stomatološki zahvati

- Ako se spremate podvrgnuti kakvom kirurškom ili stomatološkom zahvatu, recite svom liječniku da primjenjujete lijek Kromeja. Liječnik može preporučiti privremeni prekid terapije lijekom Kromeja.

Demijelinizirajuća bolest

- Ako bolujete ili obolite od demijelinizirajuće bolesti (bolest koja zahvaća izolirajući sloj oko živaca, poput multiple skleroze), odluku o tome smijete li početi ili nastaviti primati lijek Kromeja donijet će Vaš liječnik. Odmah recite svom liječniku ako se pojave simptomi kao što su promjene vida, slabost u rukama ili nogama ili utrnulost ili trnci u bilo kojem dijelu tijela.

Cjepivo

- Određena cjepiva sadrže žive ali oslabljene oblike bakterija ili virusa koji uzrokuju bolest pa se ne smiju primiti za vrijeme liječenja lijekom Kromeja jer mogu uzrokovati infekcije. Posavjetujte se sa svojim liječnikom prije nego primite bilo kakvo cjepivo. Ako je moguće, preporučuje se da djeca prime sva predviđena cjepiva za njihovu dob prije započinjanja terapije lijekom Kromeja. Ako ste lijek Kromeja uzeli tijekom trudnoće, Vaše dijete može biti pod povećanim rizikom od dobivanja infekcije i do pet mjeseci nakon što ste primili posljednju dozu u trudnoći. Važno je da liječnika svoga djeteta i druge zdravstvene radnike obavijestite o tome da ste u trudnoći uzimali lijek Kromeja kako bi oni mogli odlučiti kada Vaše dijete treba primiti cjepivo.

Zatajenje srca

- Ako ste bolovali ili bolujete od ozbiljne srčane bolesti, važno je da to kažete svome liječniku. Bolujete li od blagog zatajenja srca, a liječite se lijekom Kromeja, liječnik mora pomno nadzirati status zatajenja srca. Jave li se novi simptomi zatajenja srca ili pogoršaju postojeći (npr. nedostatak zraka ili oticanje stopala), morate se odmah obratiti svome liječniku.

Vrućica, modrice, krvarenje ili blijed izgled

- U nekih bolesnika postoji mogućnost da tijelo ne uspije proizvesti dovoljne količine krvnih stanica koje pomažu u borbi protiv infekcija ili zaustavljanju krvarenja. Ako dobijete vrućicu koja ne prolazi, ako jako lako dobivate modrice ili krvarite ili izgledate jako blijedo, odmah nazovite liječnika. Možda će odlučiti prekinuti terapiju.

Rak

- Vrlo se rijetko javljaju određene vrste tumora u djece i odraslih liječenih lijekom Kromeja ili nekim drugim TNF α blokatorom. U bolesnika koji već dulje vrijeme boluju od ozbiljnog reumatoidnog artritisa, rizik obolijevanja od limfoma i leukemije (vrste raka koje zahvaćaju krvne stanice i koštanu srž) može biti veći od prosječnoga. Rizik obolijevanja od limfoma, leukemije ili drugih tumora može se povećati ako primjenjujete lijek Kromeja. U rijetkim je slučajevima u bolesnika koji su uzimali adalimumab uočen specifičan i težak oblik limfoma. Neki od tih bolesnika su također uzimali i lijekove azatioprin ili merkaptopurin. Obavijestite liječnika ako istodobno uz lijek Kromeja uzimate azatioprin ili merkaptopurin.
- Uz to su u bolesnika koji primjenjuju adalimumab zamijećene i neke vrste nemelanomskih tumora kože. Ako se za vrijeme liječenja ili nakon njega na koži jave nova područja oštećene kože ili ako se postojeći znakovi ili područja oštećenja promijene, javite se svom liječniku.
- U bolesnika koji boluju od specifične plućne bolesti koja se naziva kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) i primali su neke druge TNF α blokatore, zabilježeni su i drugačiji oblici tumora osim limfoma. Ako bolujete od KOPB-a ili puno pušite, provjerite kod liječnika je li terapija blokatorom TNF α primjerena za Vas.

- U rijetkim slučajevima liječenje lijekom Kromeja može dovesti do pojave sindroma sličnog lupusu. Obratite se liječniku ako primijetite simptome kao što su dugotrajan osip nepoznatog uzroka, vrućica, bol u zglobovima ili umor.

Djeca i adolescenti

- Cijepljenje: ako je moguće, preporučuje se da djeca obave sva cijepljenja prema važećim smjernicama prije započinjanja terapije lijekom Kromeja.
- Ne primjenjujte lijek Kromeja djeci s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom mlađoj od 2 godine.
- Nemojte koristiti napunjenu štrcaljku od 40 mg ili napunjenu brizgalicu od 40 mg ako se preporučuju doze drukčije od 40 mg.

Drugi lijekovi i Kromeja

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Kromeja se može primjenjivati istodobno s metotreksatom ili nekim antireumalnicima koji mijenjaju tijek bolesti (sulfasalazinom, hidrosiklorokinom, leflunomidom i injekcijskim pripravcima zlata), kortikosteroidima ili lijekovima za ublažavanje boli, uključujući i nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL).

Kromeja se ne smije primjenjivati s drugim lijekovima koji sadrže djelatne tvari anakinru ili abatacept zbog povećanog rizika od ozbiljne infekcije. Kombinacija adalimumaba, kao i drugih TNF-antagonista i anakinre ili abatacepta se ne preporučuje zbog mogućeg povećanja rizika od infekcija, uključujući ozbiljne infekcije i druge moguće farmakološke interakcije. Ako imate kakvih pitanja, upitajte svog liječnika.

Trudnoća i dojenje

Ako mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije primjene ovog lijeka.

Preporučuje se da za vrijeme korištenja lijeka Kromeja ne ostanete trudni, a odgovarajuću kontracepciju morate koristiti još barem 5 mjeseci nakon posljednje injekcije lijeka Kromeja. Ako zatrudnite, morate posjetiti svog liječnika.

Kromeja se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to neophodno.

U ispitivanju provedenom u trudnica nije utvrđen povećan rizik od urođenih mana kada su majke primale adalimumab tijekom trudnoće u odnosu na majke s istom bolešću koje nisu primale adalimumab.

Kromeja se može primjenjivati tijekom dojenja.

Ako primete lijek Kromeja tijekom trudnoće, Vaše dijete može imati povećan rizik od dobivanja infekcije.

Važno je da prije bilo kakvog cijepljenja djeteta obavijestite liječnika svog djeteta i druge zdravstvene radnike o tome da ste u trudnoći primali lijek Kromeja (za više informacija vidjeti dio o cjepivima).

Upravljanje vozilima i strojevima

Kromeya može imati manji utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima, biciklom i strojevima. Nakon uzimanja lijeka Kromeya može se javiti osjećaj da se prostorija vrti (vrtoglavica) te smetnje vida.

Kromeya sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 0,8 ml, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati lijek Kromeya

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Kromeya se ubrizgava pod kožu (supkutana primjena). Bolesnici koji trebaju dozu nižu od 40 mg moraju koristiti lijek Kromeya od 40 mg u bočici.

Preporučene doze lijeka Kromeya za svaku od odobrenih uporaba su prikazane u sljedećoj tablici:

Reumatoidni artritis, psorijatični artritis, ankilozantni spondilitis ili aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza AS-a		
Dob ili tjelesna težina	Koja količina i koliko često uzeti?	Bilješke
Odrasli	40 mg svaki drugi tjedan	Kod reumatoidnog artritisa, primjena metotreksata se nastavlja za vrijeme uzimanja lijeka Kromeya. Ako Vaš liječnik procijeni da je metotreksat neprikladan, Kromeya se može davati samostalno. Ako imate reumatoidni artritis i ne dobivate metotreksat zajedno s lijekom Kromeya, Vaš liječnik može odlučiti davati 40 mg lijeka Kromeya svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis		
Dob ili tjelesna težina	Koja količina i koliko često uzeti?	Bilješke
Djeca, adolescenti i odrasli u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine 30 kg ili više	40 mg svaki drugi tjedan	Nije primjenjivo
Djeca i adolescenti u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine od 10 kg do manje od 30 kg	20 mg svaki drugi tjedan	Nije primjenjivo

Artritis povezan s entezitisom		
Dob ili tjelesna težina	Koja količina i koliko često uzeti?	Bilješke
Djeca, adolescenti i odrasli u dobi od 6 i više godina, tjelesne	40 mg svaki drugi tjedan	Nije primjenjivo

težine 30 kg ili više		
Djeca i adolescenti u dobi od 6 i više godina, tjelesne težine od 15 kg do manje od 30 kg	20 mg svaki drugi tjedan	Nije primjenjivo

Plak psorijaza		
Dob ili tjelesna težina	Koja količina i koliko često uzeti?	Bilješke
Odrasli	Početna doza od 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), nakon čega slijedi 40 mg svaki drugi tjedan počevši tjedan dana nakon početne doze. Lijek Kromeja morate nastaviti primjenjivati onoliko dugo koliko Vam je propisao Vaš liječnik.	Ako ova doza ne djeluje dovoljno dobro, Vaš liječnik Vam može povećati doziranje na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.
Djeca i adolescenti u dobi od 4 do 17 godina, tjelesne težine 30 kg ili više	Početna doza od 40 mg, a zatim 40 mg nakon tjedan dana. Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan.	Nije primjenjivo
Djeca i adolescenti u dobi od 4 do 17 godina, tjelesne težine od 15 kg do manje od 30 kg	Početna doza od 20 mg, a zatim 20 mg nakon tjedan dana. Nakon toga, uobičajena doza je 20 mg svaki drugi tjedan.	Nije primjenjivo

Crohnova bolest		
Dob ili tjelesna težina	Koja količina i koliko često uzeti?	Bilješke
Djeca, adolescenti i odrasli u dobi od 6 i više godina, tjelesne težine 40 kg ili više	<p>Početna doza 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), nakon čega poslije dva tjedna slijedi doza od 40 mg.</p> <p>Ako je potreban brži odgovor na liječenje, liječnik Vam može propisati početnu dozu od 160 mg (u obliku četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili dvije injekcije od 40 mg na dan u dva uzastopna dana) i zatim 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu) nakon dva tjedna.</p> <p>Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan.</p>	Ako ova doza ne djeluje dovoljno dobro, Vaš liječnik Vam može povećati doziranje na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.
Djeca i adolescenti u dobi od 6 do 17 godina, tjelesne težine manje od 40 kg	<p>Početna doza 40 mg, nakon čega poslije dva tjedna slijedi doza od 20 mg.</p> <p>Ako je potreban brži odgovor na liječenje, liječnik može propisati početnu dozu od 80 mg (u</p>	Ako ova doza ne djeluje dovoljno dobro, liječnik Vam može povećati doziranje na 20 mg svaki tjedan..

	<p>obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu) i zatim 40 mg nakon dva tjedna.</p> <p>Nakon toga, uobičajena doza je 20 mg svaki drugi tjedan.</p>	
--	---	--

Ulcerozni kolitis		
Dob ili tjelesna težina	Koja količina i koliko često uzeti?	Bilješke
Odrasli	<p>Početna doza 160 mg (u obliku četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili dvije injekcije od 40 mg na dan tijekom dva uzastopna dana), nakon čega poslije dva tjedna slijedi doza od 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu).</p> <p>Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan.</p>	Ako ova doza ne djeluje dovoljno dobro, liječnik može povećati doziranje na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Nezarazni uveitis		
Dob ili tjelesna težina	Koja količina i koliko često uzeti?	Bilješke
Odrasli	<p>Početna doza od 80 mg (u obliku dvije injekcije u jednom danu), nakon čega slijedi doza od 40 mg svaki drugi tjedan, počevši tjedan dana nakon početne doze.</p> <p>Nastavite injicirati lijek Kromeya onoliko dugo koliko Vam kaže liječnik.</p>	Kod nezaraznog uveitisa se uz lijek Kromeya mogu nastaviti primjenjivati kortikosteroidi ili drugi lijekovi koji utječu na imunološki sustav. Kromeya se može primjenjivati i sam.
Djeca i adolescenti u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine manje od 30 kg	20 mg svaki drugi tjedan	Liječnik može propisati i početnu dozu od 40 mg, koja se može primijeniti tjedan dana prije početka primjene uobičajene doze. Preporučuje se da se Kromeya primjenjuje u kombinaciji s metotreksatom.
Djeca i adolescenti u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine 30 kg ili više	40 mg svaki drugi tjedan	Liječnik može propisati i početnu dozu od 80 mg, koja se može primijeniti tjedan dana prije početka primjene uobičajene doze. Preporučuje se da se Kromeya primjenjuje u kombinaciji s metotreksatom.

Način i put primjene

Kromeya se primjenjuje potkožnom injekcijom (supkutana injekcija).

Detaljne informacije o injektiranju lijeka Kromeja su dane u dijelu 7 „Upute za uporabu“.

Ako primijenite više lijeka Kromeja nego što ste trebali

Ako slučajno primijenite lijek Kromeja češće nego ste trebali, nazovite liječnika ili ljekarnika i objasnite im da ste uzeli veću količinu. Vanjsko pakiranje lijeka uvijek ponesite sa sobom, čak i ako je prazno.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Kromeja

Zaboravite li primijeniti injekciju, dozu lijeka Kromeja morate primijeniti čim se sjetite. Nakon toga, sljedeću dozu primijenite onog dana kada je i predviđena prvotnim rasporedom, kao da propusta nije bilo.

Ako prestanete uzimati lijek Kromeja

Odluku o prekidu primjene lijeka Kromeja potrebno je raspraviti sa svojim liječnikom. Simptomi se mogu vratiti nakon prestanka primjene.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Većina nuspojava su blage do umjerene. No, neke mogu biti ozbiljne i zahtijevati liječenje. Nuspojave se mogu javiti još 4 mjeseca ili dulje nakon ubrizgavanja zadnje doze lijeka Kromeja.

Primijetite li bilo koji od dolje navedenih znakova alergijske reakcije ili zatajenja srca, **hitno potražite medicinsku pomoć:**

- težak osip, koprivnjaču,
- otečeno lice, šake ili stopala,
- otežano disanje i gutanje,
- nedostatak zraka u naporu i nakon lijeganja, oticanje stopala.

Primijetite li išta od dolje navedenog, **obavijestite svog liječnika što je prije moguće:**

- znakove ili simptome infekcije kao što su vrućica, mučnina, rane, problemi sa zubima, pečenje pri mokrenju, osjećaj slabosti ili umora ili kašalj,
- simptome ili probleme sa živcima kao što su trnci, utrnulost, dvoslike ili slabost u rukama ili nogama,
- znakove raka kože kao što su kvržica ili otvorena rana koja ne cijeli,
- znakove i simptome koji upućuju na poremećaje u krvi poput uporne vrućice, stvaranja modrica, krvarenja, bljedila.

Sljedeće nuspojave uočene su pri primjeni adalimumaba:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- reakcije na mjestu ubrizgavanja (uključujući bol, oticanje, crvenilo ili svrbež),
- infekcije dišnog sustava (uključujući prehladu, curenje nosa, infekciju sinusa, upalu pluća),
- glavobolja,
- bol u trbuhu,
- mučnina i povraćanje,
- osip,
- bol u mišićima.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- ozbiljne infekcije (uključujući trovanje krvi i gripu),
- crijevne infekcije (uključujući gastroenteritis),
- kožne infekcije (uključujući celulitis i herpes zoster),
- infekcije uha,
- infekcije usta (uključujući infekcije zuba i herpes),
- infekcije reproduktivnih organa,
- infekcije mokraćnih putova,
- gljivične infekcije,
- infekcije zglobova,
- benigni tumori,
- rak kože,
- alergijske reakcije (uključujući sezonsku alergiju),
- dehidracija,
- promjene raspoloženja (uključujući depresiju),
- tjeskoba,
- otežano spavanje,
- poremećaj osjeta kao što su trnci, bockanje ili utrnulost,
- migrena,
- simptome kompresije korijena živca (uključujući bolove u donjem dijelu leđa i nozi),
- smetnje vida,
- upala oka,
- upala očnog kapka i oticanje oka,
- vrtoglavica (osjećaj da se prostorija vrti),
- osjećaj brzog kucanja srca,
- visok krvni tlak,
- navale crvenila,
- hematomi (tvrdo oteknuće sa zgrušanom krvi),
- kašalj,
- astma,
- nedostatak zraka,
- krvarenje u želucu i crijevima,
- dispepsija (probavne smetnje, nadutost, žgaravica),
- bolest vraćanja kiselog sadržaja iz želuca,
- *sicca* (suhi) sindrom (uključujući suhoću očiju i suhoću usta),
- svrbež,
- osip praćen svrbežom,
- stvaranje modrica,
- upala kože (primjerice ekcem),
- lomljenje noktiju,
- povećano znojenje,
- gubitak kose,
- nova pojava ili pogoršanje psorijaze,
- grčevi u mišićima,
- krv u mokraći,
- problemi s bubrezima,
- bol u prsnom košu,
- edem (nakupljanje tekućine u tijelu koje uzrokuje oticanje zahvaćenog tkiva),
- vrućica,
- smanjen broj trombocita, što povećava rizik od krvarenja i stvaranja modrica,
- poremećaj cijeljenja.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- neuobičajene infekcije (uključujući tuberkulozu i druge infekcije) do kojih dolazi kod slabljenja obrambenog sustava organizma,
- infekcije živčanog sustava (uključujući virusni meningitis),
- infekcije oka,
- bakterijske infekcije,
- divertikulitis (upala i infekcija debelog crijeva),
- rak, uključujući rak koji zahvaća limfni sustav (limfom) i melanom (oblik raka kože),
- imunološki poremećaji koji mogu zahvatiti pluća, kožu i limfne čvorove (najčešće kao stanje koje se zove sarkoidoza),
- vaskulitis (upala krvnih žila),
- nevoljno drhtanje,
- neuropatija (oštećenje živaca),
- moždani udar,
- dvoslike,
- gubitak sluha, zujanje,
- osjećaj da srce kuca nepravilno, primjerice, preskakanje otkucaja,
- problemi sa srcem koji mogu uzrokovati nedostatak zraka ili oticanje zglobova,
- srčani udar,
- stvaranje komore u stijenci velike arterije, upala vena i stvaranje ugruška, zatvaranje krvnih žila,
- bolest pluća koja uzrokuje nedostatak zraka (uključujući upalu),
- plućna embolija (blokada u plućnoj arteriji),
- pleuralna efuzija (abnormalno nakupljanje tekućine u pleuralnom prostoru),
- upala gušterače, koja uzrokuje jaku bol u trbuhu i leđima,
- otežano gutanje,
- edem (oticanje) lica,
- upala žučnog mjehura, žučni kamenci,
- masna jetra (nakupljanje masnoće u stanicama jetre),
- noćno znojenje,
- ožiljci,
- raspadanje mišića,
- sistemski eritemski lupus (i imunološki poremećaj koji uključuje upalu kože, srca, pluća, zglobova i drugih organa),
- isprekidan san,
- impotencija,
- upale.

