

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIŲ SANTRAUKA

Neberegistruotas vaistinis preparatas

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kromeya 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
Kromeya 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kromeya 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Kiekviename 0,8 ml vienadoziame užpildytame švirkšte yra 40 mg adalimumabo.

Kromeya 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje.

Kiekviename 0,8 ml vienadoziame užpildytame švirkštiklyje yra 40 mg adalimumabo.

Adalimumabas – tai rekombinantinis žmogaus monokloninis antikūnas, kurį gamina kininio žiurkėno kiaušidžių ląstelės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija).

Skaidrus bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Reumatoidinis artritas

Kromeya kartu su metotreksatu skirtas:

- vidutinio sunkumo ir sunkaus aktyvaus reumatoidinio artrito gydymui suaugusiems pacientams, kai atsakas į ligą modifikuojančius vaistus, įskaitant metotreksatą, buvo nepakankamas.
- sunkaus aktyvaus ir progresuojančio reumatoidinio artrito gydymui suaugusiems pacientams, kurie anksčiau nebuvo gydyti metotreksatu.

Kromeya gali būti skirtas monoterapija, jeigu metotreksatas netoleruojamas arba jeigu toliau gydyti metotreksatu negalima.

Nustatyta, kad adalimumabas, skiriamas kartu su metotreksatu, mažina sąnarių pažeidimo progresavimo rodiklį, nustatomą rentgenologiškai, ir pagerina fizinę funkciją.

Jaunatvinis idiopatinis artritas

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas

Kromeja, kartu su metotreksatu skirtas pacientams nuo 2 metų amžiaus, sergantiems aktyviu jaunatviniu idiopatininiu poliartritu, kai atsakas į vieną ar daugiau ligą modifikuojančių vaistų nuo reumato yra nepakankamas. Kromeja monoterapijai gali būti skiriamas, kai metotreksatas netoleruojamas arba kai toliau gydyti metotreksatu negalima (informaciją apie monoterapijos efektyvumą žr. 5.1 skyriuje). Adalimumabo vartojimas jaunesniems kaip 2 metų pacientams nėra ištirtas.

Su entezitu susijęs artritas

Kromeja skirtas gydyti aktyviam su entezitu susijusiam artritui 6 metų amžiaus ir vyresniems pacientams, kuriems atsakas į įprastą gydymą buvo nepakankamas arba kurie netoleruoja įprasto gydymo (žr. 5.1 skyrių).

Ašinis spondiloartritas

Ankilozuojantis spondilitas

Kromeja skirtas suaugusiems pacientams, sergantiems sunkiu aktyviu ankiloziniu spondilitu, kuriems atsakas į įprastą gydymą buvo nepakankamas.

Ašinis spondiloartritas be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių

Kromeja skirtas suaugusiems pacientams, sergantiems sunkiu ašiniu spondiloartritu be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių, bet su objektyviais uždegimo požymiais - padidėjęs CRB ir (arba) nustatyti uždegiminiai pakitimai MRT, ir kuriems atsakas į gydymą nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo buvo nepakankamas arba kurie šių vaistinių preparatų netoleravo.

Psoriazinis artritas

Kromeja skirtas aktyvaus progresuojančio psoriazinio artrito gydymui suaugusiems pacientams, kai atsakas į ankstesnę ligą modifikuojantį vaistą nuo reumato buvo nepakankamas. Nustatyta, kad adalimumabas sumažina periferinių sąnarių pažeidimų progresavimo rodiklį, nustatytą rentgenologiškai, pacientams, sergantiems poliartritiniais simetriniais ligos potipiais (žr. 5.1 skyrių), ir pagerina fizinę funkciją.

Psoriazė

Kromeja skirtas vidutinio sunkumo ar sunkios lėtinės plokštelinės psoriazės gydymui suaugusiems pacientams, kuriems reikalingas sisteminis gydymas.

Plokštelinė psoriazė vaikams

Kromeja skirtas sunkios lėtinės plokštelinės psoriazės gydymui paaugliams ir vaikams nuo 4 metų amžiaus, kuriems vietinis gydymas ir fototerapija buvo nepakankamai veiksmingi ar kuriems šie gydymo metodai netinka.

Krono liga

Kromeja skirtas vidutinio sunkumo ir sunkios aktyvios Krono ligos gydymui suaugusiems pacientams, kuriems nebuvo atsako į pilną ir adekvatų gydymą kortikosteroidais ir/arba imunosupresantais, arba kurie netoleravo tokio gydymo arba tokiam gydymui buvo kontraindikacijų.

Krono liga vaikams

Kromeja skirtas vidutinio sunkumo ir sunkios aktyvios Krono ligos gydymui vaikams (nuo 6 metų amžiaus), kuriems buvo nepakankamas atsakas į įprastinį gydymą, įskaitant pirminį gydymą dieta ir

kortikosteroidais, ir/arba imunomodulatoriais, arba kurie netoleravo tokio gydymo arba tokiam gydymui buvo kontraindikacijų.

Opinis kolitas

Kromeya skirtas vidutinio sunkumo arba sunkaus aktyvaus opinio kolito gydymui suaugusiems pacientams, kuriems atsakas į įprastinį gydymą, įskaitant kortikosteroidus ir 6 merkaptopuriną (6-MP) arba azatiopriną (AZA) buvo nepakankamas, arba kurie netoleravo tokio gydymo arba tokiam gydymui buvo kontraindikacijų.

Uveitas

Kromeya skirtas neinfekcinio tarpinio, užpakalinio ir panuveito gydymui suaugusiems pacientams, kuriems atsakas į gydymą kortikosteroidais buvo nepakankamas, pacientams, kuriems reikalingas tausojantis gydymas kortikosteroidais, arba kuriems gydymas kortikosteroidais yra negalimas.

Vaikų uveitas

Kromeya skirtas vaikų lėtinio neinfekcinio priekinio uveito gydymui vyresniems kaip 2 metų vaikams, kuriems nebuvo tinkamo atsako į įprastą gydymą arba jo netoleravo, arba kuriems įprastas gydymas netinka.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Kromeya gali pradėti ir stebėti tik gydytojas, turintis patirties diagnozuojant ir gydant ligas, kurioms gydyti yra skiriamas Kromeya. Prieš skiriant gydymą Kromeya, oftalmologams patariama pasitarti su tinkamu specialistu (žr. 4.4 skyrių). Kromeya gydomiems pacientams turi būti išduota speciali paciento priminimo kortelė.

Pacientai, išmokyti tinkamai švirkšti Kromeya, gali patys tai daryti, jei gydytojas nuspręs, kad tai įmanoma, ir patys prireikus kreipsis dėl medicininės apžiūros.

Gydymo Kromeya metu kiti vaistiniai preparatai (pvz., kortikosteroidai ir / ar imunomodulatoriai) turi būti skiriami optimaliomis dozėmis.

Dozavimas

Reumatoidinis artritas

Rekomenduojama Kromeya dozė suaugusiems pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu, yra 40 mg adalimumabo, švirkščiamo vieną kartą kas antrą savaitę po oda. Gydymo Kromeya metu reikia tęsti gydymą metotreksatu.

Gydymo Kromeya metu gali būti tęsiami gliukokortikoidai, salicilatai, nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo arba analgetikai. Dėl derinimo su ligą modifikuojančiais vaistiniais preparatais nuo reumato, išskyrus metotreksatą, žr. 4.4 ir 5.1 skyrius.

Skiriant monoterapiją pacientams, kuriems sumažėja atsakas į 40 mg Kromeya dozę kas antrą savaitę, dozę galima didinti iki 40 mg adalimumabo kas savaitę, arba 80 mg kas antrą savaitę.

Turimi duomenys rodo, kad klinikinis atsakas paprastai pasiekiamas per 12 savaitių nuo gydymo pradžios. Pacientams, kuriems per šį laikotarpį atsakas nepasireiškė, gydymo tęstinumą reikia apsvarstyti iš naujo.

Kromeya gali būti tiekiamas kitokiame prietaise, priklausomai nuo individualių gydymo poreikių.

Dozavimo pertrauka

Gali prirreikti laikinai nutraukti vaistinio preparato skyrimą, pvz., prieš operaciją ar esant sunkiai infekcijai.

Turimi duomenys rodo, kad adalimumabo skyrimo atnaujinimas po 70 dienų ar ilgesnės pertraukos sukelia tokį patį klinikinio atsako dydį ir pasižymi panašiu saugumo profiliu kaip ir prieš nutraukimą.

Ankilozuojantis spondilitas, ašinis spondiloartritas be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių ir psoriazinis artritas

Rekomenduojama Kromeja dozė suaugusiems pacientams, sergantiems ankilozuojančiu spondilitu, ašiniu spondiloartritu be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių ir psoriazinis artritu, yra 40 mg adalimumabo, švirkščiamo vieną kartą kas antrą savaitę po oda.

Turimi duomenys rodo, kad klinikinis atsakas paprastai pasiekiamas per 12 savaitių nuo gydymo pradžios. Pacientams, kuriems per šį laikotarpį atsakas nepasireiškė, gydymo tęsimą reikia apsvarstyti iš naujo.

Psoriazė

Rekomenduojama pradinė Kromeja dozė suaugusiems pacientams yra 80 mg, skiriama po oda, po to skiriant 40 mg po oda kas antrą savaitę, pradedant praėjus vienai savaitei nuo pradinės dozės.

Jeigu per 16 savaitių nepasireiškė atsakas į gydymą, gydymo tęsimą reikia atidžiai svarstyti iš naujo.

Po 16 savaitių pacientams, kuriems atsakas į 40 mg Kromeja, švirkščiamo kas antrą savaitę, buvo nepakankamas, dozę galima padidinti iki 40 mg per savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę. 40 mg kas savaitę ar 80 mg kas antrą savaitę gydymo naudą ir riziką reikia atidžiai persvarstyti pacientams, kuriems atsakas į gydymą po dozės padidinimo yra nepakankama (žr. 5.1 skyrių). Jeigu, skiriant 40 mg kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę, pasireiškia pakankamas atsakas į gydymą, dozę galima vėliau sumažinti iki 40 mg kas antrą savaitę.

Kromeja gali būti tiekiamas kitokianė prietaise, priklausomai nuo individualių gydymo poreikių.

Krono liga

Rekomenduojamas Kromeja indukcijos režimas suaugusiems pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkia Krono liga, yra 80 mg 0-ąją savaitę, po to 40 mg 2-ąją savaitę. Jeigu reikalingas greitesnis atsakas į gydymą, gali būti skiriama 160 mg 0-ąją savaitę (keturios 40 mg injekcijos per vieną dieną arba dvi 40 mg injekcijos per dieną dvi dienas iš eilės), po to 80 mg 2-ąją savaitę (dvi 40 mg injekcijos per vieną dieną), turint omenyje, kad nepageidaujamų poveikių rizika yra didesnė indukcijos metu.

Po indukcinio gydymo rekomenduojama dozė yra 40 mg kas antrą savaitę po oda. Jeigu pacientas nutraukė Kromeja vartojimą ir pasikartoję ligos požymiai ir simptomai, Kromeja skyrimą galima atnaujinti. Turima mažai patirties apie šio vaistinio preparato skyrimo atnaujinimą praėjus daugiau kaip 8 savaitėms nuo paskutinės dozės.

Palaikomojo gydymo metu kortikosteroidų dozės gali būti palaipsniui mažinamos pagal klinikinės praktikos gaires.

Kai kuriems pacientams, kuriems sumažėja atsakas į gydymą Kromeja 40 mg kas antrą savaitę, dozę galima padidinti iki 40 mg Kromeja kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Kai kuriems pacientams, kuriems atsakas į gydymą nepasireiškė per 4 savaites, gali būti naudinga tęsti palaikomąjį gydymą iki 12-osios savaitės. Jeigu per šį laikotarpį nestebima atsako gydymą, gydymo tęsimą reikia atidžiai svarstyti iš naujo

Kromeja gali būti tiekiamas kitokiame prietaise, priklausomai nuo individualių gydymo poreikių.