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- leukemija (rak koji zahvaća krv i koštanu srž),
- teška alergijska reakcija uz šok,
- multipla skleroza,
- poremećaji živaca (kao upala očnog živca i Guillain-Barréov sindrom, stanje koje može uzrokovati slabost mišića, abnormalne osjete, trnce u rukama i gornjem dijelu tijela),
- zastoje rada srca,
- plućna fibroza (ožiljci na plućima),
- perforacija crijeva (rupa u stijenci crijeva),
- hepatitis (upala jetre),
- reaktivacija hepatitisa B infekcije,
- autoimuni hepatitis (upala jetre uzrokovana vlastitim tjelesnim imunološkim sustavom),
- kožni vaskulitis (upala krvnih žila u koži),
- Stevens-Johnsonov sindrom (po život opasna reakcija sa simptomima nalik gripi i osip s mjehurićima),

- edem (oteklina) lica povezana s alergijskim reakcijama,
- multiformni eritem (upalni kožni osip),
- sindrom sličan lupusu,
- angioedem (lokalizirano oticanje kože),
- lichenoidne kožne reakcije (crvenkasto-ljubičasti kožni osip koji svrbi).

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- hepatosplenični T-stanični limfom (rijetki rak krvi često sa smrtnim ishodom),
- karcinom Merkelovih stanica (vrsta raka kože),
- zatajenje jetre,
- pogoršanje stanja koje se naziva dermatomiozitis (zapaženo kao kožni osip praćen s mišićnom slabošću).

Neke nuspojave zabilježene uz adalimumab mogu biti bez simptoma te se mogu otkriti samo krvnim pretragama, a uključuju sljedeće:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- niska razina leukocita (bijelih krvnih stanica),
- niska razina eritrocita (crvenih krvnih stanica),
- povišena razina lipida u krvi,
- povišena razina jetrenih enzima.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- visoka razina leukocita (bijelih krvnih stanica),
- niska razina trombocita u krvi,
- povećana razina mokraćne kiseline u krvi,
- razina natrija u krvi izvan normalnih vrijednosti,
- niska razina kalcija u krvi,
- niska razina fosfata u krvi,
- visoke razine šećera u krvi,
- visoka razina laktat dehidrogenaze u krvi,
- pojava autoprotutijela u krvi,
- niska razina kalija u krvi.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- povišena razina bilirubina (vidljivo u nalazima krvne pretrage kojom se provjerava rad jetre).

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- niska razina bijelih krvnih stanica, crvenih krvnih stanica i krvnih pločica.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Kromeja

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici/kutiji iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Alternativne mjere čuvanja:

Ako je potrebno (primjerice, ako putujete), jedna Kromeja napunjena štrcaljka može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) najviše do 14 dana – pazite da je zaštitite od svjetlosti. Nakon što ste je izvadili iz hladnjaka i čuvali na sobnoj temperaturi, Vašu napunjenu štrcaljku **morate iskoristiti u roku od 14 dana ili je baciti**, čak i ako ste ju kasnije vratili u hladnjak.

Zabilježite datum kada ste štrcaljku prvi put izvadili iz hladnjaka i datum nakon kojega je morate baciti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Kromeja sadrži

- Djelatna tvar je adalimumab. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 40 mg adalimumaba u 0,8 ml otopine.
- Drugi sastojci su: natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, manitol, natrijev klorid, citratna kiselina hidrat, natrijev ciurat, polisorbit 80, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

Kako Kromeja izgleda i sadržaj pakiranja

Kromeja 40 mg otopina za injekciju (injekcija) u napunjenoj štrcaljki dolazi kao sterilna bistra, bezbojna otopina s 40 mg adalimumaba u 0,8 ml otopine.

Kromeja napunjena štrcaljka dolazi kao staklena štrcaljka sa štitnikom za iglu i hvatištem za prste. Jedno pakiranje sadrži 2 ili 6 napunjenih štrcaljki i 2 ili 6 jastučića natopljenih alkoholom.

Kromeja je dostupna u obliku bočice, napunjene štrcaljke i/ili napunjene brizgalice.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
Austrija

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italija

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Upute za uporabu

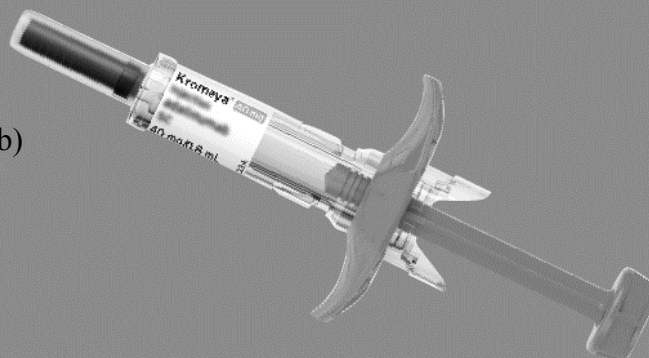
Budite sigurni da ste pročitali i razumjeli te da slijedite ove Upute za uporabu prije nego primijenite lijek Kromeja. Prije nego što primijenite ovaj lijek prvi puta, Vaš zdravstveni radnik Vam mora pokazati kako se Kromeja ispravno priprema i primjenjuje koristeći napunjenu štrcaljku. Ako imate bilo kakva pitanja, razgovarajte s Vašim zdravstvenim radnikom.

Lijek koji više nije odobren

7. Upute za uporabu

Kromeya[®]

Napunjena štrcaljka (adalimumab)
za potkožnu primjenu, za
jednokratnu primjenu
40mg



Napomena: slike su samo za ilustraciju

Pažljivo pročitajte cijele upute prije upotrebe Kromeya napunjene štrcaljke.

Važne informacije

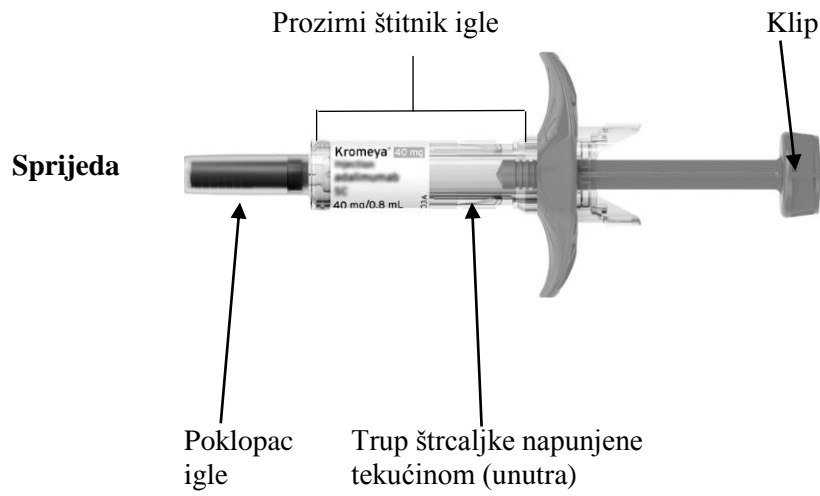
- Primjenjujte Kromeya napunjenu štrcaljku samo ako vas je zdravstveni radnik osposobio za pravilnu primjenu napunjene štrcaljke.
- Kromeya je napunjena štrcaljka namijenjena samo za jednokratnu upotrebu.
- Kromeya napunjena štrcaljka ima proziran štitnik igle koji pokriva iglu nakon dovršenog injiciranja.
- Djeca mlađa od 12 godina ne smiju si sama davati injekcije, već im injekciju treba primijeniti za to osposobljena odrasla osoba.
- Čuvajte Kromeya napunjenu štrcaljku i spremnik za odlaganje oštih predmeta izvan dohvata i pogleda djece.
- **Nemojte** tresti štrcaljku. Tresenje može oštetiti napunjenu štrcaljku i lijek.
- **Nemojte** primjenjivati Kromeya napunjenu štrcaljku ako je tekućina zamućena ili je boja promijenjena ili ako sadrži čestice ili pahuljice. Tekućina treba biti bistra i bezbojna.
- **Nemojte** pokušavati aktivirati prozirni štitnik igle prije injiciranja.
- **Nemojte** stavljati prste u otvor prozirnog štitnika za iglu.
- **Nemojte** primjenjivati Kromeya napunjenu štrcaljku koja je bila zamrznuta ili ostavljena na izravnoj sunčevoj svjetlosti.
- **Nemojte** primjenjivati Kromeya napunjenu štrcaljku ako vam je ispala ili je zdrobljena jer napunjena štrcaljka može biti razbijena čak i ako ne vidite oštećeno mjesto. Umjesto toga primijenite novu napunjenu štrcaljku.

Informacije o čuvanju

- Čuvajte napunjenu štrcaljku u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetla.
- Čuvajte napunjenu štrcaljku u hladnjaku na temperaturi između 2°C i 8°C.
- Ako je potrebno, primjerice dok ste na putu, jedna napunjena štrcaljka može se čuvati na sobnoj temperaturi do 14 dana.

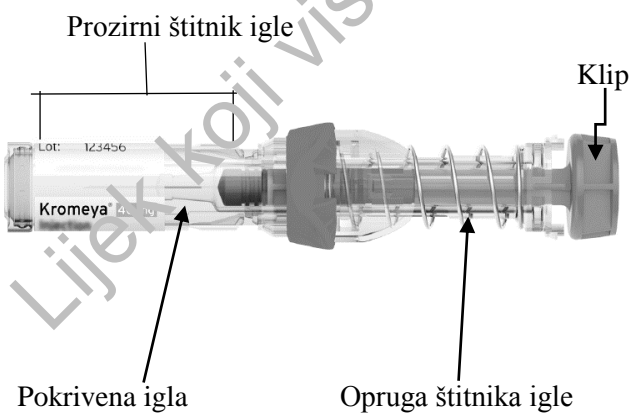
Upoznajte Kromeja napunjenu štrcaljku

Prije uporabe



Straga

Poslije uporabe



1. korak

Pripremite se za injekciju

Svaka kutija Kromeja napunjenih štrcaljki sadrži dvije ili šest štrcaljki.

1.1 Pripremite čistu ravnu površinu, poput stola ili radne ploče, na dobro osvijetljenu području.

1.2 Također će vam biti potrebni (slika A):

- jastučić natopljen alkoholom (priložen u kutiji)
- jastučić od vate ili gaza i
- spremnik za oštre predmete.

Otvorite spremnik za oštre predmete tako da bude spreman za upotrebu.

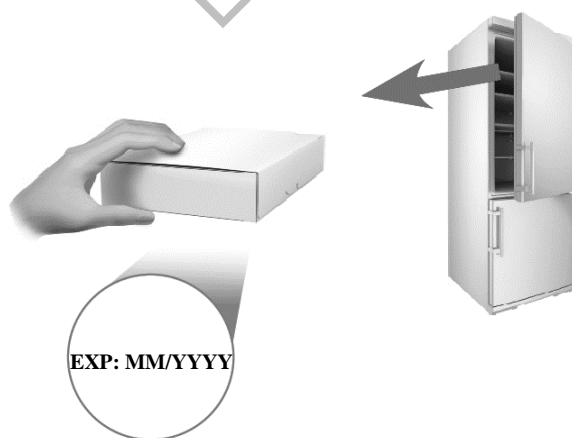


Slika A

1.3 Izvadite kutiju iz hladnjaka (slika B)

1.4 Provjerite rok valjanosti na bočnoj strani kutije (slika B).

Upozorenje: Nemojte mijenjivati nakon isteka roka valjanosti.



Slika B

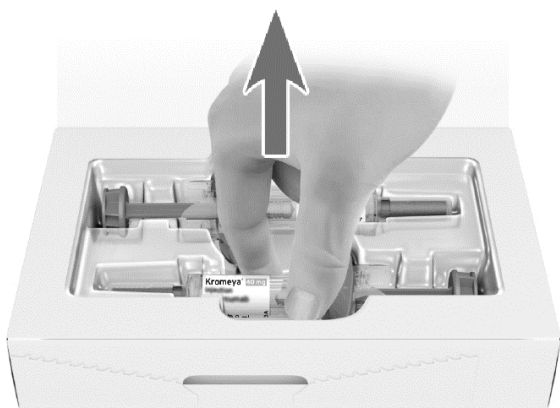
1.5 Opresz: Nemojte podizati štrcaljku držeći je za klip ili poklopac igle.

Time možete oštetiti štrcaljku ili aktivirati prozirni štitnik igle.

Izvadite štrcaljku iz originalne kutije:

- stavite dva prsta na sredinu prozirnog štitnika igle
- podižući štrcaljku ravno prema gore izvadite je van iz pakiranja (slika C).

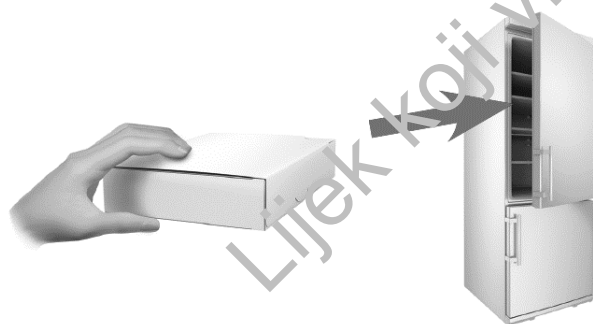
Stavite štrcaljku na čistu ravnu površinu.



Slika C

1.6 Drugu (preostale) štrcaljku(e), koja(e) je (su) preostala(e) u kutiji, vratite u hladnjak zajedno s njezinom (njihovom) originalnom kutijom (slika D).

Pogledajte *Informacije o čuvanju* za upute o čuvanju neupotrijebljene(ih) štrcaljke(i).



Slika D

1.7 Ostavite štrcaljku 30 minuta na sobnoj temperaturi da bi se lijek zagrijao.

Injiciranje hladnog lijeka može biti bolno (slika E).



Slika E

Upozorenje: Nemojte zagrijavati štrcaljku ni na koji drugi način, kao npr. u mikrovalnoj pećnici, u vrućoj vodi ili na izravnoj sunčevoj svjetlosti.

Upozorenje: Nemojte skidati poklopac igle dok čekate da se štrcaljka zagrije na sobnu temperaturu.

2. korak Operite ruke

2.1 Dobro operite ruke sapunom i vodom (slika F) i osušite ih.
Upozorenje: Rukavice ne zamjenjuju potrebu pranja ruku.

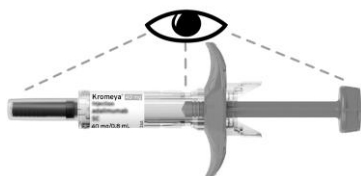


Slika F

3. korak Provjerite štrcaljku

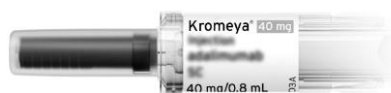
3.1 Provjerite štrcaljku kako biste bili sigurni u sljedeće:

- štrcaljka, prozirni štitič igle i poklopac igle nisu napukli ili oštećeni (slika G).



Slika G

- poklopac igle je čvrsto spojen (slika H).



Slika H

- opruga štitnika igle nije ispružena (slika I).



Slika I

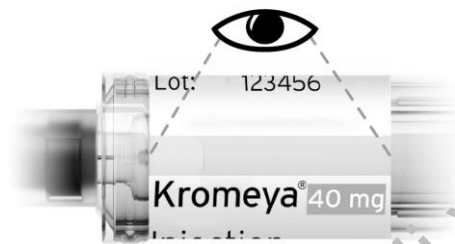
Upozorenje: Nemojte upotrebljavati štrcaljku ako postoje znakovi oštećenja.

U slučaju oštećenja, bacite štrcaljku u spremnik za oštre predmete i javite se svom liječniku ili ljekarniku

3.2 Provjerite tekućinu kako biste bili sigurni u sljedeće:

- tekućina je bistra, bezbojna i ne sadrži čestice (slika J).

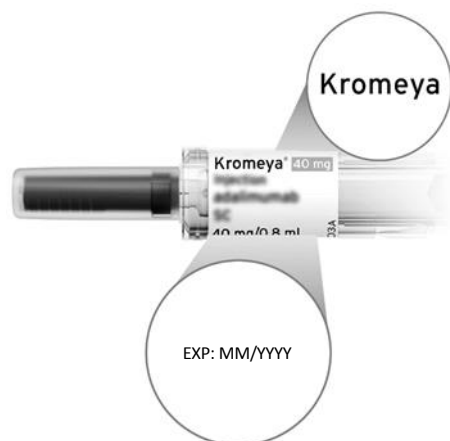
Upozorenje: Nemojte upotrebljavati štrcaljku ako tekućina sadrži čestice ili je zamućena, obojena ili sadrži pahuljice.



Slika J

3.3 Provjerite da na naljepnici:

- ime na štrcaljki glasi Kromeya (slika K).
- nije istekao rok valjanosti na štrcaljki (slika K).



Slika K

Upozorenje: Nemojte upotrebljavati štrcaljku ako:

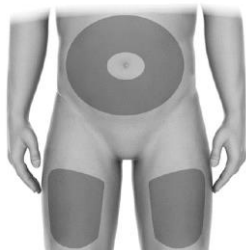
- ime na štrcaljki nije Kromeja.
- rok valjanosti na štrcaljki je istekao.

U tom slučaju bacite štrcaljku u spremnik za oštre predmete i javite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. korak Odaberite mjesto injiciranja

4.1 Odaberite mjesto injiciranja (slika L) na:

- prednjoj strani bedara.
- trbuhu (injicirajte barem 5 centimetara dalje od pupka).



Slika L

4.2 Svaki put odaberite drugo mjesto (barem 2,5 centimetra dalje od prethodnog mjesta injiciranja) kako biste smanjili crvenilo, nadraženošću i druge probleme s kožom.

Upozorenje: Nemojte injicirati u područje koje je bolno (na dodir), na kojem su prisutne modrice, koje je crveno, tvrdo ili na kojem su prisutni ožiljci ili strije.

Upozorenje: Ako imate psorijazu, ne injicirajte u lezije ili crvene, zadebljane, uzdignute ili ljuskaste mrlje.

5. korak Očistite mjesto injiciranja

5.1 Da biste očistili mjesto injiciranja, kožu prebrišite jastučićem natopljenim alkoholom (slika M).

Upozorenje: Nemojte puhati na ili dodirivati mjesto injiciranja nakon što ga očistite.



Slika M

6. korak Primijenite injekciju

6.1 Skinite poklopac s igle

- Uvijek držite štrcaljku za prozirni štitnik igle.
- Držite štrcaljku okrenutu prema gore i ravnim pokretom povucite poklopac igle (slika N).



Slika N

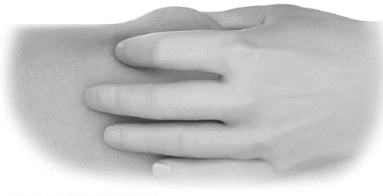
Možda ćete vidjeti kapljice tekućine na vrhu igle.

- Bacite poklopac igle.

Upozorenje: Nemojte dirati iglu.

6.2 Uхватite kožu u nabor

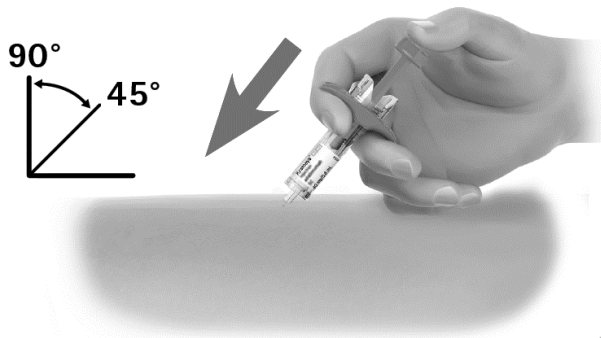
- Držite štrcaljku kao olovku.
- Drugom rukom nježno uhvatite kožu u nabor (bez stiskanja) da biste izbjegli injiciranje u mišić (slika O).



Slika O

6.3 Umetite iglu

- Brzim i kratkim pokretom pogurnite iglu do kraja u kožu pod kutom od 45° i 90° (slika P).



Slika P

- Nakon umetanja igle otpustite nabor kožu.

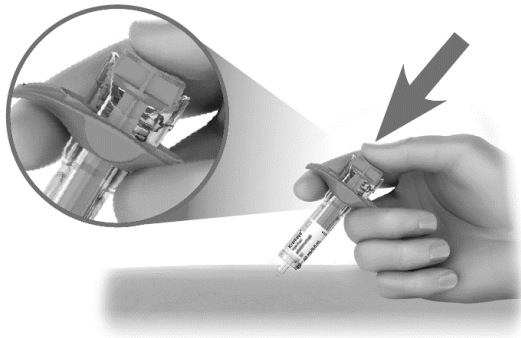
6.4 Injicirajte

- Palcem lagano pogurnite klip prema dolje sve do kraja (slika Q).



Slika Q

- Na kraju još jednom pogurnite klip da biste bili sigurni da je injicirana cijela doza (slika R).
- Čvrsto držite štrcaljku bez pomicanja pod istim kutom (slika R).

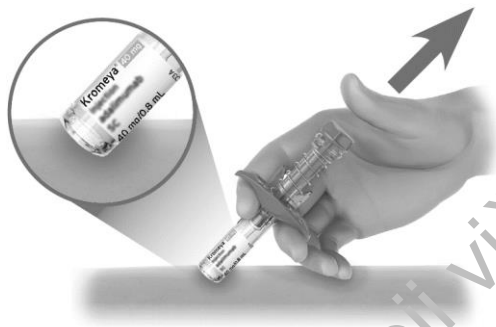


Slika R

Nemojte izvlačiti iglu iz kože kada klip dođe do kraja.

Polako otpustite pritisak palcem.

Tako će se igla pomaknuti prema gore u prozirni štitnik igle te će cijela biti pokrivena (slika S).



Slika S

Upozorenje: Nazovite svog liječnika ili ljekarnika ako:

- niste injicirali punu dozu ili
- prozirni štitnik igle se ne aktivira nakon injiciranja.

Upozorenje: Nemojte ponovno upotrebljavati štrcaljku za koju ste primijetili da je sadržaj samo djelomično injiciran.

Nemojte pokušavati vratiti poklopac na iglu jer može doći do ubodne ozljede iglom.

6.5 U slučaju krvi ili tekućine na mjestu injiciranja, nježno na kožu pritisnite kuglicu od vate ili gazu (slika T).



Figure T

7. korak

Bacite štrcaljku

7.1 Bacite iskorištenu štrcaljku u spremnik za odlaganje oštih predmeta odmah nakon upotrebe (slika U).



Slika U

Upozorenje: Držite spremnik za odlaganje oštih predmeta izvan dohvata djece.

Upozorenje: Nemojte bacati štrcaljku u kućni otpad. Ako nemate spremnik za odlaganje oštih predmeta, možete koristiti kućni spremnik koji je:

- izrađen od izdržljive plastike;
- može se zatvoriti poklopcem koji čvrsto prijanja i otporan je na ubode te će spriječiti ispadanje oštih predmeta,
- uspravan i stabilan tijekom upotrebe,
- otporan na curenje i
- pravilno obilježen da bi upozorio na opasan otpad u spremniku.

7.2 Kada je spremnik za odlaganje oštih predmeta gotovo pun, trebate slijediti lokalne smjernice za pravilan način odlaganja spremnika oštih predmeta.

Nemojte reciklirati spremnik za odlaganje oštih predmeta.

8. korak

Zabilježite Vašu injekciju

8.1 Da biste lakše zapamtili kada i gdje trebate dati sljedeću injekciju, trebate bilježiti datume i mjesta na koja ste primijenili injekciju (slika V).



Slika V

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Kromeya 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici adalimumab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Liječnik će Vam također dati Karticu s podsjetnikom za bolesnika koja sadrži važne podatke o sigurnosti s kojima morate biti upoznati prije i za vrijeme liječenja lijekom Kromeya. Karticu s podsjetnikom za bolesnika držite kod sebe za vrijeme liječenja i 4 mjeseca nakon Vaše posljednje injekcije lijeka Kromeya (ili posljednje injekcije Vašeg djeteta).
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi (pogledajte dio 4).

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Kromeya i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Kromeya
3. Kako primjenjivati lijek Kromeya
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Kromeya
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Upute za uporabu

1. Što je Kromeya i za što se koristi

Kromeya sadrži djelatnu tvar adalimumab, lijek koji djeluje na imunološki (obrambeni) sustav Vašeg tijela.

Kromeya je namijenjena liječenju sljedećih upalnih bolesti:

- reumatoidnog artritisa
- poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa
- artritisa povezanog s entezitisom
- ankilozantnog spondilitisa
- aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa
- psorijatičnog artritisa
- psorijaze
- gnojnog hidradenitisa
- Crohnove bolesti
- ulceroznog kolitisa
- nezaraznog uveitisa

Djelatna tvar u lijeku Kromeya, adalimumab, je monoklonsko protutijelo. Monoklonska protutijela su proteini koji se vezuju za specifičnu ciljnu tvar u tijelu.

Ciljna tvar za koju se vezuje adalimumab je protein pod nazivom faktor tumorske nekroze (TNF α), čije su razine kod gore navedenih upalnih bolesti povišene. Vezivanjem za TNF α , Kromeja inhibira njegovo djelovanje i smanjuje upalu kod tih bolesti.

Reumatoidni artritis

Reumatoidni artritis je upalna bolest zglobova.

Kromeja je namijenjena liječenju reumatoidnog artritisa u odraslih. Bolujete li od umjereno do teško aktivnog reumatoidnog artritisa, moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti, kao što je metotreksat. Ukoliko ti drugi lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, u svrhu liječenja Vašeg reumatoidnog artritisa bit će Vam propisan lijek Kromeja.

U svrhu liječenja teškog, aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa, Kromeja se može primijeniti i bez prethodnog liječenja metotreksatom.

Kromeja može usporiti oštećenja hrskavičnih i koštanih zglobnih struktura uzrokovana bolešću i poboljšati fizičku funkciju.

Kromeja se obično primjenjuje u kombinaciji s metotreksatom. Smatra li Vaš liječnik da liječenje metotreksatom nije prikladno, Kromeja se može primijeniti sama.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis i artritis povezan s entezitisom

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis i artritis povezan s entezitisom upalne su bolesti zglobova koje se uglavnom prvi puta javljaju u djetinjstvu.

Kromeja je namijenjena liječenju poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa u djece i adolescenata u dobi od 2 do 17 godina i artritisa povezanog s entezitisom u djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina. Moguće je da će bolesnicima prvo biti propisani drugi lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti, kao što je metotreksat. Ako ti drugi lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, bolesnicima će biti propisan lijek Kromeja u svrhu liječenja njihovog poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa ili artritisa povezanog s entezitisom.

Ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza AS-a

Ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza AS-a upalne su bolesti kralježnice.

Kromeja je namijenjena liječenju ovih stanja u odraslih. Ako bolujete od ankilozantnog spondilitisa ili aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza AS-a, prvo će Vam biti dani drugi lijekovi, no ukoliko ti drugi lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, bit će Vam propisan lijek Kromeja kako bi se smanjili simptomi i znakovi Vaše bolesti.

Psorijatični artritis

Psorijatični artritis je upalna bolest zglobova povezana sa psorijazom.

Kromeja je namijenjena liječenju psorijatičnog artritisa u odraslih. Kromeja može usporiti oštećenja hrskavičnih i koštanih zglobnih struktura uzrokovana bolešću i poboljšati fizičku funkciju.

Plak psorijaza u odraslih i djece

Plak psorijaza je upalna kožna bolest koja uzrokuje crvene, perutave, krastave mrlje na koži prekrivene srebrnastim ljuskicama. Plak psorijaza može zahvatiti i nokte, uzrokujući njihovo mrvljenje, zadebljanje i odizanje od ležišta nokta, što može biti bolno. Smatra se da psorijazu uzrokuje problem s imunološkim sustavom tijela, zbog kojega se povećava proizvodnja kožnih stanica.

Kromeya je namijenjena liječenju umjerene do teške plak psorijaze u odraslih. Kromeya se koristi i za liječenje teške plak psorijaze u djece i adolescenata u dobi od 4 do 17 godina u kojih lijekovi koji se nanose na kožu i terapije s UV svjetlom nisu djelovale jako dobro ili nisu prikladne.

Crohnova bolest u odraslih i djece

Crohnova bolest je upalna bolest crijeva.

Kromeya je namijenjena liječenju Crohnove bolesti u odraslih i djece u dobi od 6 do 17 godina. Ako bolujete od Crohnove bolesti, prvo će Vam biti propisani drugi lijekovi. Ako na njih ne reagirate dovoljno dobro, u svrhu smanjenja znakova i simptoma Crohnove bolesti bit će Vam propisan lijek Kromeya.

Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis je upalna bolest crijeva.

Kromeya je namijenjena liječenju ulceroznog kolitisa u odraslih. Ukoliko bolujete od ulceroznog kolitisa, prvo ćete dobiti druge lijekove. Ako ti drugi lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, bit će Vam propisan lijek Kromeya kako bi se smanjili simptomi i znakovi Vaše bolesti.

Nezarazni uveitis u odraslih i djece

Nezarazni uveitis je upalna bolest koja zahvaća određene dijelove oka.

Ta upala može dovesti do slabljenja vida i/ili pojave „letećih mušica“ u vidnom polju (crnih točkica ili tankih niti koje se kreću vidnim poljem). Kromeya djeluje tako da smanjuje tu upalu.

Kromeya je namijenjena liječenju:

- odraslih osoba s nezaraznim uveitisom kod kojega upala zahvaća stražnji dio oka
- djece u dobi od 2 i više godina s kroničnim nezaraznim uveitisom kod kojega upala zahvaća prednji dio oka

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Kromeya

Nemojte primjenjivati lijek Kromeya:

- ako ste alergični na adalimumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako bolujete od teške infekcije, uključujući tuberkulozu, sepsu (trovanje krvi) i druge oportunističke infekcije (neuobičajene infekcije povezane s oslabljenim imunološkim sustavom). Ako imate simptome infekcije, poput vrućice, rana, osjećaja umora, problema sa zubima, važno je da to kažete svom liječniku (vidjeti dio „Upozorenja i mjere opreza“).
- ako bolujete od umjerenog ili teškog zatajenja srca. Ako ste bolovali ili bolujete od ozbiljne srčane bolesti, važno je da to kažete liječniku (pogledajte dio „Upozorenja i mjere opreza“).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite lijek Kromeya.

Alergijske reakcije

- Imate li alergijske reakcije sa simptomima poput stezanja u prsima, "piskanja pri disanju", omaglice, oticanja ili osipa, prestanite ubrizgavati lijek Kromeja i odmah se javite liječniku, jer te reakcije u rijetkim slučajevima mogu biti opasne po život.

Infekcije

- Bolujete li od infekcije, uključujući dugotrajnu ili lokaliziranu infekciju (primjerice, ulceraciju na nozi), obratite se liječniku prije nego počnete primjenjivati lijek Kromeja. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku.
- Dok primete lijek Kromeja, možete biti podložniji infekcijama. Taj rizik može biti povećan ako Vam je smanjena funkcija pluća. Ove infekcije mogu biti ozbiljnije i uključuju tuberkulozu, infekcije uzrokovane virusima, gljivicama, parazitima ili bakterijama, ili drugim neuobičajenim infektivnim organizmima i sepsu (trovanje krvi). U rijetkim slučajevima te infekcije mogu biti opasne po život. Ako primijetite simptome poput vrućice, rana, osjećaja umora ili problema sa zubima, važno je da to kažete liječniku. Liječnik može preporučiti privremeni prekid terapije lijekom Kromeja.

Tuberkuloza (TBC)

- Budući da su u bolesnika liječenih adalimumabom prijavljeni slučajevi tuberkuloze, prije nego počnete s liječenjem lijekom Kromeja, liječnik će provjeriti imate li znakove i simptome tuberkuloze. To obuhvaća detaljnu medicinsku procjenu, uključujući uzimanje povijesti bolesti i provođenje testova za otkrivanje bolesti (na primjer rendgenika snimka pluća i tuberkulinski test). Provođenje i rezultati ovih pretraga moraju se zabilježiti na Vašoj Kartici s podsjetnikom za bolesnika. Važno je da liječniku kažete jeste li ikada bolovali od tuberkuloze, odnosno jeste li bili u bliskom doticaju s nekim tko je od nje bolovao. Tuberkuloza se može razviti tijekom liječenja čak i ako ste imali preventivnu terapiju za tuberkulozu. Jave li se za trajanja ili nakon liječenja simptomi tuberkuloze (uporan kašalj, gubitak tjelesne težine, bezvoljnost, blaga vrućica) ili neke druge infekcije, javite odmah svom liječniku.

Putovanja/ponavljajuće infekcije

- Recite svom liječniku ako ste boračili ili putovali u predjele u kojima su uobičajene endemske gljivične infekcije kao što su histoplasmoza, kokcidioidomikoza ili blastomikoza.
- Recite svom liječniku ako ste ranije bolovali od infekcija koje su se ponavljale, ili drugih stanja koja povisuju rizik od infekcije, recite to svom liječniku.

Virus hepatitisa B

- Recite svom liječniku ako ste nositelj virusa hepatitisa B (HBV), ako imate aktivnu HBV infekciju ili mislite da biste se mogli zaraziti HBV-om. Liječnik će provjeriti imate li HBV. Adalimumab može u nositelja virusa reaktivirati HBV infekciju. U nekim rijetkim slučajevima, osobito ako uzimate druge lijekove koji potiskuju imunološki sustav, reaktivacija HBV infekcije može biti opasna po život.

Dob iznad 65 godina

- Ako ste stariji od 65 godina, možete biti podložniji infekcijama za vrijeme primjene lijeka Kromeja. I Vi i Vaš liječnik morate obratiti posebnu pažnju na znakove infekcije dok se liječite lijekom Kromeja. Važno je da liječnika obavijestite ako razvijete simptome infekcije, kao što su vrućica, rane, osjećaj umora i problemi sa zubima.

Kirurški ili stomatološki zahvati

- Ako se spremate podvrgnuti kakvom kirurškom ili stomatološkom zahvatu, recite svom liječniku da primjenjujete lijek Kromeja. Liječnik može preporučiti privremeni prekid terapije lijekom Kromeja.

Demijelinizirajuća bolest

- Ako bolujete ili obolite od demijelinizirajuće bolesti (bolest koja zahvaća izolirajući sloj oko živaca, poput multiple skleroze), odluku o tome smijete li početi ili nastaviti primati lijek Kromeja donijet će Vaš liječnik. Odmah recite svom liječniku ako se pojave simptomi kao što su promjene vida, slabost u rukama ili nogama ili utrnulost ili trnci u bilo kojem dijelu tijela.

Cjepivo

- Određena cjepiva sadrže žive ali oslabljene oblike bakterija ili virusa koji uzrokuju bolest pa se ne smiju primiti za vrijeme liječenja lijekom Kromeja jer mogu uzrokovati infekcije. Posavjetujte se sa svojim liječnikom prije nego primite bilo kakvo cjepivo. Ako je moguće, preporučuje se da djeca prime sva predviđena cjepiva za njihovu dob prije započinjanja terapije lijekom Kromeja. Ako ste lijek Kromeja uzeli tijekom trudnoće, Vaše dijete može biti pod povećanim rizikom od dobivanja infekcije i do pet mjeseci nakon što ste primili posljednju dozu u trudnoći. Važno je da liječnika svoga djeteta i druge zdravstvene radnike obavijestite o tome da ste u trudnoći uzimali lijek Kromeja kako bi oni mogli odlučiti kada Vaše dijete treba primiti cjepivo.

Zatajenje srca

- Ako ste bolovali ili bolujete od ozbiljne srčane bolesti, važno je da to kažete svome liječniku. Bolujete li od blagog zatajenja srca, a liječite se lijekom Kromeja, liječnik mora pomno nadzirati status zatajenja srca. Jave li se novi simptomi zatajenja srca ili pogoršaju postojeći (npr. nedostatak zraka ili oticanje stopala), morate se odmah obratiti svome liječniku.

Vrućica, modrice, krvarenje ili blijed izgled

- U nekih bolesnika postoji mogućnost da tijelo ne uspije proizvesti dovoljne količine krvnih stanica koje pomažu u borbi protiv infekcija ili zaustavljanju krvarenja. Ako dobijete vrućicu koja ne prolazi, ako jako lako dobivate modrice ili krvarite ili izgledate jako blijedo, odmah nazovite liječnika. Možda će odlučiti prekinuti terapiju.

Rak

- Vrlo se rijetko javljaju određene vrste tumora u djece i odraslih liječenih lijekom Kromeja ili nekim drugim TNF α blokatorom. U bolesnika koji već dulje vrijeme boluju od ozbiljnog reumatoidnog artritisa, rizik obolijevanja od limfoma i leukemije (vrste raka koje zahvaćaju krvne stanice i koštanu srž) može biti veći od prosječnoga. Rizik obolijevanja od limfoma, leukemije ili drugih tumora može se povećati ako primjenjujete lijek Kromeja. U rijetkim je slučajevima u bolesnika koji su uzimali adalimumab uočen specifičan i težak oblik limfoma. Neki od tih bolesnika su također uzimali i lijekove azatioprin ili merkaptopurin. Obavijestite liječnika ako istodobno uz lijek Kromeja uzimate azatioprin ili merkaptopurin.
- Uz to su u bolesnika koji primjenjuju adalimumab zamijećene i neke vrste nemelanomskih tumora kože. Ako se za vrijeme liječenja ili nakon njega na koži jave nova područja oštećene kože ili ako se postojeći znakovi ili područja oštećenja promijene, javite se svom liječniku.
- U bolesnika koji boluju od specifične plućne bolesti koja se naziva kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) i primali su neke druge TNF α blokatore, zabilježeni su i drugačiji oblici tumora osim limfoma. Ako bolujete od KOPB-a ili puno pušite, provjerite kod liječnika je li terapija blokatorom TNF α primjerena za Vas.