Opinis kolitas

Rekomenduojamas Kromeja indukcijos režimas suaugusiems pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkiu opiniu kolitu, yra 160 mg 0-ąją savaitę (keturios 40 mg injekcijos per vieną dieną arba dvi 40 mg injekcijos per dieną dvi dienas iš eilės), po to 80 mg 2-ąją savaitę (dvi 40 mg injekcijos per vieną dieną). Po indukcinio gydymo rekomenduojama dozė yra 40 mg kas antrą savaitę po oda.

Palaikomojo gydymo metu kortikosteroidų dozės gali būti palaipsniui mažinamos pagal klinikinės praktikos gaires.

Kai kuriems pacientams, kuriems sumažėja atsakas į gydymą Kromeja 40 mg kas antrą savaitę, dozė galima padidinti iki 80 mg Kromeja kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Turimi duomenys rodo, kad klinikinis atsakas paprastai pasiekiamas per 2-8 savaites nuo gydymo pradžios. Pacientams, kuriems per šį laikotarpį atsakas į gydymą nepasireiškia, gydymas Kromeja neturėtų būti tęsiamas.

Kromeja gali būti tiekiamas kitokiame prietaise priklausomai nuo individualių gydymo poreikių.

Uveitas

Rekomenduojama pradinė Kromeja dozė suaugusiems pacientams, sergantiems uveitu, yra 80 mg, po to skiriama 40 mg kas antrą savaitę, pradedant praėjus vienai savaitei nuo pradinės dozės. Turima mažai patirties apie gydymo pradėjimą vien tik adalimumabu. Gydymą Kromeja galima pradėti kartu su kortikosteroidais ir/arba kitais ne biologiniais imunomodulatoriais. Kartu vartojamų kortikosteroidų dozė gali būti palaipsniui mažinama remiantis klinicine praktika, pradedant praėjus dviem savaitėms nuo gydymo Kromeja pradžios.

Rekomenduojama kasmet įvertinti ilgalaikio gydymo naudą ir riziką (žr. 5.1 skyrių).

Kromeja gali būti tiekiamas kitokiame prietaise, priklausomai nuo individualių gydymo poreikių.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Dozės koreguoti nereikia.

Pacientams, kurių inkstų ir/arba kepenų funkcija sutrikusi

Adalimumabo poveikis šiems pacientams netirtas, todėl dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vaikų populiacija

Jaunatvinis idiopatinis artritas

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas nuo 2 metų amžiaus

Pacientams nuo 2-ųjų metų, sergantiems jaunatviniu idiopatiniu poliartritu, rekomenduojama Kromeja dozė priklauso nuo kūno svorio (1 lentelė). Kromeja vartojamas leidžiant po oda kas antrą savaitę.

1 lentelė. Kromeja dozavimas pacientams, sergantiems jaunatviniu idiopatinIU poliartritu

| Paciento svoris | Dozavimo režimas |
|-----------------------|-------------------------|
| Nuo 10 kg iki < 30 kg | 20 mg kas antrą savaitę |
| ≥ 30 kg | 40 mg kas antrą savaitę |

Turimi duomenys rodo, jog klinikinis atsakas paprastai pasiekiamas per 12 gydymo savaitę. Reikia atidžiai iš naujo apsvarstyti, ar tęsti gydymą, jeigu per šį laikotarpį pacientui atsako nebuvo.

Adalimumabas nėra skirtas jaunesniems kaip 2 metų amžiaus pacientams vartoti šiai indikacijai.

Kromeja gali būti tiekiamas kitokiame prietaise, priklausomai nuo individualių gydymo poreikių.

Su entezitu susijęs artritas

Pacientams nuo 6-erių metų, sergantiems su entezitu susijusiu artritu, rekomenduojama Kromeja dozė priklauso nuo kūno svorio (2 lentelė). Kromeja vartojamas leidžiant po oda kas antrą savaitę.

2 lentelė. Kromeja dozavimas pacientams, sergantiems su entezitu susijusiu artritu

| Paciento svoris | Dozavimo režimas |
|-----------------------|-------------------------|
| Nuo 10 kg iki < 30 kg | 20 mg kas antrą savaitę |
| ≥ 30 kg | 40 mg kas antrą savaitę |

Adalimumabo vartojimas jaunesniems kaip 6 metų vaikams, sergantiems su entezitu susijusiu artritu, nėra ištirtas.

Kromeja gali būti tiekiamas kitokiame prietaise, priklausomai nuo individualių gydymo poreikių.

Plokštelinė psoriazė vaikams

4–17 metų pacientams, sergantiems plokšteline psoriaze, rekomenduojama Kromeja dozė priklauso nuo kūno svorio (3 lentelė). Kromeja vartojamas leidžiant po oda.

3 lentelė. Kromeja dozavimas vaikams, sergantiems plokšteline psoriaze

| Paciento svoris | Dozavimo režimas |
|-----------------------|--|
| Nuo 10 kg iki < 30 kg | Pradinė 20 mg dozė, po to vartojant 20 mg kas antrą savaitę, pradedant po savaitės nuo pradinė dozės |
| ≥ 30 kg | Pradinė 40 mg dozė, po to vartojant 40 mg kas antrą savaitę, pradedant po savaitės nuo pradinė dozės |

Reikia atidžiai apsvarstyti, ar tęsti gydymą ilgiau kaip 16 savaitę, jeigu per šį laikotarpį pacientui atsako į gydymą nebuvo.

Jeigu Kromeja reikia gydyti pakartotinai, turi būti laikomasi pirmiau nurodytų dozės ir gydymo trukmės rekomendacijų.

Adalimumabo saugumas vaikams, sergantiems plokšteline psoriaze, buvo vertintas stebint vidutiniškai 13 mėnesių.

Adalimumabas nėra skirtas jaunesniems kaip 4 metų amžiaus vaikams vartoti šiai indikacijai.

Kromeja gali būti tiekiamas kitokiame prietaise, priklausomai nuo individualių gydymo poreikių.

Krono liga vaikams

6–17 metų pacientams, sergantiems Krono liga, rekomenduojama Kromeja dozė priklauso nuo kūno svorio (4 lentelė). Kromeja vartojamas leidžiant po oda.

4 lentelė. Kromeja dozavimas vaikams, sergantiems Krono liga

| Paciento svoris | Pradinė dozė | Palaikomoji dozė pradedant nuo 4 savaitės |
|-----------------|---|---|
| < 40 kg | <ul style="list-style-type: none">• 40 mg 0-inę savaitę ir 20 mg 2-ąją savaitę <p>Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, įvertinus, kad vartojant didesnę įsotinamąją dozę galima didesnė šalutinio poveikio rizika, galima vartoti tokią dozę:</p> <ul style="list-style-type: none">• 80 mg 0-inę savaitę ir 40 mg 2-ąją savaitę | 20 mg kas antrą savaitę |
| ≥ 40 kg | <ul style="list-style-type: none">• 80 mg 0-inę savaitę ir 40 mg 2-ąją savaitę <p>Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, įvertinus, kad vartojant didesnę įsotinamąją dozę galima didesnė šalutinio poveikio rizika, galima vartoti tokią dozę:</p> <ul style="list-style-type: none">• 160 mg 0-inę savaitę ir 80 mg 2-ąją savaitę | 40 mg kas antrą savaitę |

Pacientams, kuriems nepasireiškia atsakas į gydymą, gali būti naudinga padidinti dozę:

- < 40 kg: 20 mg kas savaitę
- ≥ 40 kg: 40 mg kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę

Reikia atidžiai apsvarstyti gydymo tęsimą pacientams, kuriems nebuvo atsako į gydymą per 12 gydymo savaitę.

Adalimumabas nėra skirtas jaunesniems kaip 6 metų amžiaus vaikams vartoti šiai indikacijai.

Kromeja gali būti tiekiamas kitokiame prietaise, priklausomai nuo individualių gydymo poreikių.

Vaikų uveitas

Pacientams nuo 2-ųjų metų, sergantiems uveitu, rekomenduojama Kromeja dozė priklauso nuo kūno svorio (5 lentelė). Kromeja vartojamas leidžiant po oda.

Vaikų uveito gydymo patirties vien adalimumabu, o ne derinyje su metotreksatu, nėra.

5 lentelė. Kromeja dozavimas vaikams, sergantiems uveitu

| Paciento svoris | Dozavimo režimas |
|-----------------|---|
| < 30 kg | 20 mg kas antrą savaitę kartu su metotreksatu |
| ≥ 30 kg | 40 mg kas antrą savaitę kartu su metotreksatu |

Pradedant gydymą Kromeja prieš savaitę iki palaikomojo gydymo pradžios < 30 kg sveriantiems pacientams galima skirti 40 mg, o ≥ 30 kg sveriantiems pacientams 80 mg įsotinamąją dozę. Klinikinių duomenų apie adalimumabo įsotinosios dozės vartojimą jaunesniems kaip 6 metų vaikams nėra (žr. 5.2 skyrių).

Kromeja nėra skirtas jaunesniems kaip 2 metų pacientams vartoti šiai indikacijai.

Rekomenduojama kasmet įvertinti ilgalaikio gydymo tęsimo naudą ir riziką (žr. 5.1 skyrių).

Kromeja gali būti tiekiamas kitokiame prietaise, priklausomai nuo individualių gydymo poreikių.

Opinis kolitas vaikams

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 4 iki 17 metų amžiaus dar nenustatytas. Duomenų nėra. Adalimumabo vartojimas vaikams, jaunesniems nei 4 metų, šiai indikacijai negalimas.

Psoriazinis artritas ir ašinis spondiloartritas, įskaitant ankilozuojantį spondilitą

Adalimumabas nėra skirtas vartoti vaikams ankilozinio spondilito ir psoriazinio artrito gydymui.

Vartojimo metodas

Kromeja yra leidžiamas po oda. Išsamios vartojimo instrukcijos pateiktos pakuotės lapelyje.

Kromeja gali būti tiekiamas kitokuose vartojimo įtaisuose.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Aktyvi tuberkuliozė ar kitos sunkios infekcijos, pvz., sepsis, bei oportunistinės infekcijos (žr. 4.4 skyrių).

Vidutinio sunkumo ir sunkus širdies nepakankamumas (III/IV NYHA klasė) (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs išpėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Norint pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, turi būti aiškiai užrašytas paskirto vaistinio preparato pavadinimas ir serijos numeris.

Infekcijos

TNF-antagonistais gydomi pacientai yra imlesni sunkiems infekciniams susirgimams. Sutrikusi plaučių funkcija gali padidinti infekcijų išsivystymo riziką. Todėl pacientus prieš gydymą, gydant ir po gydymo Kromeja būtina atidžiai stebėti dėl infekcijų, įskaitant ir tuberkuliozės. Kadangi adalimumabo eliminacija gali trukti iki keturių mėnesių, todėl visą šį laikotarpį reikėtų tęsti stebėjimą.

Kromeja negalima pradėti gydyti pacientų, kuriems yra aktyvi infekcija, įskaitant lėtinę ar lokalizuotą infekciją, kol ji bus išgydyta. Pacientams, kurie buvo susidūrę su tuberkulioze ir pacientams, kurie keliavo į šalis, kuriose yra didelė rizika užsikrėsti tuberkulioze ar endeminėmis mikozeimis, tokiomis kaip histoplazmozė, kokcidioidomikozė ar blastomikozė, prieš pradėdami gydymą Kromeja turi būti atidžiai apsvaistyti šio gydymo rizika ir nauda (žr. *Kitos oportunistinės infekcijos*).

Pacientus, kuriems gydantis Kromeja prasideda nauja infekcija, reikia atidžiai stebėti ir atlikti visus reikiamus diagnostinius tyrimus. Pacientui, kuriam prasideda nauja sunki infekcija ar sepsis, reikia skirti tinkamą gydymą antimikrobiniais ar priešgrybeliniais vaistais ir, kol infekcija nebus išgydyta, Kromeja vartojimą laikinai nutraukti. Gydytojai turi būti atsargūs, nusprendę skirti Kromeja pacientams, kuriems praeityje buvo pasikartojanti infekcija arba būklė, didinanti polinkį į infekcijas, įskaitant ir tuos, kurie tuo pat metu vartojo imunosupresinius vaistus.

Sunkios infekcijos

Buvo gauta pranešimų apie sunkias infekcijas, įskaitant sepsį, kurios sukeltos bakterijų, mikobakterijų, invazinių grybelinių, parazitų, virusinių ar kitų oportunistinių infekcijų, tokių kaip listeriozė, legioneliozė ir pneumocistinė infekcija, pacientams gydomiems adalimumabu.