- U rijetkim slučajevima liječenje lijekom Kromeja može dovesti do pojave sindroma sličnog lupusu. Obratite se liječniku ako primijetite simptome kao što su dugotrajan osip nepoznatog uzroka, vrućica, bol u zglobovima ili umor.

Djeca i adolescenti

- Cijepljenje: ako je moguće, preporučuje se da djeca obave sva cijepljenja prema važećim smjernicama prije započinjanja terapije lijekom Kromeja.
- Ne primjenjujte lijek Kromeja djeci s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom mlađoj od 2 godine.
- Nemojte koristiti napunjenu štrcaljku od 40 mg ili napunjenu brizgalicu od 40 mg ako se preporučuju doze drukčije od 40 mg.

Drugi lijekovi i Kromeja

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Kromeja se može primjenjivati istodobno s metotreksatom ili nekim antireumaticima koji mijenjaju tijekom bolesti (sulfasalazinom, hidrosiklorokinom, leflunomidom i injekcijskim pripravcima zlata), kortikosteroidima ili lijekovima za ublažavanje boli, uključujući i nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL).

Kromeja se ne smije primjenjivati s drugim lijekovima koji sadrže djelatne tvari anakinru ili abatacept zbog povećanog rizika od ozbiljne infekcije. Kombinacija adalimumaba, kao i drugih TNF-antagonista i anakinre ili abatacepta se ne preporučuje zbog mogućeg povećanja rizika od infekcija, uključujući ozbiljne infekcije i druge moguće farmakološke interakcije. Ako imate kakvih pitanja, upitajte svog liječnika.

Trudnoća i dojenje

Ako mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije primjene ovog lijeka.

Preporučuje se da za vrijeme korištenja lijeka Kromeja ne ostanete trudni, a odgovarajuću kontracepciju morate koristiti još barem 5 mjeseci nakon posljednje injekcije lijeka Kromeja. Ako zatrudnite, morate posjetiti svog liječnika.

Kromeja se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to neophodno.

U ispitivanju provedenom u trudnica nije utvrđen povećan rizik od urođenih mana kada su majke primale adalimumab tijekom trudnoće u odnosu na majke s istom bolešću koje nisu primale adalimumab.

Kromeja se može primjenjivati tijekom dojenja.

Ako primate lijek Kromeja tijekom trudnoće, Vaše dijete može imati povećan rizik od dobivanja infekcije.

Važno je da prije bilo kakvog cijepljenja djeteta obavijestite liječnika svog djeteta i druge zdravstvene radnike o tome da ste u trudnoći primali lijek Kromeja (za više informacija vidjeti dio o cjepivima).

Upravljanje vozilima i strojevima

Kromeya može imati manji utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima, biciklom i strojevima. Nakon uzimanja lijeka Kromeya može se javiti osjećaj da se prostorija vrti (vrtoglavica) te smetnje vida.

Kromeya sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 0,8 ml, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati lijek Kromeya

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Kromeya se ubrizgava pod kožu (supkutana primjena). Bolesnici koji trebaju dozu nižu od 40 mg moraju koristiti lijek Kromeya od 40 mg u bočici.

Preporučene doze lijeka Kromeya za svaku od odobrenih uporaba su prikazane u sljedećoj tablici:

Reumatoidni artritis, psorijatični artritis, ankilozantni spondilitis ili aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza AS-a		
Dob ili tjelesna težina	Koja količina i koliko često uzeti?	Bilješke
Odrasli	40 mg svaki drugi tjedan	Kod reumatoidnog artritisa, primjena metotreksata se nastavlja za vrijeme uzimanja lijeka Kromeya. Ako Vaš liječnik procijeni da je metotreksat neprikladan, Kromeya se može davati samostalno. Ako imate reumatoidni artritis i ne dobivate metotreksat zajedno s lijekom Kromeya, Vaš liječnik može odlučiti davati 40 mg lijeka Kromeya svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis		
Dob ili tjelesna težina	Koja količina i koliko često uzeti?	Bilješke
Djeca, adolescenti i odrasli u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine 30 kg ili više	40 mg svaki drugi tjedan	Nije primjenjivo
Djeca i adolescenti u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine od 10 kg do manje od 30 kg	20 mg svaki drugi tjedan	Nije primjenjivo

Artritis povezan s entezitisom		
Dob ili tjelesna težina	Koja količina i koliko često uzeti?	Bilješke
Djeca, adolescenti i odrasli u dobi od 6 i više godina, tjelesne težine 30 kg ili više	40 mg svaki drugi tjedan	Nije primjenjivo

Djeca i adolescenti u dobi od 6 i više godina, tjelesne težine od 15 kg do manje od 30 kg	20 mg svaki drugi tjedan	Nije primjenjivo
---	--------------------------	------------------

Plak psorijaza		
Dob ili tjelesna težina	Koja količina i koliko često uzeti?	Bilješke
Odrasli	Početna doza od 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), nakon čega slijedi 40 mg svaki drugi tjedan počevši tjedan dana nakon početne doze. Lijek Kromeja morate nastaviti primjenjivati onoliko dugo koliko Vam je propisao Vaš liječnik.	Ako ova doza ne djeluje dovoljno dobro, Vaš liječnik Vam može povećati doziranje na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.
Djeca i adolescenti u dobi od 4 do 17 godina, tjelesne težine 30 kg ili više	Početna doza od 40 mg, a zatim 40 mg nakon tjedan dana. Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan.	Nije primjenjivo
Djeca i adolescenti u dobi od 4 do 17 godina, tjelesne težine od 15 kg do manje od 30 kg	Početna doza od 20 mg, a zatim 20 mg nakon tjedan dana. Nakon toga, uobičajena doza je 20 mg svaki drugi tjedan.	Nije primjenjivo

Crohnova bolest		
Dob ili tjelesna težina	Koja količina i koliko često uzeti?	Bilješke
Djeca, adolescenti i odrasli u dobi od 6 i više godina, tjelesne težine 40 kg ili više	Početna doza 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), nakon čega poslije dva tjedna slijedi doza od 40 mg. Ako je potreban brži odgovor na liječenje, liječnik Vam može propisati početnu dozu od 160 mg (u obliku četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili dvije injekcije od 40 mg na dan u dva uzastopna dana) i zatim 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu) nakon dva tjedna. Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan.	Ako ova doza ne djeluje dovoljno dobro, Vaš liječnik Vam može povećati doziranje na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.
Djeca i adolescenti u dobi od 6 do 17 godina, tjelesne težine manje od 40 kg	Početna doza 40 mg, nakon čega poslije dva tjedna slijedi doza od 20 mg. Ako je potreban brži odgovor na liječenje, liječnik može propisati početnu dozu od 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu) i zatim 40 mg nakon dva tjedna.	Ako ova doza ne djeluje dovoljno dobro, liječnik Vam može povećati doziranje na 20 mg svaki tjedan..

	Nakon toga, uobičajena doza je 20 mg svaki drugi tjedan.	
--	--	--

Ulcerozni kolitis		
Dob ili tjelesna težina	Koja količina i koliko često uzeti?	Bilješke
Odrasli	Početna doza 160 mg (u obliku četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili dvije injekcije od 40 mg na dan tijekom dva uzastopna dana), nakon čega poslije dva tjedna slijedi doza od 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu). Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan.	Ako ova doza ne djeluje dovoljno dobro, liječnik može povećati doziranje na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Nezarazni uveitis		
Dob ili tjelesna težina	Koja količina i koliko često uzeti?	Bilješke
Odrasli	Početna doza od 80 mg (u obliku dvije injekcije u jednom danu), nakon čega slijedi doza od 40 mg svaki drugi tjedan, počevši tjedan dana nakon početne doze. Nastavite injicirati lijek Kromeya onoliko dugo koliko Vam kaže liječnik.	Kod nezaraznog uveitisa se uz lijek Kromeya mogu nastaviti primjenjivati kortikosteroidi ili drugi lijekovi koji utječu na imunološki sustav. Kromeya se može primjenjivati i sama.
Djeca i adolescenti u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine manje od 30 kg	20 mg svaki drugi tjedan	Liječnik može propisati i početnu dozu od 40 mg, koja se može primijeniti tjedan dana prije početka primjene uobičajene doze. Preporučuje se da se Kromeya primjenjuje u kombinaciji s metotreksatom.
Djeca i adolescenti u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine 30 kg ili više	40 mg svaki drugi tjedan	Liječnik može propisati i početnu dozu od 80 mg, koja se može primijeniti tjedan dana prije početka primjene uobičajene doze. Preporučuje se da se Kromeya primjenjuje u kombinaciji s metotreksatom.

Način i put primjene

Kromeya se primjenjuje potkožnom injekcijom (supkutana injekcija).

Detaljne informacije o injektiranju lijeka Kromeya su dane u dijelu 7 „Upute za uporabu“.

Ako primijenite više lijeka Kromeya nego što ste trebali

Ako slučajno primijenite lijek Kromeja češće nego ste trebali, nazovite liječnika ili ljekarnika i objasnite im da ste uzeli veću količinu. Vanjsko pakiranje lijeka uvijek ponesite sa sobom, čak i ako je prazno.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Kromeja

Zaboravite li primijeniti injekciju, dozu lijeka Kromeja morate primijeniti čim se sjetite. Nakon toga, sljedeću dozu primijenite onog dana kada je i predviđena prvotnim rasporedom, kao da propusta nije bilo.

Ako prestanete uzimati lijek Kromeja

Odluku o prekidu primjene lijeka Kromeja potrebno je raspraviti sa svojim liječnikom. Simptomi se mogu vratiti nakon prestanka primjene.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Većina nuspojava su blage do umjerene. No, neke mogu biti ozbiljne i zahtijevati liječenje. Nuspojave se mogu javiti još 4 mjeseca ili dulje nakon ubrizgavanja zadnje doze lijeka Kromeja.

Primijetite li bilo koji od dolje navedenih znakova alergijske reakcije ili zatajenja srca, **hitno potražite medicinsku pomoć:**

- težak osip, koprivnjaču,
- otečeno lice, šake ili stopala,
- otežano disanje i gutanje,
- nedostatak zraka u naporu ili nakon ležanja, oticanje stopala.

Primijetite li išta od dolje navedenog, **obavijestite svog liječnika što je prije moguće:**

- znakove ili simptome infekcije kao što su vrućica, mučnina, rane, problemi sa zubima, pečenje pri mokrenju, osjećaj slabosti ili umora ili kašalj,
- simptome ili probleme na živcima kao što su trnci, utrnulost, dvoslike ili slabost u rukama ili nogama,
- znakove raka kože kao što su kvržica ili otvorena rana koja ne cijeli,
- znakove i simptome koji upućuju na poremećaje u krvi poput uporne vrućice, stvaranja modrica, krvarenja, bljedina.

Sljedeće nuspojave uočene su pri primjeni adalimumaba:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- reakcije na mjestu ubrizgavanja (uključujući bol, oticanje, crvenilo ili svrbež),
- infekcije dišnog sustava (uključujući prehladu, curenje nosa, infekciju sinusa, upalu pluća),
- glavobolja,
- bol u trbuhu,
- mučnina i povraćanje,
- osip,
- bol u mišićima.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- ozbiljne infekcije (uključujući trovanje krvi i gripu),

- crijevne infekcije (uključujući gastroenteritis),
- kožne infekcije (uključujući celulitis i herpes zoster),
- infekcije uha,
- infekcije usta (uključujući infekcije zuba i herpes),
- infekcije reproduktivnih organa,
- infekcije mokraćnih putova,
- gljivične infekcije,
- infekcije zglobova,
- benigni tumori,
- rak kože,
- alergijske reakcije (uključujući sezonsku alergiju),
- dehidracija,
- promjene raspoloženja (uključujući depresiju),
- tjeskoba,
- otežano spavanje,
- poremećaj osjeta kao što su trnci, bockanje ili utrnulost,
- migrena,
- simptome kompresije korijena živca (uključujući bolove u donjem dijelu leđa i nozi),
- smetnje vida,
- upala oka,
- upala očnog kapka i oticanje oka,
- vrtoglavica (osjećaj da se prostorija vrti),
- osjećaj brzog kucanja srca,
- visok krvni tlak,
- navale crvenila,
- hematomi (tvrdo oteknuće sa zgrušanom krvi),
- kašalj,
- astma,
- nedostatak zraka,
- krvarenje u želucu i crijevima,
- dispepsija (probavne smetnje, nadutost, žgaravica),
- bolest vraćanja kiselog sadržaja iz želuca,
- *sicca* (suhi) sindrom (uključujući suhoću očiju i suhoću usta),
- svrbež,
- osip praćen svrbežom,
- stvaranje modrica,
- upala kože (primjerice ekcem),
- lomljenje noktiju,
- povećano znojenje,
- gubitak kose,
- nova pojava ili pogoršanje psorijaze,
- grčevi u mišićima,
- krv u mokraći,
- problemi s bubrezima,
- bol u prsnom košu,
- edem (nakupljanje tekućine u tijelu koje uzrokuje oticanje zahvaćenog tkiva),
- vrućica,
- smanjen broj trombocita, što povećava rizik od krvarenja i stvaranja modrica,
- poremećaj cijeljenja.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- neuobičajene infekcije (uključujući tuberkulozu i druge infekcije) do kojih dolazi kod slabljenja obrambenog sustava organizma,

- infekcije živčanog sustava (uključujući virusni meningitis),
- infekcije oka,
- bakterijske infekcije,
- divertikulitis (upala i infekcija debelog crijeva),
- rak, uključujući rak koji zahvaća limfni sustav (limfom) i melanom (oblik raka kože),
- imunološki poremećaji koji mogu zahvatiti pluća, kožu i limfne čvorove (najčešće kao stanje koje se zove sarkoidoza),
- vaskulitis (upala krvnih žila),
- nevoljno drhtanje,
- neuropatija (oštećenje živaca),
- moždani udar,
- dvoslike,
- gubitak sluha, zujanje,
- osjećaj da srce kuca nepravilno, primjerice, preskakanje otkucaja,
- problemi sa srcem koji mogu uzrokovati nedostatak zraka ili oticanje zglobova,
- srčani udar,
- stvaranje komore u stijenci velike arterije, upala vena i stvaranje ugruška, zatvaranje krvnih žila,
- bolest pluća koja uzrokuje nedostatak zraka (uključujući upalu),
- plućna embolija (blokada u plućnoj arteriji),
- pleuralna efuzija (abnormalno nakupljanje tekućine u pleuralnom prostoru),
- upala gušterače, koja uzrokuje jaku bol u trbuhu i leđima,
- otežano gutanje,
- edem (oticanje) lica,
- upala žučnog mjehura, žučni kamenci,
- masna jetra (nakupljanje masnoće u stanicama jetre)
- noćno znojenje,
- ožiljci,
- raspadanje mišića,
- sistemski eritemski lupus (imunološki poremećaj koji uključuje upalu kože, srca, pluća, zglobova i drugih organa),
- isprekidan san,
- impotencija,
- upale.

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- leukemija (rak koji zahvaća krv i koštanu srž),
- teška alergijska reakcija uz šok,
- multipla skleroza,
- poremećaji živaca (kao upala očnog živca i Guillain-Barréov sindrom, stanje koje može uzrokovati slabost mišića, abnormalne osjete, trnce u rukama i gornjem dijelu tijela),
- zastoj rada srca,
- plućna fibroza (ožiljci na plućima),
- perforacija crijeva (rupa u stijenci crijeva),
- hepatitis (upala jetre),
- reaktivacija hepatitis B infekcije,
- autoimuni hepatitis (upala jetre uzrokovana vlastitim tjelesnim imunološkim sustavom),
- kožni vaskulitis (upala krvnih žila u koži),
- Stevens-Johnsonov sindrom (po život opasna reakcija sa simptomima nalik gripi i osip s mjehurićima),
- edem (oteklina) lica povezana s alergijskim reakcijama,
- multiformni eritem (upalni kožni osip),
- sindrom sličan lupusu,
- angioedem (lokalizirano oticanje kože),

- lihenoidne kožne reakcije (crvenkasto-ljubičasti kožni osip koji svrbi).

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- hepatosplenični T-stanični limfom (rijetki rak krvi često sa smrtnim ishodom),
- karcinom Merkelovih stanica (vrsta raka kože),
- zatajenje jetre,
- pogoršanje stanja koje se naziva dermatomiozitis (zapaženo kao kožni osip praćen s mišićnom slabošću).

Neke nuspojave zabilježene uz adalimumab mogu biti bez simptoma te se mogu otkriti samo krvnim pretragama, a uključuju sljedeće:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- niska razina leukocita (bijelih krvnih stanica),
- niska razina eritrocita (crvenih krvnih stanica),
- povišena razina lipida u krvi,
- povišena razina jetrenih enzima.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- visoka razina leukocita (bijelih krvnih stanica),
- niska razina trombocita u krvi,
- povećana razina mokraćne kiseline u krvi,
- razina natrija u krvi izvan normalnih vrijednosti,
- niska razina kalcija u krvi,
- niska razina fosfata u krvi,
- visoke razine šećera u krvi,
- visoka razina laktat dehidrogenaze u krvi,
- pojava autoprotutijela u krvi,
- niska razina kalija u krvi.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- povišena razina bilirubina (vidljivo u nalazima krvne pretrage kojom se provjerava rad jetre).

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- niska razina bijelih krvnih stanica, crvenih krvnih stanica i krvnih pločica.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Kromeja

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici/kutiji iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.

Napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Alternativne mjere čuvanja:

Ako je potrebno (primjerice, ako putujete), jedna Kromeja napunjena brizgalica može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) najviše do 14 dana – pazite da je zaštitite od svjetlosti. Nakon što ste je izvadili iz hladnjaka i čuvali na sobnoj temperaturi, Vašu napunjenu brizgalicu **morate iskoristiti u roku od 14 dana ili je baciti**, čak i ako ste ju kasnije vratili u hladnjak.

Zabilježite datum kada ste štrcaljku prvi put izvadili iz hladnjaka i datum nakon kojega je morate baciti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Kromeja sadrži

- Djelatna tvar je adalimumab. Jedna napunjena brizgalica sadrži 40 mg adalimumaba u 0,8 ml otopine.
- Drugi sastojci su: natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, manitol, natrijev klorid, citratna kiselina hidrat, natrijev citrat, polisorbat 80, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

Kako Kromeja izgleda i sadržaj pakiranja

Kromeja 40 mg otopina za injekciju (injekcija) u napunjenoj brizgalici dolazi kao sterilna bistra, bezbojna otopina s 40 mg adalimumaba u 0,8 ml otopine.

Kromeja napunjena brizgalica sadrži napunjenu štrcaljku s lijekom Kromeja. Jedno pakiranje sadrži 2 ili 6 napunjenih brizgalica s 2 ili 6 jastučica natopljena alkoholom.

Kromeja je dostupna u obliku bočice, napunjene štrcaljke i/ili napunjene brizgalice.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
Austrija

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italija

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Upute za uporabu

Budite sigurni da ste pročitali i razumjeli te da slijedite ove Upute za uporabu prije nego primijenite lijek Kromeya. Prije nego što primijenite ovaj lijek prvi puta, Vaš zdravstveni radnik Vam mora pokazati kako se Kromeya ispravno priprema i primjenjuje koristeći napunjenu brizgalicu. Ako imate bilo kakva pitanja, razgovarajte s Vašim zdravstvenim radnikom.

Lijek koji više nije odobren

7. Upute za uporabu

Kromeya[®]

Napunjena brizgalica
(adalimumab) za potkožnu
primjenu, za jednokratnu
primjenu

40mg



Napomena: slike su samo za ilustraciju

Pažljivo pročitajte cijele upute prije upotrebe Kromeya napunjene brizgalice.

Važne informacije

- Primjenjujte Kromeya napunjenu brizgalicu samo ako Vas je zdravstveni radnik osposobio za pravilnu primjenu napunjene brizgalice.
- Kromeya je napunjena brizgalica spremna za uporabu i davanje pune doze adalimumaba te je namijenjena samo za jednokratnu uporabu.
- Uvijek primijenite ovaj lijek pomoću tehnike koju Vas je naučio zdravstveni radnik.
- Djeca mlađa od 12 godina ne smiju si sama davati injekcije, već im injekciju treba primijeniti za to osposobljena odrasla osoba.
- Čuvajte Kromeya napunjenu brizgalicu izvan dohvata i pogleda djece.
- Nemojte stavljati prste u otvor štitnika za iglu.
- Nemojte primjenjivati Kromeya napunjenu brizgalicu koja je bila zamrznuta ili ostavljena na izravnoj sunčevoj svjetlosti.
- Razgovarajte sa zdravstvenim radnikom ako imate bilo kakva pitanja ili nejasnoće.

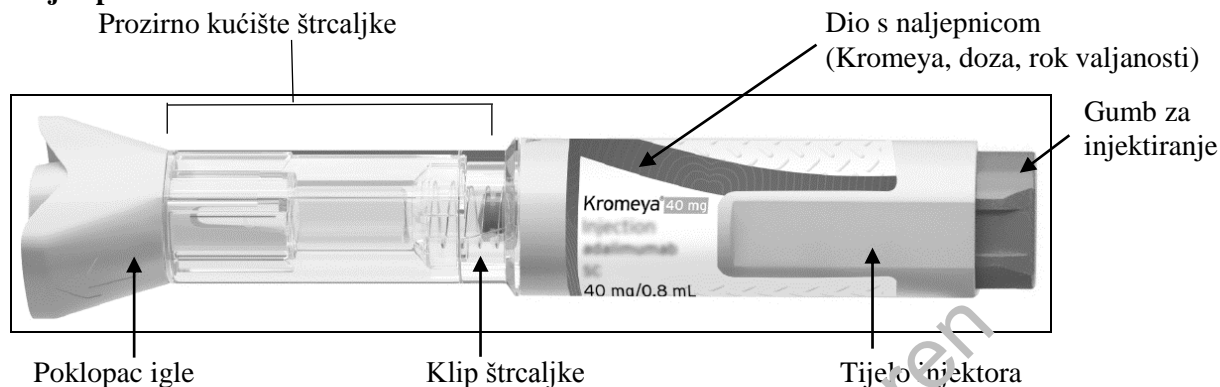
Informacije o čuvanju

- Čuvajte napunjenu brizgalicu u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

- Čuvajte napunjenu brizgalicu u hladnjaku na temperaturi između 2°C i 8°C.
- Ako je potrebno, primjerice dok ste na putu, jedna napunjena brizgalicu može se čuvati na sobnoj temperaturi do 14 dana.

Upoznajte Kromeja napunjenu brizgalicu

Prije uporabe



Poslije uporabe



1. korak Pripremite se za injiciranje

Svaka kutija Kromeja napunjenih brizgalica sadrži dvije ili šest napunjenih brizgalica.

1.1 Pripremite čistu ravnu površinu, poput stola ili radne ploče, na dobro osvijetljenu području.

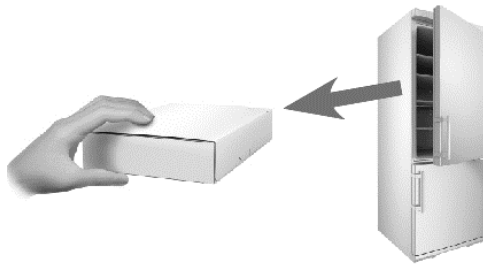
1.2 Također će vam biti potrebni (slika A):

- jastučić natopljen alkoholom (priložen u kutiji)
- jastučić od vate ili gaza i
- spremnik za oštre predmete.



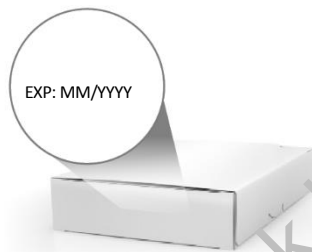
Slika A

1.3 Izvadite kutiju iz hladnjaka (slika B).



Slika B

1.4 Provjerite rok valjanosti na bočnoj strani kutije (slika C).

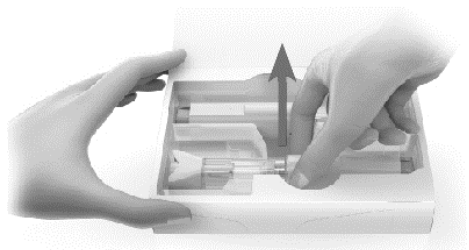


Slika C

Upozorenje: Nemojte primjenjivati nakon isteka roka valjanosti.

1.5 Izvadite brizgalicu iz originalne kutije:

- stavite dva prsta na označeni dio
- podižući brizgalicu ravno prema gore izvadite je van iz pakiranja (slika D).

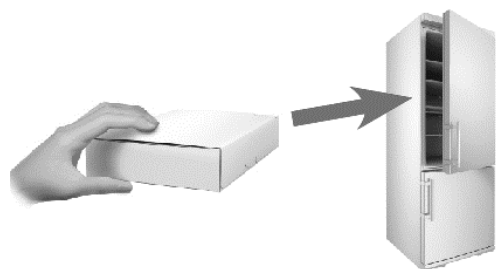


Slika D

Stavite brizgalicu na čistu ravnu površinu.

1.6 Drugu (preostale) brizgalicu(e), koja(e) je (su) preostala(e) u kutiji, vratite u hladnjak zajedno s njezinom (njihovom) originalnom kutijom (slika E).

Pogledajte *Informacije o čuvanju* za upute o čuvanju neupotrijebljene(ih) brizgalice(a).



Slika E

1.7 Ostavite brizgalicu 30 minuta na sobnoj temperaturi da bi se lijek zagrijao (Slika F).



Slika F

Injiciranje hladnog lijeka može biti bolno.

Upozorenje: Nemojte zagrijavati brizgalicu ni na koji drugi način, kao npr. u mikrovalnoj pećnici, u vrućoj vodi ili na izravnoj sunčevoj svjetlosti.

Upozorenje: Nemojte skidati poklopac igle sve dok niste spremni za injiciranje lijeka.

2. korak Operite ruke

2.1 Dobro operite ruke sapunom i vodom (slika G) i osušite ih.

Upozorenje: Rukavice ne zamjenjuju potrebu pranja ruku.

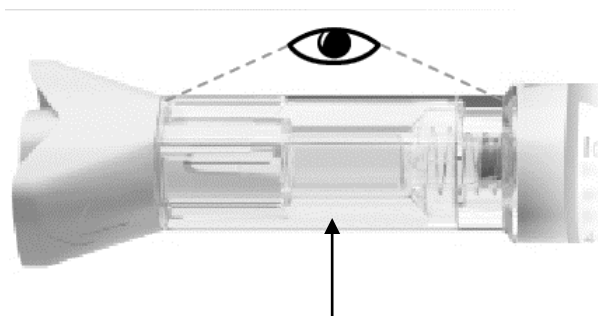


Slika G

3. korak **Provjerite brizgalicu**

3.1 Provjerite prozirno kućište štrcaljke kako biste bili sigurni u sljedeće:

- Tekućina je bistra, bezbojna i bez čestica (slika H).
- Staklena štrcaljka nije napukla ili oštećena (slika H).



Prozirno kućište štrcaljke

Slika H

Upozorenje: Nemojte upotrebljavati brizgalicu ako tekućina sadrži čestice, ako je zamućena ili obojena, ako sadrži pahuljice ili ako su vidljivi znakovi oštećenja.

U tom slučaju, bacite brizgalicu u spremnik za oštre predmete i javite se svom liječniku ili ljekarniku.

3.2 Provjerite da na naljepnici:

- ime lijeka na napunjenoj brizgalici je Kromeja (slika I).
- rok valjanosti napunjene brizgalice nije prošao (slika I).



Slika I

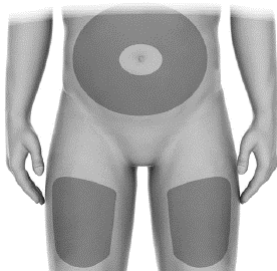
Upozorenje: Nemojte upotrebljavati brizgalicu ako ime na oznaci nije Kromeja i/ili ako je rok valjanosti na oznaci istekao.

U tom slučaju, bacite brizgalicu u spremnik za oštre predmete i javite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. korak Izaberite mjesto injiciranja

4.1 Odaberite mjesto injiciranja (slika J) na:

- prednjoj strani bedara.
- trbuhu (injicirajte barem 5 centimetara dalje od pupka).



Slika J

4.2 Svaki put odaberite drugo mjesto (barem 2,5 centimetra dalje od prethodnog mjesta injiciranja) kako biste smanjili crvenilo, nadraženost i druge probleme s kožom.

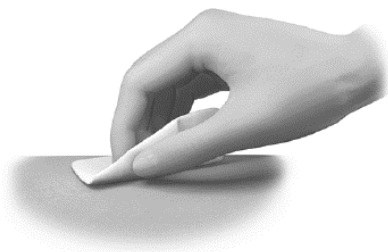
Upozorenje: Nemojte injicirati u područje koje je belasto (na dodir), na kojem su prisutne modrice, koje je crveno, tvrdo ili na kojem su prisutni ožiljci ili strije.

Upozorenje: Ako imate psorijazu, ne injicirajte u lezije ili crvene, zadebljane, uzdignute ili ljuskaste mrlje.

5. korak Očistite mjesto injiciranja

5.1 Da biste očistili mjesto injiciranja, kožu prebrišite jastučićem s alkoholom (slika K).

Upozorenje: Nemojte puhati na ili dodirivati mjesto injiciranja nakon što ga očistite.

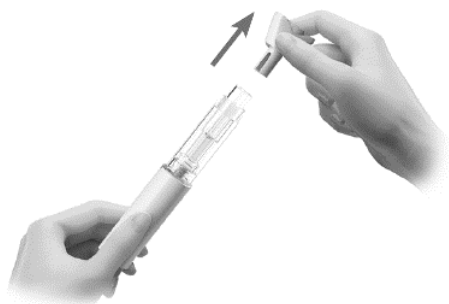


Slika K

6. korak Injicirajte lijek

6.1 Skinite poklopac s igle

- Držite napunjenu brizgalicu prema gore i povucite ravno poklopac igle (slika L).



Slika L

Možda ćete vidjeti kapi tekućine na vrhu igle.

- Bacite poklopac igle.

Upozorenje: Nemojte zakretati poklopac.

Upozorenje: Nemojte ponovno stavljati poklopac na napunjenu brizgalicu.

6.2 Postavite napunjenu brizgalicu u poziciju

- Držite napunjenu brizgalicu tako da možete vidjeti prozirno kućište štrcaljke.
- Postavite Vaš palac (bez dodirivanja) iznad žutog gumba za injektiranje (slika M).



Slika M

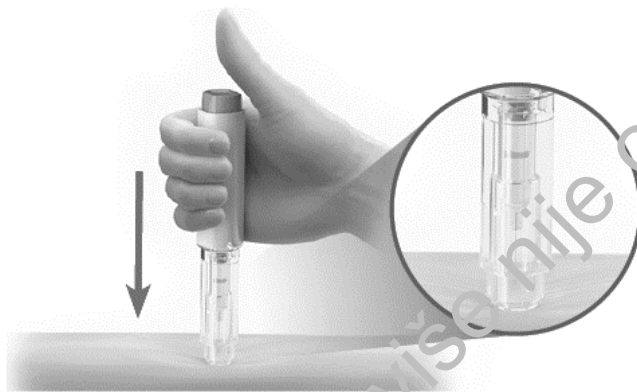
- Postavite napunjenu brizgalicu na Vašu kožu pod kutom od 90° (slika N).



Slika N

Prije injektiranja

- Napunjenu brizgalicu pritisnite na Vašu kožu i držite tako čvrsto pritisnutom sve dok sigurnosni štitičnik nije u potpunosti pritisnut. To će otključati gumb za injektiranje (slika O).

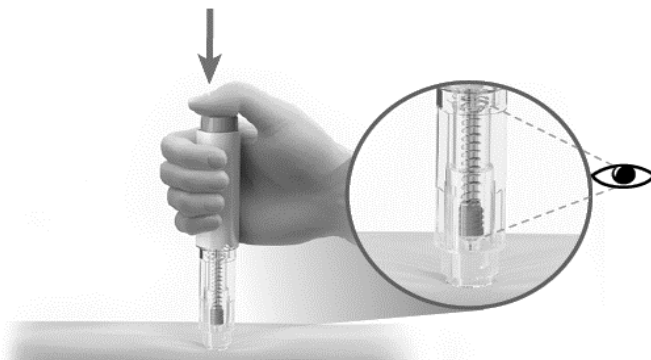


Slika O

Prije injektiranja

6.3 Injektirajte

- Pritisnite gumb za injektiranje (slika P). Čuti ćete glasan klik, što znači da je injektiranje započelo.
- Nastavite čvrsto DRŽATI brizgalicu.
- GLEDAJTE klip brizgalice kako biste se uvjerali da se spušta skroz do dna (slika P).



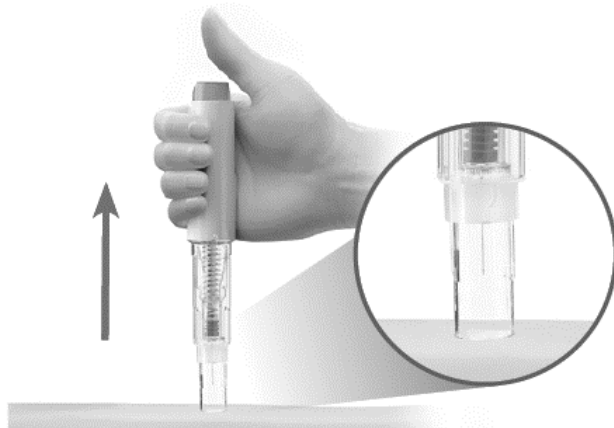
Slika P

Nakon injektiranja

Upozorenje: Nemojte podizati brizgalicu s Vaše kože sve dok se klip nije spustio skroz do kraja i dok sva tekućina nije injektirana.

- Kada se klip štrcaljke spustio skroz dolje i prestao se micati, nastavite držati tako brizgalicu još 5 sekundi.
- Podignite brizgalicu s Vaše kože (slika Q).

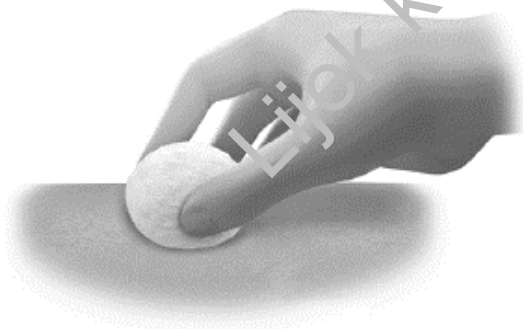
Sigurnosni štitnik će skliznuti dolje i zaključati se na svom mjestu kako bi Vas zaštitio od igle. (slika Q).



Slika Q

Upozorenje: Nazovite svog liječnika ili ljekarnika ako imate bilo kakvih problema.

6.4 Ako primijetite na koži krv ili tekućinu, pritisnite nježno vatu ili gazu na mjesto injektiranja (slika R).



Slika R

7. korak

Bacite brizgalicu

7.1 Odmah nakon uporabe bacite brizgalicu u spremnik za odlaganje oštih predmeta (slika S).



Slika S

Upozorenje: Držite spremnik za odlaganje oštih predmeta izvan dohvata djece.

Upozorenje: Nemojte bacati brizgalicu u kućni otpad. Ako nemate spremnik za odlaganje oštih predmeta, možete koristiti kućni spremnik koji je:

- izrađen od izdržljive plastike;
- može se zatvoriti poklopcem koji čvrsto prijanja i otporan je na ubode te će spriječiti ispadanje oštih predmeta,
- uspravan i stabilan tijekom upotrebe,
- otporan na curenje i
- pravilno obilježen da bi upozorio na opasan otpad u spremniku.

7.2 Kada je spremnik za odlaganje oštih predmeta gotovo pun, trebate slijediti nacionalne smjernice za pravilan način odlaganja spremnika oštih predmeta.

Nemojte reciklirati spremnik za odlaganje oštih predmeta.

8. korak

Zabilježite Vašu injekciju

8.1 Da biste lakše zapamtili kada i gdje trebate dati sljedeću injekciju, trebate bilježiti datume i mjesta na koja ste primijenili injekciju (slika T).



Slika T

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Kromeya 40 mg/0,8 ml otopina za injekciju za pedijatrijsku uporabu adalimumab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vaše dijete počne primjenjivati ovaj lijek jer sadrži važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Liječnik će Vam također dati Karticu s podsjetnikom za bolesnika koja sadrži važne podatke o sigurnosti s kojima morate biti upoznati prije i za vrijeme liječenja Vašeg djeteta lijekom Kromeya. Karticu s podsjetnikom za bolesnika držite kod sebe ili kod svog djeteta tijekom liječenja i 4 mjeseca nakon Vaše zadnje injekcije lijeka Kromeya (ili zadnje injekcije Vašeg djeteta).
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki onima Vašeg djeteta.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi (pogledajte dio 4).