Klinikinių tyrimų metu pastebėtos tokios sunkios infekcijos kaip pneumonija, pielonefritas, sepsinis artritas ir septicemija. Pastebėtos ir su infekcijomis susijusios hospitalizacijos ir mirtys.

Tuberkuliozė

Yra gauta pranešimų apie tuberkuliozės atvejus, įskaitant ir reaktyvacijos, naujai atsiradusios tuberkuliozės atvejus, tarp pacientų, gydomų adalimumabu. Pranešimuose aprašomi plaučių ir ekstrapulmoninės (t.y. diseminuotos) tuberkuliozės atvejai.

Visus pacientus, kuriems numatoma skirti Kromeja, reikia ištirti dėl aktyvios ar neaktyvios (latentinės) tuberkuliozinės infekcijos. Šiam tyrimui svarbus išsamus medicininis paciento, anksčiau sirgusio tuberkulioze ar turėjusio galimą ankstesnį kontaktą su aktyvia tuberkulioze sergančiais žmonėmis bei gavusio ankstesnį ir (ar) dabartinį imunosupresinį gydymą, įvertinimas. Visiems pacientams (galima atsižvelgti į vietines rekomendacijas) būtina atlikti atitinkamus tyrimus, pvz., tuberkulino mėginį ir rentgenologinį krūtinės ląstos tyrimą. Apie šiuos tyrimus ir jų rezultatus rekomenduojama pažymėti išpėjamojoje paciento kortelėje. Gydytojus reikia įspėti apie galimą klaidingai neigiamą tuberkulino odos mėginio rezultatą, ypač pacientams, kurie sunkiai serga arba kuriems yra imunodeficitas.

Jeigu diagnozuojama aktyvi tuberkuliozė, negalima pradėti gydyti Kromeja (žr. 4.3 skyrių).

Visose žemiau aprašytose situacijose reikia atidžiai įvertinti gydymo riziką ir naudą.

Jeigu įtariama latentinė tuberkuliozė, reikia pasikonsultuoti su gydytoju, turinčiu patirties gydant tuberkuliozę.

Jeigu diagnozuojama latentinė tuberkuliozė, prieš pradėdant gydyti Kromeja, būtina pradėti tinkamą gydymą, pagal vietines rekomendacijas skiriant profilaktinį prieštuberkuliozinį gydymą.

Apie profilaktinį prieštuberkuliozinį gydymą taip pat reikia pagalvoti prieš pradėdant Kromeja gydyti pacientus, kurie turi kelis ar reikšmingus tuberkuliozės rizikos veiksnius, net jei mėginiai tuberkuliozei yra neigiami, o taip pat pacientus, kurie anksčiau sirgo latentine arba aktyvia tuberkulioze, kuriems negalima patvirtinti adekvataus gydymo kurso buvimo.

Nepaisant prieštuberkuliozinio profilaktinio gydymo, adalimumabu gydytiems pacientams pasitaikė tuberkuliozės reaktyvacijos atvejų. Kai kuriems pacientams, kurie buvo sėkmingai gydyti dėl aktyvios tuberkuliozės, gydant adalimumabu, tuberkuliozė išsivystė vėl.

Pacientams būtina nurodyti, kad kreiptųsi į gydytoją, jeigu vartojant Kromeja arba po gydymo šiuo vaistiniu preparatu pasireiškia tuberkuliozinei infekcijai būdingų požymių/simptomų (pvz., nepraeinantis kosulys, išsekimas/sumažėjęs kūno svoris, subfebrilus karščiavimas, apatija).

Kitos oportunistinės infekcijos

Oportunistinių infekcijų atvejai, įskaitant invazines grybelines infekcijas, buvo pastebėti adalimumabu gydomiems pacientams. Pacientams, kurie gydomi TNF-antagonistais, šios infekcijos nebuvo laiku nustatytos ir pradėtos tinkamai gydyti, dėl to buvo mirties atvejų.

Jei pacientui pasireiškia tokie požymiai ir simptomai, kaip karščiavimas, bendras negalavimas, svorio kritimas, prakaitavimas, kosulys, dusulys ir (arba) plaučių infiltratai ar kitos rimtos sisteminės ligos su ar be šoko, reikia įtarti invazinę grybelinę infekciją ir nedelsiant nutraukti gydymą Kromeja. Diagnozės nustatymas ir empirinis priešgrybelinis gydymas šiems ligoniams turi būti atliktas pasikonsultavus su gydytoju, kuris turi patirties invazinių grybelinių infekcijų gydymo srityje.

Hepatito B reaktyvacija

Pacientams, vartojantiems TNF antagonistą, įskaitant adalimumabą, lėtiniais viruso nešiotams (t.y. turintiems paviršinį antigeną), pasitaikė hepatito B reaktyvacijos atvejų. Kai kurie atvejai baigėsi mirtimi. Prieš pradėdami gydyti Kromeja, pacientus reikia iširti dėl HBV infekcijos. Pacientams, kuriems yra teigiamas hepatito B infekcijos tyrimo rezultatas, rekomenduojama gydytojo, turinčio hepatito B gydymo patirties, konsultacija.

HBV nešiotams, kuriuos reikia gydyti Kromeja, gydymo metu ir keletą mėnesių po gydymo nutraukimo reikia nuolat atidžiai stebėti, ar nėra aktyvios HBV infekcijos požymių ir simptomų. Neturima tinkamų duomenų apie pacientų, HBV nešiotų, gydymą TNF antagonistais, derinant su priešvirusiniais vaistais, siekiant išvengti HBV reaktyvacijos. Pacientams, kuriems nustatyta HBV reaktyvacija, gydymą Kromeja reikia nutraukti ir pradėti veiksmingą priešvirusinį gydymą bei atitinkamą palaikomąjį gydymą.

Neurologiniai reiškiniai

TNF antagonistai, įskaitant adalimumabą, retais atvejais siejami su centrinės nervų sistemos demielinizuojančių ligų, įskaitant išsėtinę sklerozę ir optinį neuritą, periferinės nervų sistemos demielinizuojančių ligų, įskaitant *Guillain-Barre* sindromą, klinikinių požymių atsiradimu arba paūmėjimu ir(ar) šioms ligoms būdingų požymių, nustatomų radiografiniais tyrimais, atsiradimu. Gydytojas turėtų gerai pasvarstyti, ar skirti Kromeja pacientams, kuriems yra ar neseniai atsirado demielinizuojančių centrinės ar periferinės nervų sistemos sutrikimų; pasireiškus kuriam nors iš šių sutrikimų, reikia apsvarstyti Kromeja vartojimo nutraukimą. Yra žinomas ryšys tarp vidurinio uveito ir demielinizuojančių centrinės nervų sistemos sutrikimų. Pacientams, sergantiems neinfekciniu viduriniu uveitu, prieš pradėdami gydymą Kromeja ir reguliariai gydymo metu reikia atlikti neurologinį įvertinimą, kad būtų įvertinta, ar nėra demielinizuojančių centrinės nervų sistemos sutrikimų ir ar jie nesivysto.

Alerginės reakcijos

Klinikinių tyrimų metu pastebėta retų su adalimumabo vartojimu susijusių sunkių alerginių reakcijų. Taip pat klinikinių tyrimų metu nedažnai pasitaikė nesunkių alerginių reakcijų, susijusių su adalimumabo vartojimu. Tyrimo metu buvo pranešimų apie sunkias alergines reakcijas, įskaitant anafilaksiją, susijusias su adalimumabo vartojimu. Pasireiškus anafilaksinei ar kitokiai sunkiai alerginei reakcijai, Kromeja vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir pradėti atitinkamai gydyti.

Imunosupresija

Tiriant 64 pacientus, sergančius reumatoidiniu artritu ir gydomus adalimumabu, nepastebėta uždelsto tipo padidėjusio jautrumo slopinimo, imunoglobulinų kiekio mažėjimo ar efektorinių T-, B-, NK ląstelių, monocitų / makrofagų bei neutrofilų skaičiaus pokyčių.

Piktybiniai navikai ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Klinikinių TNF antagonistų tyrimų kontroliuojamos fazės metu daugiau piktybinių ligų atvejų, įskaitant limfomą, nustatyta TNF antagonisto gavusiems pacientams, lyginant su kontrolinės grupės

pacientais. Tačiau jų buvo retai. Tyrimai, kai vaistas jau buvo rinkoje, parodė, kad gydant TNF antagonistais buvo fiksuota susirgimų leukemija atvejų. Reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams, kuriems yra įsisenėjusi, labai aktyvi uždegiminė liga, yra padidėjusi limfomos ir leukemijos rizika, kuri apsunkina rizikos įvertinimą. Dabartinėmis žiniomis, TNF antagonistu gydomiems pacientams negalima atmesti galimos limfomų, leukemijos ir kitų piktybinių procesų rizikos.

Piktybinės ligos, kartais mirtinos, buvo fiksuotos tarp vaikų, paauglių ir jaunuolių (iki 22 metų amžiaus), gydytų TNF-antagonistais (kai gydymas pradėtas ≤ 18 metų amžiuje), įskaitant ir adalimumabą, vaistui jau esant rinkoje. Maždaug pusė jų buvo limfomos. Kiti atvejai buvo labai įvairūs piktybiniai susirgimai ir labai reti piktybiniai susirgimai, kurie paprastai būna susiję su imunosupresija. Negalima atmesti piktybinių susirgimų rizikos vaikams ir paaugliams, gydomiems TNF-antagonistais.

Vaistui jau esant rinkoje, adalimumabą vartojusiems pacientams retai registruota hepatospleninės T ląstelių limfomos atvejų. Šio reto T-ląstelių limfomos tipo ligos eiga yra labai agresyvi ir paprastai baigiasi mirtimi. Kai kurie iš šių, su adalimumabo vartojimu susijusių, hepatospleninės T-ląstelių limfomos atvejų pasireiškė jauniems suaugusiems pacientams, kurie uždegiminei žarnų ligai gydyti kartu vartojo azatioprino ar 6-merkaptopurino. Reikia gerai apsvarstyti galimą pavojų kartu skiriant adalimumabą su azatioprinu ar 6-merkaptopurinu. Kromeya gydomiems pacientams atmesti hepatospleninės T-ląstelių limfomos atsiradimo rizikos negalima (žr. 4.8 skyrių).

Tyrimų, kuriuose dalyvautų piktybinėmis ligomis sirgę pacientai ar pacientai, kuriems gydymas būtų tęsiamas po to, kai vartojant adalimumabą atsirado piktybinis procesas, neatlikta. Todėl būtina imtis papildomų atsargumo priemonių, jeigu numatoma Kromeya gydyti šiuos pacientus (žr. 4.8 skyrių).

Prieš pradėdant gydyti Kromeya ir gydymo metu, visus pacientus, ir ypač tuos, kurie anksčiau buvo intensyviai gydomi imunosupresantais, ar pacientus, sergančius psoriaze, kuriems buvo skiriamas PUVA gydymas, reikia iširti dėl nemelanominio odos vėžio. Yra duomenų apie melanomą ir Merkelio ląstelių karcinomą pacientams, gydytiems TNF-antagonistais, taip pat ir adalimumabu (žr. 4.8 skyrių).

Tiriamąjį klinikinį tyrimą metu, kuriame buvo vertinamas kito TNF-antagonisto infliksimabo naudojimas pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkia lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) forma, buvo gauta pranešimų apie didesnę piktybinių navikų, dažniausiai plaučių ar galvos bei kaklo srities, atvejų skaičių tarp infliksimabu gydytų pacientų, lyginant juos su kontrolinės grupės pacientais. Visi pacientai daug rūkė. Todėl sergantiesiems LOPL, o taip pat pacientams, kuriems dėl dažno rūkymo yra didesnė rizika atsirasti piktybinėms navikams, reikia atsargiai skirti bet kuriuos TNF antagonistus.