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Kromeya i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego Vaše dijete počne primati lijek Kromeya
3. Kako primjenjivati lijek Kromeya
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Kromeya
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Upute za uporabu

1. Što je Kromeya i za što se koristi

Kromeya sadrži djelatnu tvar adalimumab, lijek koji djeluje na imunološki (obrambeni) sustav Vašeg tijela.

Kromeya je namijenjena liječenju sljedećih upalnih bolesti:

- poliartrikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa
- artritisa povezanog s entezitisom
- plak psorijaze u pedijatrijskoj populaciji
- gnojnog hidradenitisa u adolescenata
- Crohnove bolesti u pedijatrijskoj populaciji
- uveitisa u pedijatrijskoj populaciji

Djelatna tvar u lijeku Kromeya, adalimumab, je monoklonsko protutijelo. Monoklonska protutijela su proteini koji se vezuju za specifičnu ciljnu tvar u tijelu.

Ciljna tvar za koju se vezuje adalimumab je protein pod nazivom faktor tumorske nekroze (TNF α), čije su razine kod gore navedenih upalnih bolesti povišene. Vezivanjem za TNF α , Kromeya inhibira njegovo djelovanje i smanjuje upalu kod tih bolesti.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis i artritis povezan s entezitisom

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis i artritis povezan s entezitisom upalne su bolesti zglobova koje se uglavnom prvi puta javljaju u djetinjstvu.

Kromeja je namijenjena liječenju poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa i artritisa povezanog s entezitisom. Moguće je da će Vašem djetetu prvo biti propisani drugi lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti, kao što je metotreksat. Ako ti drugi lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, Vašem djetetu će biti propisan lijek Kromeja u svrhu liječenja njihovog poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa ili artritisa povezanog s entezitisom.

Plak psorijaza u pedijatrijskoj populaciji

Plak psorijaza je upalna kožna bolest koja uzrokuje crvene, perutave, krastave mrlje na koži prekrivene srebrnastim ljuskicama. Plak psorijaza može zahvatiti i nokte, uzrokujući njihovo mrvljenje, zadebljanje i odizanje od ležišta nokta, što može biti bolno. Smatra se da psorijazu uzrokuje problem s imunološkim sustavom tijela, zbog kojega se povećava proizvodnja kožnih stanica.

Kromeja se koristi za liječenje teške plak psorijaze u djece i adolescenata u dobi od 4 do 17 godina u kojih lijekovi koji se nanose na kožu i terapije s UV svjetlom nisu djelovale jako dobro ili nisu prikladne.

Crohnova bolest u pedijatrijskoj populaciji

Crohnova bolest je upalna bolest crijeva.

Kromeja je namijenjena liječenju Crohnove bolesti u djece u dobi od 6 do 17 godina. Moguće je da će Vašem djetetu prvo biti propisani drugi lijekovi. Ako ti drugi lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, u svrhu smanjenja znakova i simptoma Crohnove bolesti, Vašem će djetetu biti propisan lijek Kromeja.

Uveitis u pedijatrijskoj populaciji

Nezarazni uveitis je upalna bolest koja zahvaća određene dijelove oka.

Ta upala može dovesti do slabljenja vida i/ili pojave „letećih mušica“ u vidnom polju (crnih točkica ili tankih niti koje se kreću u vidnom polju). Kromeja djeluje tako da smanjuje tu upalu.

Kromeja je namijenjena liječenju djece u dobi od 2 i više godina s kroničnim nezaraznim uveitisom kod kojega upala zahvaća prednji dio oka

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Kromeja

Nemojte primjenjivati lijek Kromeja:

- ako je Vaše dijete alergično na adalimumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako Vaše dijete boluje od teške infekcije, uključujući tuberkulozu, sepsu (trovanje krvi) i druge oportunističke infekcije (neuobičajene infekcije povezane s oslabljenim imunološkim sustavom). Ako Vaše dijete ima simptome infekcije, poput vrućice, rana, osjećaja umora, problema sa zubima, važno je da to kažete svom liječniku (vidjeti dio „Upozorenja i mjere opreza“).

- ako Vaše dijete boluje od umjerenog ili teškog zatajenja srca. Ako je Vaše dijete bolovalo ili boluje od ozbiljne srčane bolesti, važno je da to kažete liječniku (pogledajte dio "Upozorenja i mjere opreza").

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se liječniku Vašeg djeteta ili ljekarniku prije nego primijenite lijek Kromeja.

Alergijske reakcije

- Ako Vaše dijete ima alergijske reakcije sa simptomima poput stezanja u prsima, "piskanja pri disanju", omaglice, oticanja ili osipa, prestanite ubrizgavati lijek Kromeja i odmah se javite liječniku, jer te reakcije u rijetkim slučajevima mogu biti opasne po život.

Infekcije

- Ako Vaše dijete boluje od infekcije, uključujući dugotrajnu ili lokaliziranu infekciju (primjerice, ulceraciju na nozi), obratite se liječniku prije nego počnete primjenjivati lijek Kromeja. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku.
- Dok prima lijek Kromeja, Vaše dijete može biti podložnije infekcijama. Taj rizik može biti povećan ako je Vašem djetetu smanjena funkcija pluća. Ove infekcije mogu biti ozbiljnije i uključuju tuberkulozu, infekcije uzrokovane virusima, gljivicama, parazitima ili bakterijama, ili drugim neuobičajenim infektivnim organizmima i sepsu (trovanje krvi). U rijetkim slučajevima te infekcije mogu biti opasne po život. Ako kod Vašeg djeteta primijetite simptome poput vrućice, rana, osjećaja umora ili problema sa zubima, važno je da to kažete liječniku. Liječnik može preporučiti privremeni prekid terapije lijekom Kromeja.

Tuberkuloza (TBC)

- Budući da su u bolesnika liječenih adalimumabom prijavljeni slučajevi tuberkuloze, prije nego počne s liječenjem lijekom Kromeja, liječnik će provjeriti kod Vašeg djeteta ima li znakove i simptome tuberkuloze. To obuhvaća detaljnu medicinsku procjenu, uključujući uzimanje povijesti bolesti Vašeg djeteta i provođenje testova za otkrivanje bolesti (na primjer rendgenska snimka pluća i tuberkulinski test). Provođenje i rezultati ovih pretraga moraju se zabilježiti na djetetovoj Kartici s podsjetnikom za bolesnika. Važno je da liječniku kažete je li Vaše dijete ikada bolovalo od tuberkuloze, odnosno je li bilo u bliskom doticaju s nekim tko je od nje bolovao. Tuberkuloza se može razviti tijekom liječenja čak i ako je Vaše dijete imalo preventivnu terapiju za tuberkulozu. Jave li se Vašem djetetu za trajanja ili nakon liječenja simptomi tuberkuloze (uporan kašalj, gubitak tjelesne težine, bezvoljnost, blaga vrućica) ili neke druge infekcije, javite odmah svom liječniku.

Putovanja/ponavljajuće infekcije

- Recite liječniku ako je Vaše dijete boravilo ili putovalo u predjele u kojima su uobičajene endemske gljivične infekcije kao što su histoplazmoza, kokcidioidomikoza ili blastomikoza.
- Recite liječniku ako je Vaše dijete ranije bolovalo od infekcija koje su se ponavljale, ili drugih stanja koja povisuju rizik od infekcije, recite to svom liječniku.

Virus hepatitisa B

- Recite liječniku ako je Vaše dijete nositelj virusa hepatitisa B (HBV), ako ima aktivnu HBV infekciju ili mislite da je u riziku od zaraze HBV-om. Liječnik će provjeriti ima li Vaše dijete HBV. Adalimumab može u nositelja virusa reaktivirati HBV infekciju. U nekim rijetkim slučajevima, osobito ako Vaše dijete uzima druge lijekove koji potiskuju imunološki sustav, reaktivacija HBV infekcije može biti opasna po život.

Simptomi infekcije

- Ako Vaše dijete razvije simptome infekcije, poput vrućice, rana, osjećaja umora, problema sa zubima, važno je da to kažete svom liječniku.

Kirurški ili stomatološki zahvati

- Ako se Vaše dijete sprema podvrgnuti kakvom kirurškom ili stomatološkom zahvatu, recite svom liječniku da primjenjuje lijek Kromeja. Liječnik može preporučiti privremeni prekid terapije lijekom Kromeja.

Demijelinizirajuća bolest

- Ako Vaše dijete boluje ili oboli od demijelinizirajuće bolesti (bolest koja zahvaća izolirajući sloj oko živaca, poput multiple skleroze), odluku o tome smije li Vaše dijete početi ili nastaviti primati lijek Kromeja donijet će Vaš liječnik. Odmah recite svom liječniku ako se kod Vašeg djeteta pojave simptomi kao što su promjene vida, slabost u rukama ili nogama ili utrnulost ili trnci u bilo kojem dijelu tijela.

Cjepivo

- Određena cjepiva sadrže žive ali oslabljene oblike bakterija ili virusa koji uzrokuju bolest pa se ne smiju primiti za vrijeme liječenja lijekom Kromeja jer mogu uzrokovati infekcije. Posavjetujte se sa svojim liječnikom prije nego Vaše dijete primi bilo kakvo cjepivo. Ako je moguće, preporučuje se da djeca prime sva predviđena cjepiva za njihovu dob prije započinjanja terapije lijekom Kromeja. Ako ste lijek Kromeja uzeli tijekom trudnoće, Vaše dijete može biti pod povećanim rizikom od dobivanja infekcije i do pet mjeseci nakon što ste primili posljednju dozu u trudnoći. Važno je da liječnika svoga djeteta i druge zdravstvene radnike obavijestite o tome da ste u trudnoći uzimali lijek Kromeja kako bi oni mogli odlučiti kada Vaše dijete treba primiti cjepivo.

Zatajenje srca

- Ako je Vaše dijete bolovale ili boluje od ozbiljne srčane bolesti, važno je da to kažete svome liječniku. Boluje li od blagog zatajenja srca, a liječi se lijekom Kromeja, liječnik mora pomno nadzirati status zatajenja srca. Jave li se Vašem djetetu novi simptomi zatajenja srca ili pogoršaju postojeći (npr. nedostatak zraka ili oticanje stopala), morate se odmah obratiti svome liječniku. Vaš liječnik će odlučiti da li Vaše dijete smije primiti lijek Kromeja.

Vrućica, modrice, krvarenje ili blijed izgled

- U nekih bolesnika postoji mogućnost da tijelo ne uspije proizvesti dovoljne količine krvnih stanica koje pomažu u borbi protiv infekcija ili zaustavljanju krvarenja. Ako Vaše dijete dobije vrućicu koja ne prolazi, ako jako lako dobiva modrice ili krvari ili izgleda jako blijedo, odmah nazovite liječnika. Možda će odlučiti prekinuti terapiju.

Rak

- Vrlo se rijetko javljaju određene vrste tumora u djece i odraslih liječenih adalimumabom ili nekim drugim TNF α blokatorom. U bolesnika koji već dulje vrijeme boluju od ozbiljnog reumatoidnog artritisa, rizik obolijevanja od limfoma i leukemije (vrste raka koje zahvaćaju krvne stanice i koštanu srž) može biti veći od prosječnoga. Rizik obolijevanja od limfoma, leukemije ili drugih tumora može se povećati ako Vaše dijete primjenjuje lijek Kromeja. U rijetkim je slučajevima u bolesnika koji su uzimali adalimumab uočen specifičan i težak oblik limfoma. Neki od tih bolesnika su također uzimali i lijekove azatioprin ili merkaptopurin. Obavijestite liječnika ako Vaše dijete istodobno uz lijek Kromeja uzima azatioprin ili

merkaptopurin.

- Uz to su u bolesnika koji primjenjuju adalimumab zamijećene i neke vrste nemelanomskih tumora kože. Ako se za vrijeme liječenja ili nakon njega na koži jave nova područja oštećene kože ili ako se postojeći znakovi ili područja oštećenja promijene, javite se svom liječniku.
- U bolesnika koji boluju od specifične plućne bolesti koja se naziva kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) i primali su neke druge TNF α blokatore, zabilježeni su i drugačiji oblici tumora osim limfoma. Ako Vaše dijete boluje od KOPB-a ili puno puši, provjerite kod liječnika je li terapija blokatorom TNF α primjerena za Vaše dijete.
- U rijetkim slučajevima liječenje lijekom Kromeja može dovesti do pojave sindroma sličnog lupusu. Obratite se liječniku ako primijetite simptome kao što su dugotrajan osip nepoznatog uzroka, vrućica, bol u zglobovima ili umor.

Drugi lijekovi i Kromeja

Obavijestite liječnika Vašeg djeteta ili ljekarnika ako Vaše dijete uzima, nedavno je uzelo ili bi moglo uzeti bilo koje druge lijekove.

Kromeja se može primjenjivati istodobno s metotreksatom ili nekim antireumaticima koji mijenjaju tijekom bolesti (sulfasalazinom, hidrosiklorokinom, leflunomidom i injekcijskim pripravcima zlata), kortikosteroidima ili lijekovima za ublažavanje boli, uključujući i nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL).

Vaše dijete ne bi smjelo primjenjivati Kromeja s drugim lijekovima koji sadrže djelatne tvari anakinru ili abatacept zbog povećanog rizika od ozbiljne infekcije. Kombinacija adalimumaba, kao i drugih TNF-antagonista i anakinre ili abatacepta se ne preporučuje zbog mogućeg povećanja rizika od infekcija, uključujući ozbiljne infekcije i druge moguće farmakološke interakcije. Ako imate kakvih pitanja, upitajte svog liječnika.

Trudnoća i dojenje

Ako mislite da bi Vaše dijete moglo biti trudno ili planira imati dijete, obratite se liječniku ili ljekarniku za savjet prije primjene ovog lijeka.

Preporučuje se da za vrijeme korištenja lijeka Kromeja Vaše dijete ne ostane trudno te da još barem 5 mjeseci nakon posljednje injekcije lijeka Kromeja koristi odgovarajuću kontracepciju. Ako zatrudni, Vaše dijete mora posjetiti svog liječnika.

Kromeja se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to neophodno.

U ispitivanju provedenom u trudnica nije utvrđen povećan rizik od urođenih mana kada su majke primale adalimumab tijekom trudnoće u odnosu na majke s istom bolešću koje nisu primale adalimumab.

Kromeja se može primjenjivati tijekom dojenja.

Ako Vaše dijete prima lijek Kromeja tijekom trudnoće, njeno dijete može imati povećan rizik od dobivanja infekcije.

Važno je da prije bilo kakvog cijepljenja djeteta obavijestite liječnika svog djeteta i druge zdravstvene radnike o tome da je Vaše dijete u trudnoći primalo lijek Kromeja (za više informacija vidjeti dio o cjevima).

Upravljanje vozilima i strojevima

Kromeja može imati manji utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima, biciklom i strojevima. Nakon uzimanja lijeka Kromeja može se javiti osjećaj da se prostorija vrti (vrtoglavica) te smetnje vida.

Kromeja sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 0,8 ml, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati lijek Kromeja

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik Vašeg djeteta ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom Vašeg djeteta ili ljekarnikom ako niste sigurni oko bilo kojih uputa ili ako imate bilo kakva pitanja. Vaš liječnik može propisati drugu jačinu lijeka Kromeja ako Vaše dijete treba drugačiju dozu.

Kromeja se ubrizgava pod kožu (supkutana primjena). Dostupne su i napunjena štrcaljka od 40 mg i napunjena brizgalica od 40 mg.

Preporučene doze lijeka Kromeja za svaku od odobrenih uporaba su prikazane u sljedećoj tablici:

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis		
Dob ili tjelesna težina	Koja količina i koliko često uzeti?	Bilješke
Djeca, adolescenti i odrasli u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine 30 kg ili više	40 mg svaki drugi tjedan	Nije primjenjivo
Djeca i adolescenti u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine od 10 kg do manje od 30 kg	20 mg svaki drugi tjedan	Nije primjenjivo

Artritis povezan s entezitismom		
Dob ili tjelesna težina	Koja količina i koliko često uzeti?	Bilješke
Djeca, adolescenti i odrasli u dobi od 6 i više godina, tjelesne težine 30 kg ili više	40 mg svaki drugi tjedan	Nije primjenjivo
Djeca i adolescenti u dobi od 6 i više godina, tjelesne težine od 15 kg do manje od 30 kg	20 mg svaki drugi tjedan	Nije primjenjivo

Plak psorijaza u pedijatrijskoj populaciji		
Dob ili tjelesna težina	Koja količina i koliko često uzeti?	Bilješke
Djeca i adolescenti u dobi od 4 do 17 godina, tjelesne težine 30 kg ili više	Početna doza od 40 mg, a zatim 40 mg nakon tjedan dana. Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan.	Nije primjenjivo
Djeca i adolescenti u dobi od 4 do 17 godina, tjelesne težine od 15 kg do manje od 30 kg	Početna doza od 20 mg, a zatim 20 mg nakon tjedan dana. Nakon toga, uobičajena doza je 20 mg svaki drugi tjedan.	Nije primjenjivo

Crohnova bolest

Dob ili tjelesna težina	Koja količina i koliko često uzeti?	Bilješke
Djeca, adolescenti i odrasli u dobi od 6 i više godina, tjelesne težine 40 kg ili više	Početna doza 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), nakon čega poslije dva tjedna slijedi doza od 40 mg. Ako je potreban brži odgovor na liječenje, liječnik Vam može propisati početnu dozu od 160 mg (u obliku četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili dvije injekcije od 40 mg na dan u dva uzastopna dana) i zatim 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu) nakon dva tjedna. Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan.	Ako ova doza ne djeluje dovoljno dobro, Vaš liječnik Vam može povećati doziranje na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.
Djeca i adolescenti u dobi od 6 do 17 godina, tjelesne težine manje od 40 kg	Početna doza 40 mg, nakon čega poslije dva tjedna slijedi doza od 20 mg. Ako je potreban brži odgovor na liječenje, liječnik može propisati početnu dozu od 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu) i zatim 40 mg nakon dva tjedna. Nakon toga, uobičajena doza je 20 mg svaki drugi tjedan.	Ako ova doza ne djeluje dovoljno dobro, liječnik Vam može povećati doziranje na 20 mg svaki tjedan.

Uveitis u pedijatrijskoj populaciji		
Dob ili tjelesna težina	Koja količina i koliko često uzeti?	Bilješke
Djeca i adolescenti u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine manje od 30 kg	20 mg svaki drugi tjedan	Liječnik Vašeg djeteta može propisati i početnu dozu od 40 mg, koja se može primijeniti tjedan dana prije početka primjene uobičajene doze. Preporučuje se da se Kromeja primjenjuje u kombinaciji s metotreksatom.
Djeca i adolescenti u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine 30 kg ili više	40 mg svaki drugi tjedan	Liječnik Vašeg djeteta može propisati i početnu dozu od 80 mg, koja se može primijeniti tjedan dana prije početka primjene uobičajene doze. Preporučuje se da se Kromeja primjenjuje u kombinaciji s metotreksatom.