Pagal turimus duomenis nėra žinoma, ar gydymas adalimumabu turi įtakos displazijos arba storosios žarnos vėžio išsivystymo rizikai. Visi opiniu kolitu sergantys pacientai, kuriems yra padidėjusi displazijos arba storosios žarnos karcinomos rizika (pvz., pacientai, sergantys lėtiniu opiniu kolitu arba sergantys pradiniu sklerotiniu cholangitu), arba kuriems anksčiau yra buvusi displazija ar storosios žarnos karcinoma, turi būti prieš gydymą ir per visą ligos eigą reguliariai tikrinami dėl displazijos. Šių patikrinimų metu turi būti atliekama kolonoskopija ir imamos biopsijos laikantis vietinių rekomendacijų.

Hematologinės reakcijos

Buvo gauta duomenų apie retus pancitopenijos atvejus, įskaitant ir aplastinę anemiją, gydant TNF antagonistais. Gydant adalimumabu buvo stebima nepageidaujamų reiškinų hematologinėje sistemoje, įskaitant ir mediciniškai reikšmingą citopeniją (pvz., trombocitopeniją, leukopeniją). Visiems pacientams, vartojantiems Kromeya, reikėtų patarti, kad jie skubiai kreiptųsi į gydytoją tuo atveju, jei jiems atsirastų įtariamų kraujo diskrazijų požymių ar simptomų (pvz., užsitęsęs karščiavimas, mėlynių atsiradimas, kraujavimas, blyškumas). Reikėtų apsvarstyti gydymo Kromeya nutraukimą pacientams, kuriems patvirtinta reikšminga hematologinė patologija.

Vakcinacija

Panašus antikūnų atsakas į vakcinaciją standartine 23-valente pneumokokine vakcina ir gripo viruso trivalente vakcina buvo stebimas su 226 suaugusiais asmenimis, sergančiais reumatoidiniu artritu, kurie buvo gydomi adalimumabu arba placebo, atlikto tyrimo metu. Nėra duomenų apie antrinę infekcijos perdavimą su gyvomis vakcinomis adalimumabu gydomiems pacientams.

Prieš pradėdant gydymą adalimumabu vaikams, jeigu įmanoma, rekomenduojama atlikti visus skiepus, numatytus galiojančioje skiepų programoje.

Pacientai, vartojantys adalimumabą, gali būti skiepijami vakcinomis, išskyrus gyvas vakcinas. Nerekomenduojama skirti gyvų vakcinų (pvz., BCG vakcinos) kūdikiams, turėjusiems kontaktą su adalimumabu intrauteriniame laikotarpyje 5 mėnesius nuo paskutinės motinai nėštumo metu skirtos adalimumabo injekcijos.

Stazinis širdies nepakankamumas

Kito TNF antagonistų klinikinių tyrimų metu buvo pastebėtas stazinio širdies nepakankamumo paūmėjimas ir padidėjęs mirtingumas nuo jo. Pacientams, vartojantiems adalimumabą, taip pat pastebėti stazinio širdies nepakankamumo paūmėjimo atvejai. Kromėya atsargiai skirti pacientams, kuriems yra nesunkus širdies nepakankamumas (I/II NYHA klasė). Kromėya negalima skirti, kai yra vidutinio sunkumo ar sunkus širdies nepakankamumas (žr. 4.3 skyrių). Pacientams, kuriems pasireiškė stazinis širdies nepakankamumas arba paūmėjo jo požymiai, gydymą Kromėya reikia nutraukti.

Autoimuniniai procesai

Gydymas Kromėya gali sąlygoti autoimuninių antikūnų susidarymą. Nežinoma, ar ilgai vartojamas adalimumabas turi įtakos autoimuninių ligų atsiradimui. Jei po gydymo Kromėya pacientui pasireiškia simptomai, panašūs į vilkligės sindromui būdingus simptomus, ir yra teigiama antikūnų reakcija prieš dvigrandę DNR, daugiau gydyti Kromėya negalima (žr. 4.8 skyrių).

Biologinių LMARV ar TNF antagonistų vartojimas kartu

Klinikinių tyrimų metu, kai anakinra buvo vartotas kartu su kitu TNF antagonistu, etanerceptu, stebėta sunkių infekcijų be papildomos klinikinės naudos, lyginant su vien etanercepto vartojimu. Dėl nepageidaujamo reiškinio, stebėto vartojant etanercepto ir anakinros derinį, prigimties, panašus toksinis poveikis gali pasireikšti, vartojant anakinrą su kitais TNF antagonistais. Todėl nerekomenduojama derinti adalimumabą ir anakinrą (žr. 4.5 skyrių).

Adalimumabo vartojimas kartu su kitais biologiniais LMARV (pvz., anakinra ar abataceptu) arba kitais TNF-antagonistais nerekomenduojamas, remiantis galima infekcijų rizika, tarp jų ir sunkių infekcijų, o taip pat dėl kitų galimų farmakologinių sąveikų (žr. 4.5 skyrių).

Chirurgija

Yra mažai chirurginių procedūrų saugumo patirties pacientams, gydomiems adalimumabu. Jeigu yra suplanuota chirurginė procedūra, reikėtų atkreipti dėmesį į ilgą adalimumabo pusinės eliminacijos periodą. Pacientas, vartojantis Kromėya, ir kuriam tuo metu yra reikalinga chirurginė intervencija, turėtų būti atidžiai stebimas dėl galimų infekcijų, ir joms pasireiškus, turėtų būti imtasi atitinkamų priemonių. Yra mažai saugumo patirties pacientams, kuriems vartojant adalimumabą, buvo atliekama artroplastika.

Plonosios žarnos obstrukcija

Tai, kad negaunamas atsakas gydant Krono ligą, gali rodyti, kad yra nejudančių fibrozinųjų susiaurėjimų, kuriuos gali reikėti gydyti chirurginiu būdu. Turimi duomenys rodo, kad adalimumabo vartojimas susiaurėjimų nesukelia ir nepasunkina.

Senyvi pacientai

Sunkių infekcinių susirgimų dažnis tarp adalimumabu gydytų vyresnių kaip 65 metų amžiaus pacientų buvo didesnis, negu tarp jaunesnių kaip 65 metų amžiaus pacientų (3,7 % lyginant su 1,5 %). Kai kurie iš jų mirė. Gydant senyvus žmones ypatingas dėmesys turi būti skiriamas infekcijų rizikai.

Vaikų populiacija

Žr. anksčiau pateiktą poskyrį „Vakcinacija“.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg) 0,8 ml dozėje, t. y., jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Adalimumabas buvo tirtas pacientams, sirgusiems reumatoidiniu artritu, jaunatvinių idiopatinio poliartritu ir psoriaziniu artritu ir vartojusiems jį monoterapijai bei kartu su metotreksatu. Lyginant su adalimumabo monoterapija, antikūnų susidarė mažiau, kai šio vaistinio preparato buvo vartojama kartu su metotreksatu. Kai dalimumabas buvo vartojamas be metotreksato, susidarė daugiau antikūnų, padidėjo adalimumabo klirensas ir sumažėjo jo efektyvumas (žr. 5.1 skyrių).

Nerekomenduojama vartoti Kromeja ir anakinros derinio (žr. 4.4 skyrių „Biologinių LMARV ar TNF antagonistų vartojimas kartu“).

Nerekomenduojama vartoti Kromeja ir abatacepto derinio (žr. 4.4 skyrių „Biologinių LMARV ar TNF antagonistų vartojimas kartu“).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingo amžiaus moterys turi vartoti adekvačią kontracepciją nėštumui išvengti Kromeja vartojimo metu ir dar mažiausiai 5 mėnesius po paskutiniosios šio vaistinio preparato dozės.

Nėštumas

Dideliam skaičiui (maždaug 2100) prospektyviai surinktų nėštumo atvejų, kai nėštumo metu buvo vartojamas adalimumabas ir nėštumas baigėsi gyvagimio gimimu su žinoma jo sveikatos būkle, įskaitant daugiau kaip 1500 nėštumo atvejų, kai adalimumabas buvo vartojamas pirmąjį nėštumo trimestrą, didesnio, nei įprastai, naujagimių apsigimimų dažnio nenustatyta.

Į prospektyvų kohortinį registrą buvo atrinktos 257 moterys, sergančios reumatoidiniu artritu (RA) arba Krono liga (KL), gydytos adalimumabu bent pirmojo trimestro metu, ir 120 adalimumabu negydytų moterų, sergančių RA arba KL. Pagrindinis vertinimo kriterijus buvo reikšmingų apsigimimų, nustatytų kūdikio gimimo metu, dažnis. Nėštumų skaičius, kai gimė mažiausiai vienas gyvas kūdikis su reikšmingu apsigimimu, buvo 6 iš 69 (8,7 %) adalimumabu gydytų moterų, sergančių RA, ir 5 iš 74 (6,8 %) adalimumabu negydytų moterų, sergančių RA (nekoriguotas šansų santykis – 1,31; 95 % pasikliautinis intervalas – 0,38-4,52) ir 16 iš 152 (10,5 %) adalimumabu gydytų moterų, sergančių KL, bei 3 iš 32 (9,4 %) adalimumabu negydytų moterų, sergančių KL (nekoriguotas šansų santykis – 1,14; 95 % pasikliautinis intervalas – 0,31-4,16). Bendrai vertinant RA ir KL sergančias moteris, koreguotas šansų santykis (atsižvelgiant į skirtumus pradinio vertinimo metu) buvo 1,10 (95 % pasikliautinis intervalas – 0,45-2,73). Nebuvo nustatyta aiškių skirtumų, vertinant adalimumabu gydytų moterų ir negydytų moterų antrinius vertinimo kriterijus: spontaninius persileidimus, nereikšmingas anomalijas, priešlaikius gimdymus, naujagimių svorį ir sunkias ar

oportunistines infekcijas. Nebuvo pranešta apie negyvagimius arba piktybinius navikus. Duomenų interpretavimui gali turėti įtakos tyrimo metodologiniai apribojimai, įskaitant mažą tiriamųjų imtį ir tai, kad nebuvo taikytas atsitiktinio kodavimo metodas.

Toksiškumo vystymuisi tyrimų, atliktų su beždžionėmis, metu nepastebėta toksiškumo patelei, taip pat embriotoksiškumo ar teratogeniškumo požymių. Ikiklinikinių duomenų apie adalimumabo poveikį postnataliniam toksiškumui nėra (žr. 5.3 skyrių).

Nėštumo laikotarpiu vartojamas adalimumabas dėl TNF- α slopinimo gali sutrikdyti normal naujagimių imuninį atsaką. Adalimumabą nėštumo metu galima vartoti, tik jei būtinai reikia.

Adalimumabas gali pereiti per placenta į kraujo serumą naujagimiams, kurių motinos nėštumo metu buvo gydytos adalimumabu. Todėl tokiems kūdikiams gali būti didesnis infekcijos pavojus. Kūdikių, kurie būdami gimdoje buvo paveikti adalimumabo, nerekomenduojama skiepyti gyvomis vakcinomis (pvz., BCG vakcina) 5 mėnesius nuo paskutinės adalimumabo injekcijos motinai nėštumo metu.

Žindymas

Paskelbtuose literatūros šaltiniuose pateikiama ribota informacija apie tai, kad adalimumabas išskiriamas į motinos pieną labai mažomis koncentracijomis. Galimas adalimumabo kiekis motinos piene atitinka nuo 0,1 iki 1 % adalimumabo koncentracijos motinos kraujo serume. Imunoglobulino G baltymai, vartojami per burną, žarnyne yra suskaldomi, todėl jų biologinis prieinamumas yra žemas. Poveikio žindomiems naujagimiams ar kūdikiams nesitikima, todėl Kromeya galima vartoti žindymo laikotarpiu.

Vaisingumas

Ikiklinikinių duomenų apie adalimumabo poveikį vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Kromeya gali nežymiai veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Galvos sukimasis ir regos sutrikimas gali atsirasti vartojant Kromeya (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Klinikiniai tyrimai su pacientais, sergančiais supūliavusiu hidradenitu, šiame skyriuje, neįtraukti dėl visuomenės sveikatos priežasčių. Reikia atkreipti dėmesį, kad Kromeya nėra skirtas ir nepatvirtintas gydyti supūliavusį hidradenitą.