Način i put primjene

Kromeja se primjenjuje potkožnom injekcijom (supkutana injekcija).

Detaljne informacije o injektiranju lijeka Kromeja su dane u dijelu 7 „Upute za uporabu“.

Ako primijenite više lijeka Kromeja nego što ste trebali

Ako slučajno injektirate veću količinu tekućine lijeka Kromeja ili primijenite lijek Kromeja češće nego je to preporučio liječnik, nazovite liječnika ili ljekarnika i objasnite im da je Vaše dijete primilo veću količinu. Vanjsko pakiranje lijeka uvijek ponesite sa sobom, čak i ako je prazno.

Ako primijenite manje lijeka Kromeja nego što ste trebali

Ako slučajno injektirate manju količinu tekućine lijeka Kromeja ili primijenite lijek Kromeja rjeđe nego je to preporučio liječnik ili ljekarnik, nazovite liječnika ili ljekarnika i objasnite im da je Vaše dijete primilo manju količinu. Vanjsko pakiranje lijeka uvijek ponesite sa sobom, čak i ako je prazno.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Kromeja

Zaboravite li primijeniti injekciju Vašem djetetu, dozu lijeka Kromeja morate primijeniti čim se sjetite. Nakon toga, sljedeću dozu primijenite Vašem djetetu onog dana kada je predviđena prvotnim rasporedom, kao da propusta nije bilo.

Ako Vaše dijete prestane uzimati lijek Kromeja

Odluku o prekidu primjene lijeka Kromeja potrebno je raspraviti s djetetovim liječnikom. Simptomi se Vašem djetetu mogu vratiti nakon prestanka primjene.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Većina nuspojava su blage do umjerene. No, neke mogu biti ozbiljne i zahtijevati liječenje. Nuspojave se mogu javiti još 4 mjeseca ili dulje nakon ubrizgavanja zadnje doze lijeka Kromeja.

Primijetite li bilo koji od dolje navedenih znakova alergijske reakcije ili zatajenja srca, **hitno potražite medicinsku pomoć:**

- težak osip, kopriivaču,
- otečeno lice, šake ili stopala,
- otežano disanje i gutanje,
- nedostatak zraka u naporu ili nakon lijeganja, oticanje stopala.

Primijetite li išta od dolje navedenog, **obavijestite svog liječnika što je prije moguće**

- znakove ili simptome infekcije kao što su vrućica, mučnina, rane, problemi sa zubima, pečenje pri mokrenju, osjećaj slabosti ili umora ili kašalj,
- simptome ili probleme sa živcima kao što su trnci, utrnulost, dvoslike ili slabost u rukama ili nogama,
- znakove raka kože kao što su kvržica ili otvorena rana koja ne cijeli,
- znakove i simptome koji upućuju na poremećaje u krvi poput uporne vrućice, stvaranja modrica, krvarenja, bljedila.

Sljedeće nuspojave uočene su pri primjeni adalimumaba:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- reakcije na mjestu ubrizgavanja (uključujući bol, oticanje, crvenilo ili svrbež),

- infekcije dišnog sustava (uključujući prehladu, curenje nosa, infekciju sinusa, upalu pluća),
- glavobolja,
- bol u trbuhu,
- mučnina i povraćanje,
- osip,
- bol u mišićima.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- ozbiljne infekcije (uključujući trovanje krvi i gripu),
- crijevne infekcije (uključujući gastroenteritis),
- kožne infekcije (uključujući celulitis i herpes zoster),
- infekcije uha,
- infekcije usta (uključujući infekcije zuba i herpes),
- infekcije reproduktivnih organa,
- infekcije mokraćnih putova,
- gljivične infekcije,
- infekcije zglobova,
- benigni tumori,
- rak kože,
- alergijske reakcije (uključujući sezonsku alergiju),
- dehidracija,
- promjene raspoloženja (uključujući depresiju),
- tjeskoba,
- otežano spavanje,
- poremećaj osjeta kao što su trnci, bockanje ili utrnulost,
- migrena,
- simptome kompresije korijena živca (uključujući bolove u donjem dijelu leđa i nozi),
- smetnje vida,
- upala oka,
- upala očnog kapka i oticanje oka,
- vrtoglavica (osjećaj da se prostorija vrti),
- osjećaj brzog kucanja srca,
- visok krvni tlak,
- navale crvenila,
- hematomi (vidi oteknuće sa zgrušanom krvi),
- kašalj,
- astma,
- nedostatak zraka,
- krvarenje u želucu i crijevima,
- dispepsija (probavne smetnje, nadutost, žgaravica),
- bolest vraćanja kiselog sadržaja iz želuca,
- *sicca* (suhi) sindrom (uključujući suhoću očiju i suhoću usta),
- svrbež,
- osip praćen svrbežom,
- stvaranje modrica,
- upala kože (primjerice ekcem),
- lomljenje noktiju,
- povećano znojenje,
- gubitak kose,
- nova pojava ili pogoršanje psorijaze,
- grčevi u mišićima,
- krv u mokraći,

- problemi s bubrežima,
- bol u prsnom košu,
- edem (nakupljanje tekućine u tijelu koje uzrokuje oticanje zahvaćenog tkiva),
- vrućica,
- smanjen broj trombocita, što povećava rizik od krvarenja i stvaranja modrica,
- poremećaj cijeljenja.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- neuobičajene infekcije (uključujući tuberkulozu i druge infekcije) do kojih dolazi kod slabljenja obrambenog sustava organizma,
- infekcije živčanog sustava (uključujući virusni meningitis),
- infekcije oka,
- bakterijske infekcije,
- divertikulitis (upala i infekcija debelog crijeva),
- rak, uključujući rak koji zahvaća limfni sustav (limfom) i melanom (oblik raka kože),
- imunološki poremećaji koji mogu zahvatiti pluća, kožu i limfne čvorove (najčešće kao stanje koje se zove sarkoidoza),
- vaskulitis (upala krvnih žila),
- nevoljno drhtanje,
- neuropatija (oštećenje živaca),
- moždani udar,
- dvoslike,
- gubitak sluha, zujanje,
- osjećaj da srce kuca nepravilno, primjerice, preskakanje otkucaja,
- problemi sa srcem koji mogu uzrokovati nedostatak zraka ili oticanje zglobova,
- srčani udar,
- stvaranje komore u stijenci velike arterije, upala vena i stvaranje ugruška, zatvaranje krvnih žila,
- bolest pluća koja uzrokuje nedostatak zraka (uključujući upalu),
- plućna embolija (blokada u plućnoj arteriji),
- pleuralna efuzija (abnormalno nakupljanje tekućine u pleuralnom prostoru),
- upala gušterače, koja uzrokuje jaku bol u trbuhu i leđima,
 - otežano gutanje,
 - edem (oticanje) lica,
 - upala žučnog mjehura, žučni kamenci,
 - masna jetra (nakupljanje masnoće u stanicama jetre),
 - noćno znojenje,
 - ožiljci,
 - raspadanje mišića,
 - sistemski eritemski lupus (imunološki poremećaj koji uključuje upalu kože, srca, pluća, zglobova i drugih organa),
 - isprekidan san,
 - impotencija,
 - upale.

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- leukemija (rak koji zahvaća krv i koštanu srž),
- teška alergijska reakcija uz šok,
- multipla skleroza,
- poremećaji živaca (kao upala očnog živca i Guillain-Barréov sindrom, stanje koje može uzrokovati slabost mišića, abnormalne osjete, trnce u rukama i gornjem dijelu tijela),

- zastoj rada srca,
- plućna fibroza (ožiljci na plućima),
- perforacija crijeva (rupa u stijenci crijeva),
- hepatitis (upala jetre),
- reaktivacija hepatitis B infekcije,
- autoimuni hepatitis (upala jetre uzrokovana vlastitim tjelesnim imunološkim sustavom),
- kožni vaskulitis (upala krvnih žila u koži),
- Stevens-Johnsonov sindrom (po život opasna reakcija sa simptomima nalik gripi i osip s mjehurićima),
- edem (oteklina) lica povezana s alergijskim reakcijama,
- multiformni eritem (upalni kožni osip),
- sindrom sličan lupusu,
- angioedem (lokalizirano oticanje kože),
- lihenoidne kožne reakcije (crvenkasto-ljubičasti kožni osip koji svrbi).

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- hepatosplenični T-stanični limfom (rijetki rak krvi često sa smrtnim ishodom),
- karcinom Merkelovih stanica (vrsta raka kože),
- zatajenje jetre,
- pogoršanje stanja koje se naziva dermatomiozitis (zapravo kao kožni osip praćen s mišićnom slabošću).

Neke nuspojave zabilježene uz adalimumab mogu biti bez simptoma te se mogu otkriti samo krvnim pretragama, a uključuju sljedeće:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- niska razina leukocita (bijelih krvnih stanica),
- niska razina eritrocita (crvenih krvnih stanica),
- povišena razina lipida u krvi,
- povišena razina jetrenih enzima.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- visoka razina leukocita (bijelih krvnih stanica),
- niska razina trombocita u krvi,
- povećana razina mokraćne kiseline u krvi,
- razina natrija u krvi izvan normalnih vrijednosti,
- niska razina kalcija u krvi,
- niska razina fosfata u krvi,
- visoke razine šećera u krvi,
- visoka razina laktat dehidrogenaze u krvi,
- pojava autoprotutijela u krvi,
- niska razina kalija u krvi.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- povišena razina bilirubina (vidljivo u nalazima krvne pretrage kojom se provjerava rad jetre).

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- niska razina bijelih krvnih stanica, crvenih krvnih stanica i krvnih pločica.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Kromeya

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici/kutiji iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Alternativne mjere čuvanja:

Ako je potrebno (primjerice, ako putujete), lijek Kromeya može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) najviše do 14 dana – pazite da je zaštitite od svjetlosti. Nakon što ste je izvadili iz hladnjaka i čuvati na sobnoj temperaturi, Vašu napunjenu štrcaljku **morate iskoristiti u roku od 14 dana ili je baciti**, čak i ako ste ju kasnije vratili u hladnjak.

Zabilježite datum kada ste bočicu prvi put izvadili iz hladnjaka i datum nakon kojega je morate baciti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Kromeya sadrži

- Djelatna tvar je adalimumab. Jedna bočica sadrži 40 mg adalimumaba u 0,8 ml otopine.
- Drugi sastojci su: natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, manitol, natrijev klorid, citratna kiselina hidrat, natrijev citrat, polisorbit 80, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

Kako Kromeya izgleda i sadržaj pakiranja

Kromeya 40 mg/0,8 ml otopina za injekciju (injekcija) za pedijatrijsku uporabu dolazi kao sterilna bistra, bezbojna otopina s 40 mg adalimumaba u 0,8 ml otopine.

Kromeya 40 mg/0,8 ml otopina za injekciju za pedijatrijsku uporabu dolazi u staklenoj bočici. Jedno pakiranje sadrži 1 bočicu (0,8 ml sterilne otopine), 1 sterilnu štrcaljku za injektiranje, 1 sterilnu iglu, 1 nastavak za bočicu i 2 jastučića natopljena alkoholom.

Kromeya je dostupna u obliku bočice, napunjene štrcaljke i/ili napunjene brizgalice.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Njemačka

Proizvođač

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
Austrija

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italija

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Upute za uporabu

Budite sigurni da ste pročitali i razumjeli te da slijedite ove Upute za uporabu prije nego primijenite lijek Kromeya. Prije nego što primijenite ovaj lijek prvi puta, Vaš zdravstveni radnik Vam mora pokazati kako se Kromeya ispravno priprema i primjenjuje koristeći set s bočicom. Ako imate bilo kakva pitanja, razgovarajte s Vašim zdravstvenim radnikom.

Lijek koji više nije odobren

7. Upute za uporabu

Kromeya[®] set s bočicom

Komponente i bočica s lijekom (adalimumab) za potkožnu injekciju, za jednokratnu primjenu 40 mg/0.8 mL



Napomena : slike su samo za ilustraciju

Pažljivo pročitajte cijele upute prije upotrebe Kromeya seta s bočicom.

Važne informacije

- Primjenjujte Kromeya set s bočicom samo ako vas je zdravstveni radnik osposobio za njezinu pravilnu upotrebu.
- Kromeya set s bočicom namijenjen je samo za jednokratnu upotrebu.
- Djeca si ne smiju sama davati injekcije, već im injekciju treba primijeniti za to osposobljena odrasla osoba.
- Čuvajte sve komponente Kromeya seta s bočicom i spremnik za odlaganje oštih predmeta izvan dohvata i pogleda djece.
- Nemojte tresti štrcaljku ni bočicu. Tresenje ih može oštetiti.
- Obratite se svom liječniku ili ljekarniku ako imate pitanja ili vam je potrebna podrška.

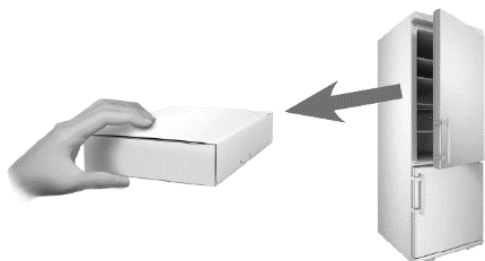
Informacije o čuvanju

- Čuvajte Kromeya set s bočicom u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetla
- Čuvajte Kromeya set s bočicom u hladnjaku na temperaturi između 2°C i 8°C.
- Ako je potrebno, primjerice dok ste na putu, Kromeya set s bočicom može se čuvati na sobnoj temperaturi do 14 dana.

1.korak

Skupite pribor i provjerite da nema oštećenja

1.1 Izvadite Kromeja set s bočicom iz hladnjaka.



1.2 Ostavite set barem 30 minuta na sobnoj temperaturi da bi se lijek zagrijao.

Injiciranje hladnog lijeka može biti bolno.



Upozorenje: Nemojte zagrijavati set ni na koji drugi način, kao npr. u mikrovalnoj pećnici, u vrućoj vodi ili na izravnoj sunčevoj svjetlosti.

1.3 Otvorite set i izvadite sve komponente te ih stavite na čistu, suhu i ravnu površinu.

Provjerite komponente kako biste bili sigurni da njihovo pakiranje ili sadržaj nisu oštećeni.,



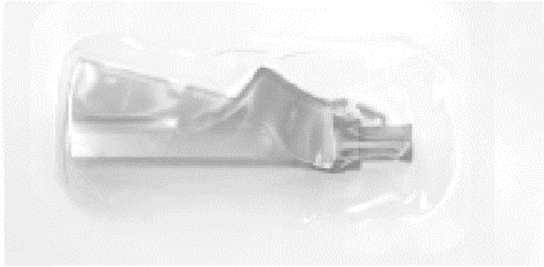
Bočica



Nastavak za bočicu



Jastučići s alkoholom



Igla



Štrcaljka

Upozorenje: Ne upotrebljavajte u slučaju oštećenja

1.4 Bit će vam potreban i sljedeći pribor koji nije uključen u set:

- čista kuglica od vate ili gaza i
- spremnik za oštre predmete (vidjeti dio 7.2).

Otvorite spremnik za oštre predmete tako da bude spreman.



1.5 U svojim bilješkama provjerite datum i mjesta injiciranja kako biste odlučili gdje ćete sada injicirati.



2. korak

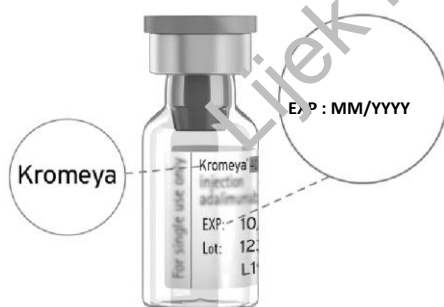
Pripremite bočicu

2.1 Operite ruke sapunom i vodom i dobro ih osušite.



Upozorenje: Rukavice ne zamjenjuju potrebu pranja ruku.

2.2 Provjerite ime Kromeja i rok valjanosti na naljepnici bočice.

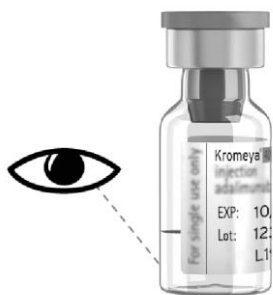


Upozorenje: Nemojte upotrebljavati bočicu ako:

- ime na bočici nije Kromeja.
- istekao je rok valjanosti na bočici.

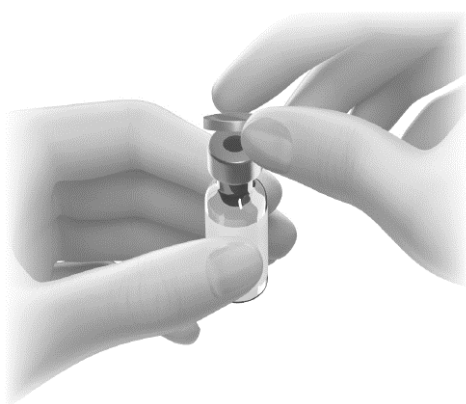
2.3 Provjerite tekućinu kako biste bili sigurni u sljedeće:

- tekućina je bistra, bezbojna i ne sadrži čestice.

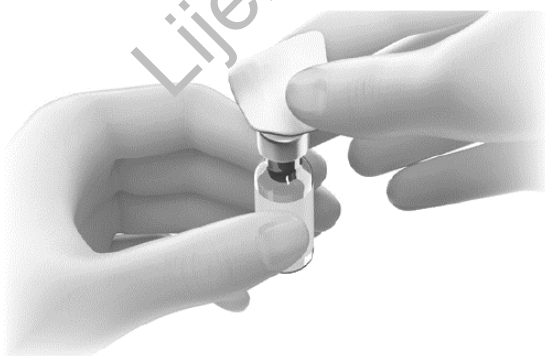


Upozorenje: Nemojte upotrebljavati bočicu ako je tekućina zamućena, obojena ili sadrži čestice ili pahuljice.