Saugumo duomenų santrauka

Iki 60 mėnesių trukmės ar ilgesnių kontroliuojamų pagrindinių tyrimų ir atviros fazės tyrimų metu Adalimumabas buvo tirtas su 9506 pacientais. Į šiuos tyrimus buvo įtraukti pacientai, sergantys reumatoidiniu artritu, su trumpalaike ir užsitęsusia ligos eiga, jaunatviniu idiopatininiu artritu (jaunatviniu idiopatininiu poliartritu ir su entezitu susijusiu artritu), o taip pat pacientai, sergantys ašiniu spondiloartritu (ankilozuojančiu spondilitu, ašiniu spondiloartritu be radiologinių AS požymių), psoriaziniu artritu, Krono liga, opiniu kolitu, psoriaze, supūliavusiu hidradenitu ir uveitu. Į pagrindinius kontroliuojamus tyrimus buvo įtraukti 6089 pacientai, gavę adalimumabą, ir 3801 pacientai, gydyti placebo ar aktyviu palyginamuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamojo periodo metu.

Dvigubai koduotos kontroliuojamos pagrindinių tyrimų dalies metu dėl nepageidajamų reiškinių gydymą nutraukė 5,9 % adalimumabą vartojusių pacientų ir 5,4 % pacientų, vartojusių kontrolinį vaistinį preparatą.

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias dažniausiai pranešama, yra infekcijos (tokios kaip nazofaringitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija ir sinusitas), reakcijos injekcijos vietoje (eritema, niežėjimas, hemoragija, skausmas arba tinimas), galvos skausmas bei raumenų ir kaulų skausmas.

Vartojant adalimumabą buvo gauta pranešimų apie sunkias nepageidaujamas reakcijas. Naviko nekrozės faktoriaus (TNF) antagonistai, tokie kaip adalimumabas, paveikia imuninę sistemą, ir jų vartojimas gali turėti įtakos organizmo gynybai prieš infekciją ir vėžį.

Vartojant adalimumabą taip pat buvo gauta pranešimų apie mirtinas ir gyvybei pavojingas infekcijas (įskaitant sepsį, oportunistines infekcijas ir tuberkuliozę), hepatito B (HBV) reaktyvaciją ir įvairias piktybines ligas (įskaitant leukemiją, limfomą ir hepatospleninę T-ląstelių limfomą [HSTCL]).

Taip pat buvo gauta pranešimų apie sunkias hematologines, neurologines ir autoimuninės sistemos reakcijas, įskaitant ir retus pranešimus apie pancitopeniją, aplazinę anemiją, centrinės ir periferinės nervų sistemos nervų mielininio dangalo nykimo reiškinius bei pranešimus apie vilkligę, su vilklige susijusias būkles ir Stivenso-Džonsono (*angl. Stevens-Johnson*) sindromą.

Vaikų populiacija

Paprastai nepageidaujamų reiškinių vaikams dažnis ir tipas buvo toks pats, kaip suaugusiesiems.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau pateiktas nepageidaujamų reakcijų sąrašas yra pagrįstas klinikinių tyrimų patirtimi bei patirtimi, įgyta vaistui patekus į rinką. Reakcijos yra išvardytos žemiau pateiktoje 6 lentelėje pagal organų sistemas ir dažnį labai dažni ($\geq 1/10$), dažni ($\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažni ($\geq 1/1000$ iki $< 1/100$); reti ($\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$) ir dažnis nežinomas – negali būti įvertintas pagal turimus duomenis. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka. Išvardyti didžiausiu dažniu pasireiškiantys nepageidaujami poveikiai. Žvaigždutė (*) atsirandanti stulpelyje „Organų sistemų klasės“ nurodo, kad daugiau informacijos yra pateikiama 4.3, 4.4 ir 4.8 skyriuose.

6 lentelė
Nepageidaujamas poveikis

| Organų sistemų klasė | Dažnis | Nepageidaujama reakcija |
|-----------------------------|-------------|--|
| Infekcijos ir infestacijos* | Labai dažni | Kvėpavimo takų infekcijos (įskaitant viršutinių ir apatinių kvėpavimo takų infekciją, pneumoniją, sinusitą, faringitą, nazofaringitą ir herpes viruso sukeltą pneumoniją) |
| | Dažni | Sisteminės infekcijos (įskaitant sepsį, kandidamikozę ir gripą), virškinimo trakto infekcijos (įskaitant virusinį gastroenteritą), odos ir minkštųjų audinių infekcijos (įskaitant paronichiją, celiulitą, impetigo, nekrotizuojantį fasciitą ir juostinę pūslelinę), ausų infekcijos, burnos ertmės infekcijos (įskaitant <i>herpes simplex</i> , burnos ertmės herpes ir dantų infekcijas), lytinių takų infekcijos (įskaitant vulvovaginalinę grybelinę infekciją), šlapimo takų infekcijos (įskaitant pielonefritą), grybelinės infekcijos, sąnarių infekcijos |

| Organų sistemų klasė | Dažnis | Nepageidaujama reakcija |
|---|------------------|---|
| | Nedažni | Neurologinės infekcijos (įskaitant virusinį meningitą), oportunistinės infekcijos ir tuberkuliozė (įskaitant kokcidioidomikozę, histoplazmozę ir <i>mycobacterium avium</i> komplekso infekcijas), bakterinės infekcijos, akių infekcijos, divertikulitas ¹⁾ |
| Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)* | Dažni | Odos vėžys išskyrus melanomą (įskaitant bazalinių ląstelių karcinomą ir plokščialąstelinę karcinomą), gerybinė neoplazma |
| | Nedažni | Limfoma**, Solidiniai navikai (įskaitant krūties vėžį, plaučių vėžį ir skydliaukės neoplazmą), melanoma** |
| | Reti | Leukemija ¹⁾ |
| | Dažnis nežinomas | Hepatospleninė T-ląstelių limfoma ¹⁾ , Merkelio ląstelių karcinoma (neuroendokrininė odos karcinoma) ¹⁾ |
| Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai* | Labai dažni | Leukopenija (įskaitant neutropeniją ir agranulocitozę), anemija |
| | Dažni | Leukocitozė, trombocitopenija |
| | Nedažni | Idiopatinė trombocitopeninė purpura |
| | Reti | Pancitopenija |
| Imuninės sistemos sutrikimai* | Dažni | Padidėjusio jautrumo reakcijos, alergijos (įskaitant sezonines alergijas) |
| | Nedažni | Sarkoidozė ¹⁾ , vaskulitas |
| | Reti | Anafilaksinė reakcija ¹⁾ |
| Metabolizmo ir mitybos sutrikimai | Labai dažni | Lipidų kiekio padidėjimas |
| | Dažni | Hipokalemija, šlapimo rūgšties kiekio padidėjimas, nenormalus natrio kiekis kraujyje, hipokalcemija, hiperglikemija, hipofosfatemija, |

| Organų sistemų klasė | Dažnis | Nepageidaujama reakcija |
|--------------------------------|-------------|--|
| | | dehidracija |
| Psichikos sutrikimai | Dažni | Nuotaikos svyravimai (įskaitant depresiją), nerimas, nemiga |
| Nervų sistemos sutrikimai* | Labai dažni | Galvos skausmas |
| | Dažni | Parestezijos (įskaitant hipesteziją), migrena, nervinių šaknelių užspaudimas |
| | Nedažni | Galvos smegenų kraujagyslių sutrikimas ¹⁾ , tremoras, neuropatija |
| | Reti | Išsėtinė sklerozė, mielininio dangalo sutrikimai (pvz., optinis neuritas, <i>Guillain-Barre</i> sindromas) ¹⁾ |
| Akių sutrikimai | Dažni | Regėjimo blogėjimas, konjunktyvitas, blefaritas, akių tinimas |
| | Nedažni | Dvejinimasis akyse |
| Ausies ir labirinto sutrikimai | Dažni | Svaigulys |
| | Nedažni | Kurtumas spengimas ausyse |
| Širdies sutrikimai* | Dažni | Tachikardia |
| | Nedažni | Miokardo infarktas ¹⁾ , aritmija, stazinis širdies nepakankamumas |
| | Reti | Širdies sustojimas |
| Kraujagyslių sutrikimai | Dažni | Hipertenzija, karščio bangos, hematomos |
| | Nedažni | Aortos aneurizma, arterijų okliuzija, tromboflebitas |

| Organų sistemų klasė | Dažnis | Nepageidaujama reakcija |
|---|------------------|--|
| Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai* | Dažni | Astma, dusulys, kosulys |
| | Nedažni | Plaučių embolija ¹⁾ , intersticinė plaučių liga, lėtinė obstrukcinė plaučių liga, pneumonitas, skystis pleuroje ¹⁾ |
| | Reti | Plaučių fibrozė ¹⁾ |
| Virškinimo trakto sutrikimai | Labai dažni | Pilvo skausmas, pykinimas ir vėmimas |
| | Dažni | VT kraujavimas, dispepsija, gastroezofaginio refliukso liga, sausumo sindromas |
| | Nedažni | Kasos uždegimas, rijimo sutrikimas, veido edema |
| | Reti | Žarnyno perforacija ¹⁾ |
| Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai* | Labai dažni | Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas |
| | Nedažni | Cholecistitas ir tulžies pūslės akmenligė, kepenų steatozė, bilirubino kiekio padidėjimas |
| | Reti | Hepatitas, hepatito B reaktyvacija ¹⁾ , autoimuninis hepatitas ¹⁾ |
| | Dažnis nežinomas | Kepenų nepakankamumas ¹⁾ |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Labai dažni | Išbėrimas (įskaitant ir besilupantį išbėrimą) |
| | Dažni | Psoriazės pablogėjimas arba naujas proveržis (įskaitant delnų ir pėdų pustulinę žvynelinę ¹⁾ , dilgėlinė, kraujosruvos (įskaitant ir purpurą), dermatitas (įskaitant egzemą), nagų lūžinėjimas, padidėjęs prakaitavimas, alopecija ¹⁾ , niežulys |

| Organų sistemų klasė | Dažnis | Nepageidaujama reakcija |
|--|------------------|--|
| | Nedažni | Naktinis prakaitavimas, randai |
| | Reti | Daugiaformė eritema ¹⁾ Stivenso-Džonsono (<i>angl. Stevens-Johnson</i>) sindromas ¹⁾ , angioedema ¹⁾ , odos vaskulitas ¹⁾ lichenoidinė odos reakcija ¹⁾ |
| | Dažnis nežinomas | Dermatomiozito simptomų pablogėjimas ¹⁾ |
| Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai | Labai dažni | Kaulų ir raumenų skausmai |
| | Dažni | Raumenų spazmai (įskaitant kraujo kreatinfosfokinazės kiekio padidėjimą) |
| | Nedažni | Rabdomiolizė sisteminė raudonoji vilkligė |
| | Reti | Į vilkligę panašus sindromas ¹⁾ |
| Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai | Dažni | Inkstų funkcijos nepakankamumas, hematurija |
| | Nedažni | Naktinis šlapinimasis |
| Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai | Nedažni | Erekcijos sutrikimas |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai* | Labai dažni | Injekcijos vietos reakcija (įskaitant injekcijos vietos eritemą) |
| | Dažni | Krūtinės skausmas, edema, karščiavimas ¹⁾ |
| | Nedažni | Uždegimas |
| Tyrimai* | Common | Koaguliacijos ir kraujavimo laiko sutrikimai (įskaitant pailgėjusį aktyvintą dalinį tromboplastino laiką), teigiami autoantikūnų tyrimai (įskaitant antikūnus prieš dvigrandę DNR), laktatdehidrogenazės kiekio kraujyje padidėjimas |
| Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos | Dažni | Pablogėjęs gijimas |

* platesnė informacija pateikta 4.3, 4.4 ir 4.8 skyriuose.

** įskaitant atvirus tęstinius tyrimus.

¹⁾ įskaitant duomenis gautus iš spontaninių pranešimų

Supūliavęs hidradenitas

Saugumo charakteristika pacientams, sergantiems supūliavusiu hidradenitu, gydomiems adalimumabu kas savaitę, atitiko žinomą adalimumabo saugumo charakteristiką.

Uveitas

Saugumo charakteristika pacientams, sergantiems uveitu, gydomiems adalimumabu kas antrą savaitę, atitiko žinomą adalimumabo saugumo charakteristiką.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Injekcijos vietos reakcijos

Pagrindinių kontroliuojamų vaikų ir suaugusiųjų tyrimų metu, 12,9 % adalimumabu gydytų pacientų buvo injekcijos vietos reakcijų (paraudimas ir (ar) niežėjimas, kraujosruva, skausmas ar tinimas) lyginant su 7,2 % vartojusiųjų placebo ar aktyvią kontrolę. Dėl injekcijos vietos reakcijų paprastai vaisto vartojimo nutraukti nereikėjo.