2.4 Polako skinite žutu kapicu s bočice.

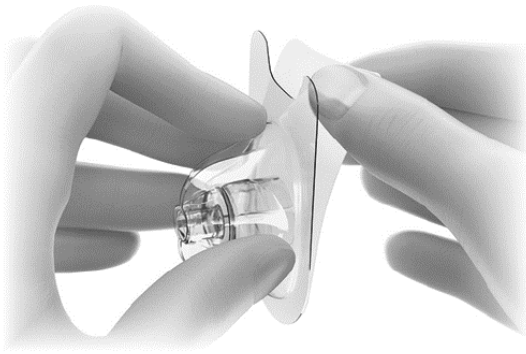


2.5 Prebrišite cijeli vrh bočice jastučićem natopljenim alkoholom, a zatim jastučić bacite u smeće.



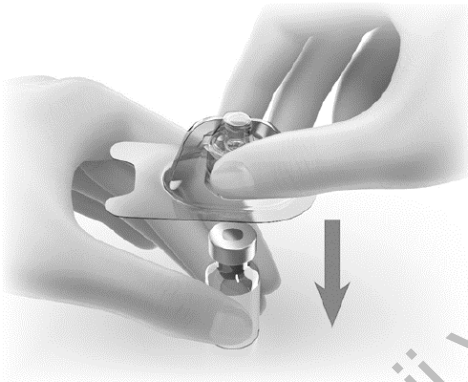
Upozorenje: Nemojte dodirivati vrh bočice nakon čišćenja.

2.6 Odljepite papirni pokrov s podloška u kojem se nalazi nastavak za bočicu, ali iz njega nemojte vaditi nastavak za bočicu.

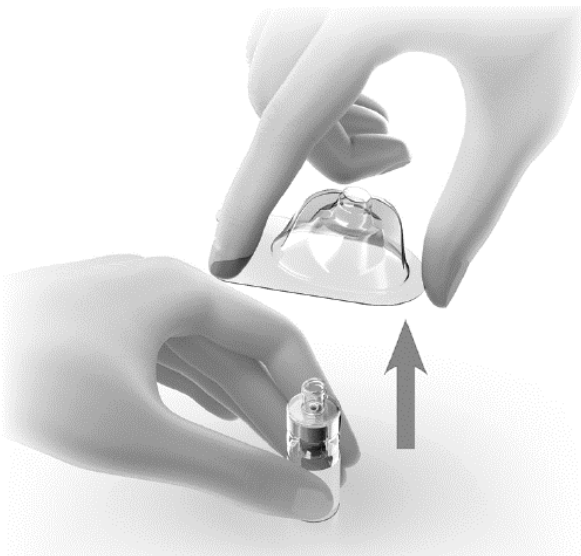


Upozorenje: Nemojte dodirivati nastavak za bočicu.

2.7 Dok je nastavak za bočicu još u svom podlošku, natakните nastavak za bočicu na vrh bočice tako da zvučno sjedne na svoje mjesto.

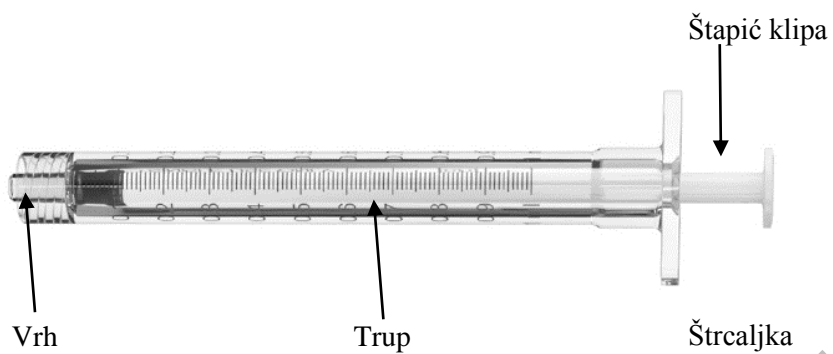


2.8 Držite bočicu i podignite podložak s nje. Kako bi nastavak ostao na vrhu bočice, podložak držite za njegov vanjski rub.



3. korak

Pripremite štrcaljku



3.1 Odljepite kako biste otvorili pakiranje štrcaljke i uhvatite štrcaljku za trup.



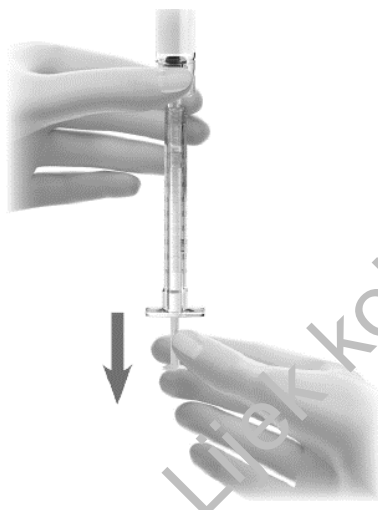
Upozorenje: Nemojte dodirivati vrh štrcaljke.

3.2 Držite nastavak za bočicu, umetnite u njega vrh štrcaljke i uvrтите ga da se spoje.



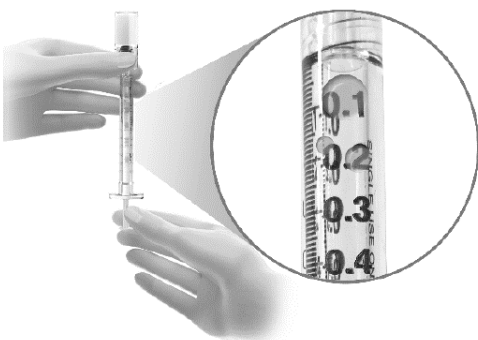
3.3 Okrenite bočicu naopako tako da bude vertikalna, dok je štrcaljka još uvijek pričvršćena na nju.

3.4 Držite bočicu i štrcaljku vertikalno te polako izvucite propisanu dozu.



Upozorenje: Ako se štapić klipa izvuče do kraja van, bacite štrcaljku.
Ne pokušavajte ga ponovno umetnuti, već upotrijebite novi set.

3.5 Polako potisnite štapić klipa do kraja unutra da biste istisnuli lijek natrag u bočicu. Na taj način uklonit ćete sve zračne prostore ili mjehuriće.

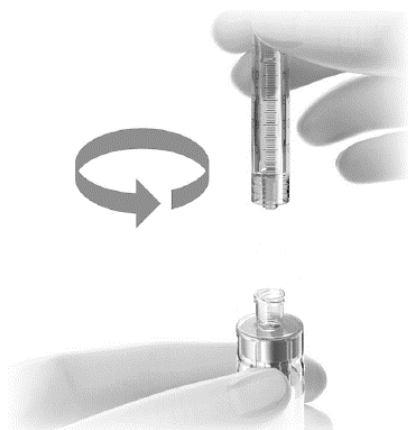


Ponovno polako izvucite klip do propisane doze i zatim ga zaustavite.

Ako još uvijek vidite zračne prostore ili mjehuriće na vrhu štrcaljke, ponavljajte ovaj korak dok zračni prostori ili mjehurići ne nestanu. Nemojte tresti štrcaljku.

Upozorenje: Nemojte upotrebljavati štrcaljku ako je u njoj prisutna velika količina zraka.

3.6 Prevrnite bočicu i štrcaljku, čvrsto držite nastavak za bočicu i odvinite štrcaljku s nastavka bočice.



3.7 Stavite štrcaljku na čistu i ravnu površinu.

Upozorenje: Ne dodirujte vrh štrcaljke.

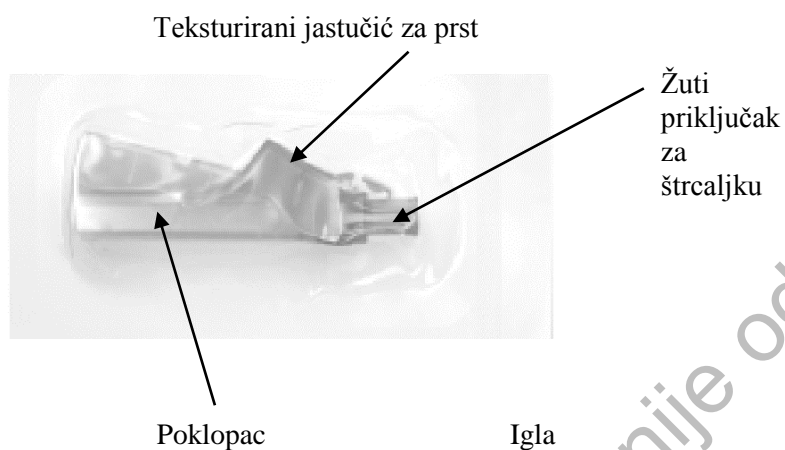
Upozorenje: Ne bacajte bočicu u smeće.

Lijek koji više nije odobren

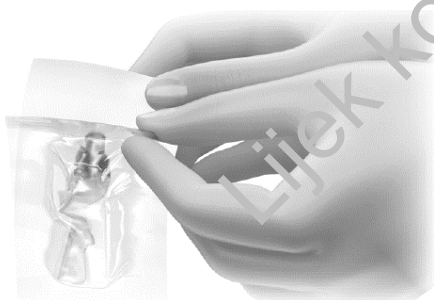
4. korak

Pripremite iglu

Sigurnosni pokrov za iglu



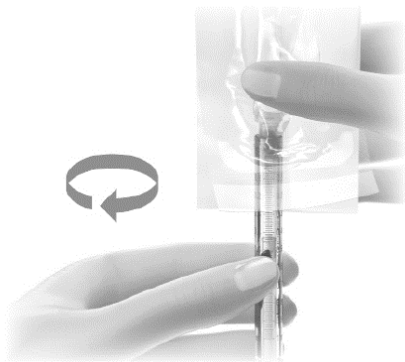
4.1 Odljepite kako biste otvorili pakiranje igle i otkrili žuti priključak za štrcaljku.



Upozorenje: Nemojte vaditi iglu iz pakiranja.

Upozorenje: Nemojte dirati žuti priključak.

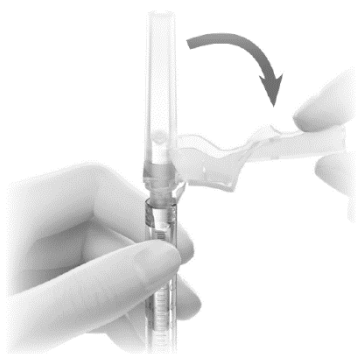
4.2 Umetnite vrh štrcaljke u žuti priključak za štrcaljku i uvrтите ih kako bi se spojili.



4.3 Povucite pakiranje igle i skinite ga s igle.

Upozorenje: Nemojte skidati prozirni poklopac s igle.

4.4 Povucite ružičasti sigurnosni pokrov za iglu unatrag prema štrcaljki .



Upozorenje: Nemojte odvajati ružičasti sigurnosni pokrov za iglu od žutog priključka.

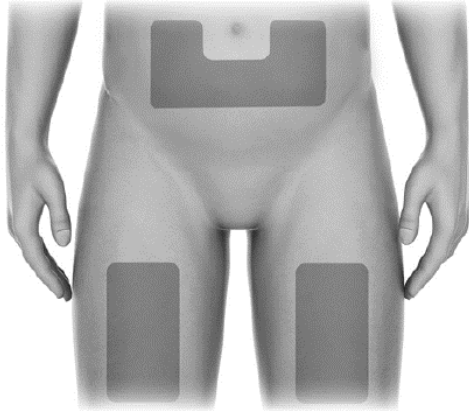
4.5 Stavite štrcaljku na čistu i ravnu površinu.

5. korak

Pripremite se za injekciju

5.1 Odaberite mjesto injiciranja na:

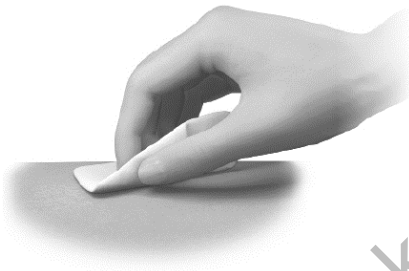
- prednjoj strani bedara
- ili
- donjem dijelu trbuha (injicirajte barem 5 centimetara dalje od pupka).



Svaki put odaberite drugo mjesto (barem 2,5 centimetra dalje od prethodnog mjesta injiciranja) kako biste smanjili crvenilo, nadraženosť i druge probleme s kožom.

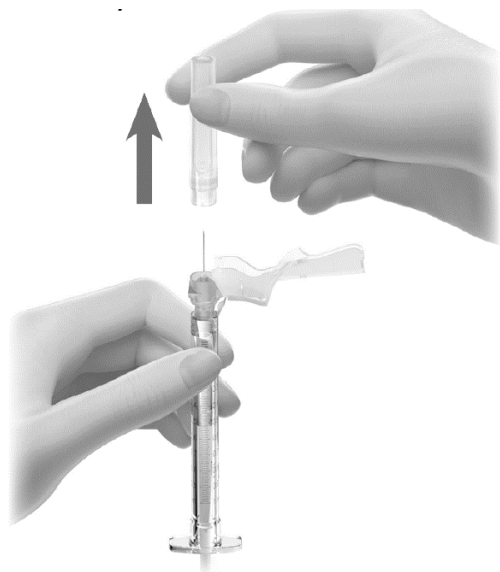
Upozorenje: Nemojte injicirati u područje koje je bolno (na dodir), na kojem su prisutne modrice, koje je crveno, tvrdo ili na kojem su prisutni ožiljci ili strije.

5.2 Mjesto injiciranja očistite jastučićem natopljenim alkoholom, i zatim jastučić bacite.



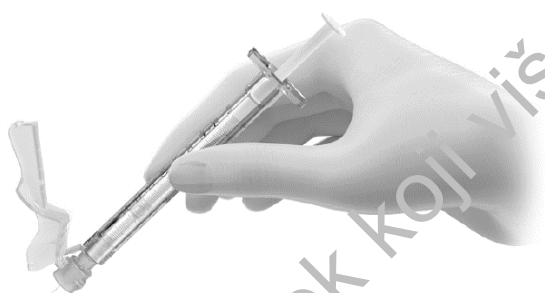
Upozorenje: Nemojte puhati na ili dodirivati mjesto injiciranja nakon što ga očistite.

5.3 Skinite prozirni poklopac igle tako da ga povučete ravnim pokretom, a zatim ga bacite.



Upozorenje: Ne pokušavajte vratiti poklopac igle natrag na iglu

5.4 Držite štrcaljku kao olovku, tako da ružičasti sigurnosni pokrov za iglu pokazuje prema gore.



6. korak

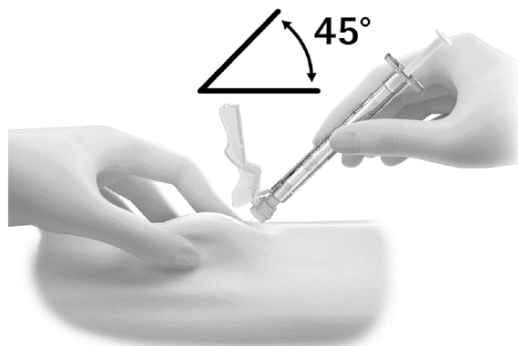
Injicirajte lijek

6.1 Drugom rukom nježno uhvatite očišćeni kožni nabor i držite ga.



Upozorenje: Nemojte dodirivati ciljno mjesto injiciranja.

6.2 Brzim i kratkim pokretom, zabodite iglu u kožu pod kutom od 45°.



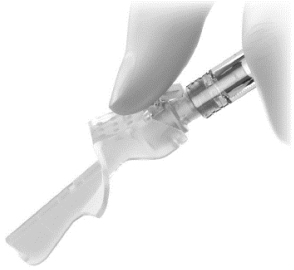
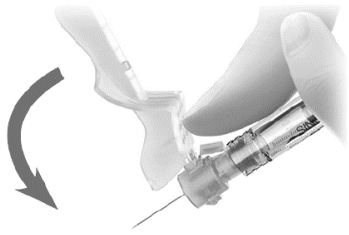
Napomena: Kad steknete iskustvo, pronaći ćete kut (između 45° i 90°) koji je najugodniji za Vas i Vaše dijete.

6.3 Lagano potisnite bijeli štapić klipa do kraja prema dolje tako da se štrcaljka isprazni.



6.4 Izvucite iglu iz kože pazeći pritom da je izvlačite pod istim kutom pod kojim je uvedena. Zatim otpustite kožni nabor.

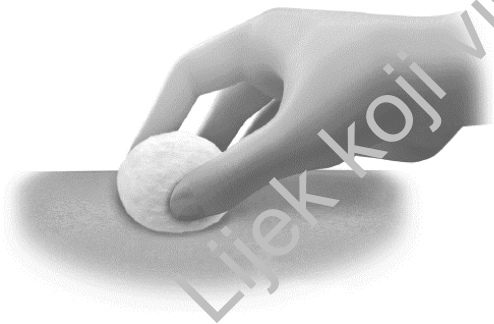
6.5 Stavite palac ili kažiprst u sredinu teksturiranog jastučića za prst te gurnite sigurnosni pokrov prema naprijed preko igle dok ne čujete ili ne osjetite da se zaključao.



6.6 Igla je sada prekrivena i sigurna. Sada se može baciti u spremnik za ostre predmete.

Upozorenje: Ako niste injicirali cijelu dozu, nazovite svog liječnika.

6.7 U slučaju krvi ili tekućine na mjestu injiciranja, nježno na kožu na 10 sekundi pritisnite kuglicu od vate ili gazu.



Upozorenje: Nemojte trljati mjesto injiciranja.

7. korak

Zabilježite injekciju i bacite komponente

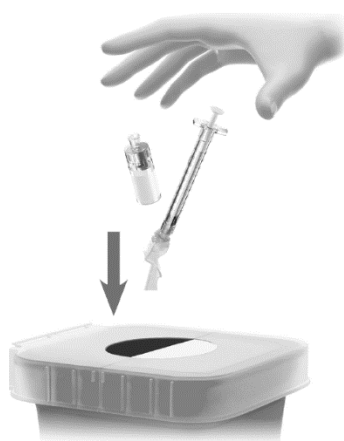
7.1 Nakon što ste uspješno injicirali lijek, u svoje bilješke upišite:

- mjesto injiciranja
- datum
- sve probleme koje ste možda imali

- broj serije (na naljepnici bočice).



7.2 Bacite iskorištenu štrcaljku sa zaštićenom iglom i bočicu s pričvršćenim nastavkom za bočicu u spremnik za oštre predmete



Upozorenje: Držite spremnik za odlaganje oštih predmeta izvan dohvata djece.

Upozorenje: Nemojte čuvati neiskorišteni dio lijeka.

Upozorenje: Ne bacajte štrcaljku ni bočicu u kućanski otpad

Ako nemate spremnik za odlaganje oštih predmeta, možete koristiti kućanski spremnik koji je:

- izrađen od izdržljive plastike;
- može se zatvoriti poklopcem koji čvrsto prijanja i otporan je na ubode te će spriječiti ispadanje oštih predmeta,
- uspravan i stabilan tijekom upotrebe,
- otporan na curenje i
- pravilno obilježen da bi upozorio na opasan otpad u spremniku.

7.3 Kada je spremnik za odlaganje oštih predmeta gotovo pun, trebate slijediti nacionalne smjernice za pravilan način odlaganja spremnika oštih predmeta.

Upozorenje: Nemojte reciklirati spremnik za odlaganje oštih predmeta.