Infekcijos

Pagrindinių kontroliuojamų suaugusiųjų ir vaikų tyrimų metu infekcijų pasireiškimo dažnis buvo 1,51 atvejo per paciento metus adalimumabą vartojusiems ir 1,46 atvejo per paciento metus vartojusiems placebo ir aktyvią kontrolę pacientams. Dažniausiai pasireiškė nazofaringitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija ir sinusitas. Dauguma pacientų pasveikė po infekcijos tęsė adalimumabo vartojimą.

Sunkių infekcijų dažnis buvo 0,04 atvejo pacientui per metus adalimumabu gydytiems ir 0,03 atvejo pacientui per metus vartojusiems placebo ir aktyvią kontrolę pacientams.

Kontroliuojamų ir atviros fazės suaugusiųjų ir vaikų tyrimų, atliktų su adalimumabu, metu buvo stebėtos sunkios infekcijos (įskaitant mirtinas infekcijas, kurios pasitaikė retai), tarp jų buvo stebimi tuberkuliozės atvejai (įskaitant miltarinę ir ekstrapulmoninės lokalizacijos tuberkuliozė) ir invazinės oportunistinės infekcijos (pvz. diseminuota ar ekstrapulmoninė histoplazmozė, blastomikozė, kokcidiodomikozė, pneumocistinė infekcija, kandidamikozė, aspergiliozė ir listeriozė). Dauguma tuberkuliozės atvejų pasireiškė per pirmuosius aštuonerius mėnesius nuo gydymo pradžios, jie galimai atspindi latentinės ligos recidyvą.

Piktybiniai navikai ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Vykdamas adalimumabo tyrimą su jaunatviniu idiopatininiu artritu (jaunatviniu idiopatininiu poliartritu ir su entezitu susijusiu artritu) sergančiais pacientais, piktybinių navikų nebuvo stebėta 249 pediatriiniams pacientams, per 655,6 paciento metų. Be to adalimumabo tyrimų vaikams, sergantiems Krono liga, metu nebuvo stebėta jokių piktybinių susirgimų 192 vaikams per 498,1 paciento metų. Adalimumabo tyrimo su 59 vaikais, sergančiais lėtine plokšteline psoriaze, metu 77 pacientams vaikams per 80,0 paciento metų nebuvo stebėta jokių piktybinių ligų. Adalimumabo tyrimų vaikams, sergantiems uveitu, metu nebuvo stebėta jokių piktybinių susirgimų 60 vaikų per 58,4 paciento - metų.

Vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu reumatoidiniu artritu, ankilozuojančiu spondilitu, ašiniu spondiloartritu be radiologinių AS požymių, psoriaziniu artritu, psoriaze, supūliavusiu hidradenitu, Krono liga, opiniu kolitu ir uveitu sergantys suaugę pacientai dalyvavo pagrindiniuose bent 12 savaičių trukmės adalimumabo tyrimuose, kurių kontroliuojamųjų dalių metu stebėtas nelimfominių piktybinių navikų ir nemelanominio odos vėžio dažnis buvo (95 % pasikliautinis intervalas) 6,8 (4,4; 10,5) per 1000 paciento metų, 5291 tarp adalimumabu gydomų pacientų, lyginant su dažniu 6,3 (3,4; 11,8) per 1000 paciento metų 3444 tarp kontrolinės grupės pacientų (vidutinė gydymo adalimumabu

trukmė buvo 4,0 mėnesiai, o kontrolinės grupės pacientų – 3,8 mėnesio). Nemelanominio odos vėžio dažnis (95 % pasikliautinis intervalas) buvo 8,8 (6,0; 13,0) per 1000 paciento metų tarp adalimumabu gydytų pacientų ir 3,2 (1,3; 7,6) per 1000 paciento metų tarp kontrolinės grupės pacientų. Kitų odos vėžio formų, plokščialąstelinės karcinomos atvejų dažnis (95 % pasikliautinis intervalas) buvo 2,7 (1,4; 5,4) per 1000 paciento metų tarp adalimumabu gydytų pacientų ir 0,6 (0,1; 4,5) per 1000 paciento metų tarp kontrolinės grupės pacientų. Limfomų dažnis (95 % pasikliautinis intervalas) buvo 0,7 (0,2; 2,7) per 1000 paciento metų tarp adalimumabu gydytų pacientų ir 0,6 (0,1; 4,5) per 1000 paciento metų tarp kontrolinės grupės pacientų.

Kartu apibendrinant šių tyrimų kontroliuojamųjų dalių ir tebevykstančių bei baigtų atvirų testinių tyrimų, kurių vidutinė trukmė yra maždaug 3,3 metai, duomenis, įskaitant 6427 pacientus ir daugiau kaip 26439 paciento gydymo metų, stebėtas kitokių, nei limfoma, piktybinių navikų ir nemelanominio odos vėžio dažnis buvo apie 8,5 per 1000 paciento metų. Stebėtas nemelanominio odos vėžio dažnis yra apie 9,6 per 1000 paciento metų, o limfomų dažnis yra apie 1,3 per 1000 paciento metų.

Įdiegus vaistą į rinką nuo 2003 m. sausio iki 2010 m. gruodžio mėn., daugiausiai reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams stebėtų piktybinių procesų dažnis buvo apie 2,7 per 1000 paciento gydymo metų. Stebėtas nemelanominio odos vėžio ir limfomų dažnis buvo, atitinkamai, apie 0,2 ir 0,3 per 1000 paciento gydymo metų (žr. 4.4 skyrių).

Po to, kai vaistas pateko į rinką, retai gauta pranešimų apie hepatospleninės T- ląstelių limfomos atvejus adalimumabu gydomiems pacientams (žr. 4.4 skyrių).

Autoantikūnai

Reumatoidinio artrito I-V tyrimų metu pacientams kartotinau buvo tiriami serumo mėginiai dėl autoantikūnų. Šių tyrimų metu iš pacientų, kurių pradiniai testai dėl autoantikūnų buvo neigiami, po 24 savaičių 11,9 % vartojusių adalimumabą ir 8,1 % vartojusių placebo ir aktyvią kontrolę nustatyti teigiami autoantikūnų titrai. Visų reumatoidinio artrito ir psoriazinio artrito tyrimų metu dviems pacientams iš 3441 vartojusio adalimumabą pasireiškė klinikinių požymių, atitinkančių naujai prasidėjusį į vilkligę panašų sindromą. Paciento būklė, nutraukus gydymą, pagerėjo. Nė vienam pacientui neatsirado vilkliginio nefrito ar centrinės nervų sistemos požymių.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Kontroliuojamų III fazės adalimumabo klinikinių tyrimų metu reumatoidiniu ir psoriazininiu artritu sergantiems pacientams, kurių liga buvo kontroliuojama nuo 4 iki 104 savaičių, ALT koncentracijos padidėjimas $\geq 3 \times$ VNR pasireiškė 3,7 % adalimumabu gydytų pacientų ir 1,6 % kontroliniu metodu gydytų pacientų.

Kontroliuojamuose III fazės adalimumabo tyrimuose su 4-17 metų pacientais, sergančiais jaunatviniu idiopatininiu poliartritu, ir 6-17 metų pacientais, sergančiais su entezitu susijusiu artritu, ALT koncentracijos padidėjimas $\geq 3 \times$ VNR pasireiškė 6,1 % adalimumabu gydytų pacientų ir 1,3 % kontroliniu metodu gydytų pacientų. Dauguma atvejų ALT koncentracija padidėjo tuomet, kai kartu buvo skiriama metotreksato. Nebuvo nustatyta ALT koncentracijos padidėjimo $\geq 3 \times$ VNR III fazės adalimumabo tyrimuose pacientams, sergantiems jaunatviniu idiopatininiu poliartritu, kurių amžius buvo nuo 2 iki < 4 metų.

Kontroliuojamų III fazės adalimumabo klinikinių tyrimų Krono liga ir opiniu kolitu sergantiems pacientams, kurių liga buvo kontroliuojama nuo 4 iki 52 savaičių, ALT padidėjimas $\geq 3 \times$ VNR pasireiškė 0,9 % adalimumabu gydytų pacientų ir 0,9 % kontroliniu metodu gydytų pacientų.

III fazės adalimumabo tyrime su vaikais, sergančiais Krono liga, kurio metu buvo vertinamas dviejų pagal kūno svorį pritaikytų palaikomųjų dozių gydymo režimų saugumas ir efektyvumas po pagal kūno svorį pritaikyto įvadinio gydymo, trukusio iki 52 savaičių, ALT $\geq 3 \times$ VNR padidėjo 2,6 % (5 iš 192) pacientų, 4 iš kurių pradžioje buvo kartu taikomas gydymas imunosupresantais.

Kontroliuojamų III fazės adalimumabo klinikinių tyrimų metu plokšteline psoriaze sergantiems pacientams, kai tyrimo palyginamasis laikotarpis truko nuo 12 iki 24 savaičių, ALT aktyvumo padidėjimas $\geq 3 \times$ VNR pasireiškė 1,8 % adalimumabu gydytų pacientų ir 1,8 % palyginamuoju metodu gydytų pacientų.

Vaikams, sergantiems plokšteline psoriaze, adalimumabo III fazės tyrimo metu ALT aktyvumo padidėjimo $\geq 3 \times$ VNR nepastebėta.

Kontroliuojamuose adalimumabo tyrimuose (kai pradinė dozė 160 mg 0 savaitę ir 80 mg 2 savaitę, pradėdant nuo 4 savaitės skiriama po 40 mg kas savaitę) pacientams su supūliavusiu hidradenitu, esant nuo 12 iki 16 savaičių trukmės kontroliniam laikotarpiui, buvo nustatytas ALT padidėjimas, ≥ 3 kartus viršijantis viršutinę normos ribą, 0,3 % adalimumabu gydytų pacientų ir 0,6 % pacientų iš kontrolinės grupės.

Kontroliuojamuose adalimumabo tyrimuose (kai pradinė dozė 80 mg 0 savaitę, vėliau skiriama po 40 mg kas antrą savaitę, pradėdant nuo 1 savaitės) suaugusiems pacientams, sergantiems uveitu, vartojant adalimumabą arba placebo iki 80 savaičių, ekspozicijos medianai esant 166,5 dienos, kai buvo skiriamas adalimumabas, ir 105,0 dienos, kai buvo skiriamas placebo, nustatytas ALT padidėjimas, ≥ 3 kartus viršijantis viršutinę normos ribą, 2,4 % adalimumabu gydytų pacientų ir 2,4 % pacientų iš kontrolinės grupės.

Klinikiniame tyrime dalyvavusiems pacientams, įtrauktiems pagal visas indikacijas, stebimas ALT padidėjimas buvo be simptomų, beveik visais atvejais laikinas ir tęsiant gydymą išnyko. Tačiau vaistiniam preparatui patekus į rinką buvo pranešimų apie kepenų nepakankamumą, taip pat ne tokius sunkius kepenų funkcijų sutrikimus, kurie gali būti prieš kepenų nepakankamumą, tokius kaip hepatitas, įskaitant autoimuninį hepatitą, adalimumabą vartojantiems pacientams.

Kartu skiriamas gydymas azatioprinu/6-merkaptopurinu

Suaugusiųjų Krono ligos tyrimai parodė, kad skiriant kombinuotą gydymą adalimumabu kartu su azatioprinu/6-merkaptopurinu, su piktybinėmis ligomis ir sunkiomis infekcijomis susijusių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis buvo didesnis nei skiriant vien adalimumabą.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas, užpildę interneto svetainėje <http://www.vvkt.lt/> esančią formą, ir pateikti ją Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos vienu iš šių būdų: raštu (adresu Žirmūnų g. 139A, LT 09120 Vilnius), faksu (nemokamu fakso numeriu (8 800) 20 131), elektroniniu paštu (adresu NepageidaujamaR@vvkt.lt), per interneto svetainę (adresu <http://www.vvkt.lt>).

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu nepastebėta dozė ribojančio toksiškumo. Tirtos didžiausios kartotinės intraveninės 10 mg/kg dozės, kurios maždaug 15 kartų viršija rekomenduojamą dozę.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, naviko nekrozės faktoriaus alfa (angl. *Tumour Necrosis Factor alpha* – *TNF- α*) inhibitorius, ATC kodas – L04AB04

Krome yra biologiškai panašus vaistas. Išsamią informaciją galima rasti Europos vaistų agentūros interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu>.

Veikimo mechanizmas

Adalimumabas specifiskai jungiasi prie TNF ir neutralizuoja biologinę jo funkciją, blokuodamas sąveiką su p55 ir p75 ląstelės paviršiaus TNF receptoriais.

Adalimumabas taip pat moduliuoja biologinį atsaką, kurį sukelia ar reguliuoja TNF, pvz., adhezijos molekulių, atsakingų už leukocitų migraciją (ELAM-1, VCAM-1 ir ICAM-1, kai $IC_{50} = 0.1-0.2$ nM), kiekio pokyčius.

Farmakodinaminis poveikis

Po gydymo adalimumabu pastebėta, kad greitai mažėja ūminės fazės uždegimo reaktantų (C reaktyviojo baltymo (CRB) ir eritrocitų nusėdimo greičio (ENG)) bei serumo citokinų (IL-6) kiekiai lyginant su reumatoidiniu artritu sergančių pacientų pradiniu lygiu. Po adalimumabo vartojimo serume taip pat sumažėjo matriksinio metaloproteinazių (MMP-1 ir MMP-3), sukeliančių audinių remodeliavimą, dėl kurio vyksta kremzlės destrukcija. Adalimumabu gydomiems pacientams paprastai pagerėja hematologiniai lėtinio uždegimo požymiai.

Po gydymo adalimumabu, CRB koncentracijos greitas mažėjimas buvo stebimas jaunatviniu idiopatinio poliartritu, Krono liga, opiniu kolitu ir supūliavusiu hidradenitu sergantiems pacientams. Krono liga sergantiems pacientams buvo stebimas žarnyne esančių ląstelių, išskiriančių uždegiminius žymenis, skaičiaus sumažėjimas, įskaitant reikšmingą TNF α išsiskyrimo sumažėjimą. Žarnyno gleivinės endoskopiniai tyrimai parodė, kad adalimumabu gydomiems pacientams vyksta gleivinės gijimas.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Reumatoidinis artritas

Visų reumatoidinio artrito klinikinių tyrimų metu adalimumabas buvo tirtas daugiau kaip 3000 pacientų. Adalimumabo efektyvumas ir saugumas buvo vertinamas penkių randomizuotų, dvigubai koduotų ir gerai kontroliuojamų tyrimų metu. Kai kurie iš jų buvo gydyti iki 120 mėnesių.

I RA tyrimo metu tirta 271 pacientas (≥ 18 metų), kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunkus aktyvus reumatoidinis artritas ir gydymas bent vienu ligą modifikuojančiu vaistu nuo reumato buvo neefektyvus bei 12,5-25 mg metotreksato (10 mg, jeigu jo netoleravo) dozė kas savaitę veikė nepakankamai efektyviai ir kuriems metotreksato dozė buvo pastovi (10 – 25 mg kas savaitę). 20 mg, 40 mg ar 80 mg adalimumabo dozė arba placebo buvo skiriami kas antrą savaitę 24 savaites.

II RA tyrimo metu vertinti 544 pacientai (≥ 18 metų), kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunkus aktyvus reumatoidinis artritas, kuriems gydymas bent vienu ligą modifikuojančiu vaistu nuo reumato buvo neefektyvus. 20 mg ar 40 mg adalimumabo dozė buvo švirkščijama į poodį kas antrą savaitę pakaitomis su placebo kas antrą savaitę ar kas savaitę 26 savaites; placebo buvo skiriama kas savaitę tokį pat laikotarpį. Negalima buvo vartoti kitų ligą modifikuojančių vaistų nuo reumato.

III RA tyrimo metu vertinta 619 pacientų (≥ 18 metų), kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunkus aktyvus reumatoidinis artritas ir kuriems nebuvo adekvataus atsako į 12,5-25 mg metotreksato doze arba, kurie netoleravo 10 mg dozės. Šiame tyrime dalyvavo 3 pacientų grupės. Pirmosios grupės pacientai gavo placebo injekcijas kas savaitę 52 savaites, antrosios – 20 mg adalimumabo kas savaitę 52 savaites, o trečiosios – 40 mg adalimumabo kas dvi savaites pakaitomis su placebo injekcijomis kitas savaites. Pasibaigus pirmosioms 52 savaitėms, 457 pacientai buvo įtraukti į atvirą išplėstinės fazės tyrimą, kai 40 mg adalimumabo/MTX buvo skiriama iki 10 metų kas antrą savaitę.

IV RA tyrimo metu pirmiausiai buvo vertinamas saugumas 636 pacientams (≥ 18 metų), kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunkus reumatoidinis artritas. Pacientams buvo leista pasirinkti: arba nevartoti ligą modifikuojančių vaistų nuo reumato, arba toliau tęsti paskirtą gydymą nuo reumato, jei mažiausiai

28 dienas šis gydymas nekeistas. Pacientai buvo gydyti metotreksatu, leflunomidu, hidroksichlorokvinu, sulfasalazinu ir (ar) aukso druskomis. Pacientai buvo atsitiktinai atrinkti vartoti 40 mg adalimumabo ar placebo kas antrą savaitę 24 savaites.

V RA tyrimo metu buvo tiriami 799 suaugę pacientai, kurie nebuvo gydomi metotreksatu, ir kurių ankstyvojo reumatoidinio artrito (vidutinė ligos trukmė – mažiau negu 9 mėnesiai) forma buvo nuo vidutinio sunkumo iki sunkios. Šiame tyrime buvo įvertintas adalimumabo 40 mg, skiriamo kas antrą savaitę/kartu su metotreksatu, adalimumabo 40 mg, skiriamo kas antrą savaitę monoterapijai ir metotreksato monoterapijos veiksmingumas, sumažinant požymius ir simptomus bei sąnarių pakenkimo progresavimo greitį reumatoidinio artrito atveju per 104 savaites. Pasibaigus pirmosioms 104 savaitėms, 497 pacientai buvo įtraukti į atvirą tyrimo tęstinę fazę, kurios metu 10 metų kas antrą savaitę vartoto po 40 mg adalimumabo.

Pagrindinis I, II ir III RA tyrimų tikslas ir antrinis IV RA tyrimo tikslas buvo nustatyti pacientų dalį (procentais), kuriems pasiekiamas ACR 20 atsakas 24-ąją ar 26-ąją savaitę. Pagrindinis V RA tyrimo tikslas buvo nustatyti pacientų dalį (procentais), kuriems pasiekiamas ACR 50 atsakas 52-ąją savaitę. III ir V RA tyrimai turėjo papildomus pagrindinius tikslus - 52-ąją savaitę įvertinti ligos progresavimo lėtėjimą (nustatytą remiantis rentgeniniais tyrimais). III RA tyrimo pagrindinis tikslas taip pat buvo nustatyti pakitusią gyvenimo kokybę.

ACR atsakas

Dalis adalimumabu gydytų pacientų, kuriems stebėtas ACR 20, 50 ir 70 atsakas, buvo pastovi I, II ir III tyrimo metu. 40 mg dozės, vartotos kas antrą savaitę duomenys apibendrinti 7 lentelėje.

7 lentelė
ACR atsakas placebo kontroliuojamų tyrimų metu
(pacientų procentas)

| Atsakas | I RA tyrimas ^{a**} | | II RA tyrimas ^{a**} | | III RA tyrimas ^{a**} | |
|---------|---------------------------------------|---|------------------------------|------------------------------------|--|--|
| | Placebas/ MTX ^c n=60 | Adalimumabas ^b / MTX ^c n=63 | Placebas n=110 | Adalimumabas ^b n=113 | Placebas/ MTX ^c n=200 | Adalimumabas ^b / MTX ^c n=207 |
| ACR 20 | | | | | | |
| 6 mėn. | 13,3 % | 65,1 % | 19,1 % | 46,0 % | 29,5 % | 63,3 % |
| 12 mėn. | N/T | N/T | N/T | N/T | 24,0 % | 58,9 % |
| ACR 50 | | | | | | |
| 6 mėn. | 6,7 % | 52,4 % | 8,2 % | 22,1 % | 9,5 % | 39,1 % |
| 12 mėn. | N/T | N/T | N/T | N/T | 9,5 % | 41,5 % |
| ACR 70 | | | | | | |
| 6 mėn. | 3,3 % | 23,8 % | 1,8 % | 12,4 % | 2,5 % | 20,8 % |
| 12 mėn. | N/T | N/T | N/T | N/T | 4,5 % | 23,2 % |

^aI RA tyrimas 24-ąją savaitę, II RA tyrimas 26-ąją savaitę, III RA tyrimas 24-ąją ir 52-ąją savaitėmis.

^b40 mg adalimumabo kas antrą savaitę.

^cMTX = metotreksatas.

**p<0,01 adalimumabas lyginant su placebo.

I-IV RA tyrimuose visi atskiri ACR atsako kriterijai (skausmingų ir patinusių sąnarių skaičius, gydytojo ir paciento atliktas ligos aktyvumo bei skausmo vertinimas, neįgalumo indekso (HAQ) balai ir CRB (mg/dl) rodmuo) pagerėjo 24-ąją ar 26-ąją savaitę lyginant su placebo. III RA tyrimo metu šis pagerėjimas išliko 52 savaites.

III RA atviro tęstinio tyrimo metu dauguma pacientų, kuriems buvo ACR atsakas, atsaką išlaikė iki 10 metų. Iš 207 pacientų, kurie buvo atsitiktinai atrinkti gydyti adalimumabu po 40 mg kas antrą savaitę, 114 buvo tęsiamas gydymas adalimumabu 5 metus po 40 mg kas antrą savaitę. Tarp jų, 86 (75,4 %)

pacientai turėjo ACR 20 atsaką; 72 pacientai (63,2 %) turėjo ACR 50 atsaką; ir 41 pacientas (36 %) turėjo ACR 70 atsaką. Iš 207 pacientų, 81 buvo tęsiamas gydymas adalimumabu 10 metų po 40 mg kas antrą savaitę. Tarp jų, 64 pacientai (79,0 %) turėjo ACR 20 atsaką; 56 pacientai (69,1 %) turėjo ACR 50 atsaką; o 43 pacientai (53,1 %) turėjo ACR 70 atsaką.

IV RA tyrimo metu pacientų, vartojusių adalimumabą su standartiniu gydymu, ACR 20 atsakas buvo statistiškai reikšmingai geresnis negu pacientų, vartojusių placebo su standartiniu gydymu ($p < 0,001$).

I-IV RA tyrimų metu adalimumabu gydyti pacientai pasiekė statistiškai reikšmingą ACR 20 ir 50 atsaką lyginant su placebo, praėjus jau 1-2 savaitėms nuo gydymo pradžios.

V RA tyrimo su ankstyvu reumatoidiniu artritu sergančiais pacientais, kurie anksčiau nebuvo gydyti metotreksatu, metu, po gydymo adalimumabu ir metotreksatu, buvo greitesnis ir reikšmingai stipresnis ACR atsakas, negu po metotreksato monoterapijos ir adalimumabo monoterapijos 52-ąją savaitę, atsakas išliko iki 104-osios savaitės (žr. 8 lentelę).

8 lentelė
ACR atsakas V RA tyrimo metu
(pacientų dalis procentais)

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

^a p-reikšmė iš porinio metotreksato monoterapijos palyginimo su adalimumabo/metotreksato kombinuotu gydymu, naudojant *Mann-Whitney U* testą.

^b p-reikšmė iš porinio adalimumabo monoterapijos palyginimo su adalimumabo/metotreksato kombinuotu gydymu, naudojant *Mann-Whitney U* testą.

^c p-reikšmė iš porinio adalimumabo monoterapijos palyginimo su metotreksato monoterapija, naudojant *Mann-Whitney U* testą.

Atvirojoje V RA tyrimo tęstinėje fazėje ACR atsako dažniai išliko, stebint iki 10 metų laikotarpiu. Iš 542 pacientų, kurie buvo atsitiktinai paskirti gauti 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę, 170 pacientų tęsė 40 mg adalimumabo vartojimą kas antrą savaitę 10 metų. Iš jų 154 pacientams (90,6 %) buvo ACR 20 atsakas; 127 pacientams (74,7 %) – ACR 50, ir 102 pacientams (60,0 %) – ACR 70.

52 savaitę 42,9 % pacientų, gavusių kombinuotą gydymą adalimumabu/metotreksatu, pasiekė klinikinę remisiją (DAS 28 (CRB) <2,6), lyginant su 20,6 % pacientų, gavusių gydymą metotreksato monoterapija ir 23,4 % pacientų, gavusių gydymą adalimumabo monoterapija. Kombinuotas gydymas adalimumabu/metotreksatu buvo kliniškai ir statistiškai pranašesnis už gydymą metotreksato ($p < 0,001$) ir adalimumabo ($p < 0,001$) monoterapija, pasiekiant nedidelio aktyvumo ligos būklę su tais pacientais, kuriems buvo neseniai diagnozuota nuo vidutinio iki sunkaus reumatoidinio artrito forma. Šis atsakas dvejose monoterapijos grupėse buvo panašus ($p = 0,447$).

Iš 342 asmenų nuo pradžių atsitiktinai paskirtų gauti adalimumabo monoterapiją ar gydymą adalimumabo/metotreksato deriniu, kurie perėjo į atvirojo tyrimo tęstinę fazę, 171 asmuo užbaigė 10 metų gydymą adalimumabu. Buvo pranešta, kad 109 asmenys (63,7 %) iš jų 10-aisiais metais buvo remisijoje.

Rentgenologinis atsakas

III RA tyrimo metu, kur adalimumabu gydyti pacientai vidutiniškai sirgo reumatoidiniu artritu maždaug 11 metų, rentgenologiškai buvo nustatyti struktūriniai sąnarių pažeidimai ir išreikšti kaip pokytis modifikuotame Bendrajame *Sharp* Indekse (BSI) ir jo komponentuose, erozijos indekse ir sąnarinio tarpo susiaurėjimo indekse. Adalimumabu/metotreksatu gydomiems pacientams šeštą ir dvyliką mėnesiais buvo stebimas žymiai mažesnis rentgenologinių požymių progresavimas, negu vienu metotreksatu gydomiems pacientams (žr. 9 lentelę).

Atviro išplėstinio III RA tyrimo metu struktūrinių pažeidimų progresavimo rodiklių sumažėjimas išliko 8 ir 10 metų šiame pacientų pogrupyje. Po 8 metų 81 pacientui iš 207, nuo pradžių gydytų 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę buvo atlikti radiologiniai tyrimai. Iš jų, 48 pacientams nenustatyta struktūrinio pažeidimo progresavimo lyginant su pradiniais duomenimis, apibūdinamo, kaip 0,5 ar mažesnis modifikuoto BSI pokytis. Po 10 metų, 79 iš 207 pacientų, nuo pradžių gydytų adalimumabu po 40 mg kas antrą savaitę, buvo tirti radiologiškai. Iš jų, 40 pacientų nebuvo stebėta struktūrinių pažeidimų progresavimo, lyginant su pradiniais duomenimis, modifikuotam BSI esant $\leq 0,5$.

9 lentelė
RA tyrimo III metu gauti rentgenologinių rodiklių pokyčiai per 12 mėnesių

| | Placebas/MTX ^a | Adalimumabas/MTX 40 mg kas antrą savaitę | Placebas/MTX- Adalimumabas/MTX (95 % pasikliautinis intervalas ^b) | p-reikšmė |
|------------------------------------|---------------------------|--|--|----------------------|
| Bendrasis <i>Sharp</i> indeksas | 2,7 | 0,1 | 2,6 (1,4, 3,8) | < 0,001 ^c |
| Erozijų indeksas | 1,6 | 0,0 | 1,6 (0,9, 2,2) | < 0,001 |
| STS ^d indeksas | 1,0 | 0,1 | 0,9 (0,3, 1,4) | 0,002 |

^ametotreksatas

^b95 % pasikliautiniai intervalai pokyčių rodiklių skirtumams tarp metotreksato ir adalimumabo.

^cRemiantis analize

^dSąnarinio Tarpo Susiaurėjimas

V RA tyrime rentgenologiškai buvo įvertinti struktūriniai sąnarių pažeidimai ir išraiška pateikta, kaip pokytis modifikuotame bendrajame *Sharp* indekse (žr. 10 lentelę).

10 lentelė
RA tyrime V rentgenologinio rodiklio pokyčio vidurkis vertinant 52-ąją savaitę

| | MTX n=257 (95 % pasikliautinis intervalas) | Adalimumabas n=274 (95 % pasikliautinis intervalas) | Adalimumabas/MTX n=268 (95 % pasikliautinis intervalas) | p- reikšmė ^a | p- reikšmė ^b | p- reikšmė ^c |
|---------------------------------------|---|--|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Bendrasis <i>Sharp</i> indeksas | 5,7 (4,2-7,3) | 3,0 (1,7-4,3) | 1,3 (0,5-2,1) | < 0,001 | 0,0020 | < 0,001 |
| Erozijų indeksas | 3,7 (2,7-4,7) | 1,7 (1,0-2,4) | 0,8 (0,4-1,2) | < 0,001 | 0,0082 | < 0,001 |
| STS indeksas | 2,0 (1,2-2,8) | 1,3 (0,5-2,1) | 0,5 (0-1,0) | < 0,001 | 0,0037 | 0,151 |

^a p-reikšmė iš porinio metotreksato monoterapijos palyginimo su adalimumabo/metotreksato kombinuotu gydymu, naudojant *Mann-Whitney U* testą.

^b p-reikšmė iš porinio adalimumabo monoterapijos palyginimo su adalimumabo/metotreksato kombinuotu gydymu, naudojant *Mann-Whitney U* testą.

^c p-reikšmė iš porinio adalimumabo monoterapijos palyginimo su metotreksato monoterapija, naudojant *Mann-Whitney U* testą

Po 52 ir 104 gydymo savaičių pacientų be progresavimo (pasikeitimas nuo pradinės reikšmės pagal modifikuotą Bendrąjį *Sharp* indeksą $\leq 0,5$) procentinė dalis buvo reikšmingai didesnė kombinuoto gydymo adalimumabu/metotreksatu grupėje (atitinkamai 63,8 % ir 61,2 %), lyginant su metotreksato monoterapija (atitinkamai 37,4 % ir 33,5 %, $p < 0,001$) ir adalimumabo monoterapija (atitinkamai 50,7 %, $p < 0,002$ ir 44,5 %, $p < 0,001$).

V RA tyrimo atvirojoje tęstinėje fazėje pasikeitimas 10 metais nuo pradinės reikšmės pagal modifikuotą Bendrąjį *Sharp* indeksą buvo 10,8; 9,2 ir 3,9 pacientams, iš pradžių atsitiktine tvarka atitinkamai paskirtiems į gydymo vien metotreksatu, vien adalimumabu ir gydymo adalimumabo/metotreksato deriniu grupes. Atitinkamos pacientų, kuriems atliekant radiografinius tyrimus nebuvo nustatytas progresavimas, proporcijos buvo 31,3 %, 23,7 % ir 36,7 %.

Gyvenimo kokybė ir fizinė funkcija

Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė ir fizinė funkcija buvo vertinama naudojant Sveikatos vertinimo klausimyno (*Health Assessment Questionnaire* (HAQ)) neįgalumo indeksą keturių originalių pakankamų ir gerai kontroliuojamų tyrimų metu. Tai buvo iš anksto nustatytas pagrindinis 52 savaičių III RA tyrimo tikslas. Vartojant visas adalimumabo dozes (visus dozavimo režimus) šių keturių tyrimų metu, statistiškai reikšmingai daugiau pagerėjo HAQ neįgalumo indeksas nuo pradinio lygio iki 6 mėn. lyginant su placebo, o III RA tyrimo metu tai stebėta 52-ąją savaitę. Keturių tyrimų metu visų adalimumabo dozių (dozavimo režimų) sveikatos klausimyno trumpos formos (SF 36) rezultatai patvirtino šiuos duomenis, gauti statistiškai reikšmingi fizinio pajėgumo įvertinimo (*physical component summary*, PCS) rezultatai bei statistiškai reikšmingi skausmo ir gyvybingumo skalių įvertinimo rezultatai, kai buvo vartojama 40 mg dozė kas antrą savaitę. Statistiškai reikšmingas nuovargio sumažėjimas, nustatytas pagal funkcinio lėtinių ligų gydymo vertinimo (*functional assessment of chronic illness therapy* (FACIT)) klausimyno balus, pastebėtas visų trijų (I, III, IV RA) tyrimų, per kuriuos jis buvo vertinamas, metu.

III RA tyrimo metu, dauguma pacientų, kuriems pagerėjo fizinė funkcija ir kurie tęsė gydymą, pagerėjimą išlaikė iki 520 savaitės (120 mėnesių). Gyvenimo kokybės pagerėjimas buvo vertinamas iki 156 savaitės (36 mėnesių) ir nustatyta, kad pagerėjimas išliko per tą laikotarpį.

V RA tyrime, HAQ neįgalumo indekso pagerėjimas bei SF 36 fizinis komponentas ryškiau pagerėjo ($p < 0,001$), taikant kombinuotą gydymą adalimumabu/metotreksatu, lyginant su metotreksato monoterapija ir adalimumabo monoterapija, ir pagerėjimą vertinant 52-ąją savaitę; toks pagerėjimas išliko iki 104-osios savaitės. Tarp 250 asmenų, kurie užbaigė atvirąjį tęstinį tyrimą, fizinės funkcijos pagerėjimas išliko 10 metų gydymo laikotarpiu.

Jaunatvinis idiopatinis artritas (JIA)

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas (JIpA)

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas vaikams, sergantiems aktyviu jaunatviniu poliartritu, kuriam būdinga įvairių tipų pradžia (dažniausiai būna poliartritas su teigiamu arba neigiamu reumatoidiniu faktoriumi arba besitęsiantis oligoartritas), buvo įvertintas dviejuose klinikiniuose tyrimuose (JIpA I ir JIpA II).

JIpA I

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo tirtas daugiacentrio, randomizuoto, dvigubai aklo, paralelinių grupių tyrimo metu, kuriame dalyvavo 171 vaikai (4-17 metų amžiaus), sergantys jaunatviniu idiopatinu poliartritu. Atviros pradinės tyrimo fazės metu pacientai buvo suskirstyti į dvi

grupės: gydytus metotreksatu (MTX) ir negydytus metotreksatu. Pacientai, kurie pateko į negydytų metotreksatu grupę, niekada nebuvo gavę metotreksato arba gydymą metotreksatu buvo nutraukę bent 2 savaites prieš pradėdant gauti tiriamąjį vaistinį preparatą. Pacientai tęsė gydymą stabiliomis NVNU dozėmis ir/ar prednizolonu ($\leq 0,2$ mg /kg/parą ar maksimaliai 10 mg/parą). Atviros pradinės tyrimo fazės metu visi pacientai gavo nuo 24 mg/m² iki maksimalios 40 mg adalimumabo dozės kas antrą savaitę 16 savaičių. Pacientų pasiskirstymas pagal amžių ir minimalią, vidutinę ir maksimalią gaunamą dozę atviros pradinės tyrimo fazės metu pateiktas 11 lentelėje.

11 lentelė
Pacientų pasiskirstymas pagal amžių ir atviros pradinės tyrimo fazės metu gaunamą adalimumabo dozę

| Amžiaus grupės | Pacientų skaičius tyrimo pradžioje, n (%) | Minimali, vidutinė ir maksimali dozė |
|----------------|---|--------------------------------------|
| 4 - 7 metai | 31 (18,1) | 10, 20 ir 25 mg |
| 8 - 12 metų | 71 (41,5) | 20, 25 ir 40 mg |
| 13 - 17 metų | 69 (40,4) | 25, 40 ir 40 mg |

Pacientai, kurie 16 savaitę pasiekė pediatriinio ACR 30 atsaką, galėjo būti atrinkti į dvigubai akla tyrimo fazę ir gauti arba adalimumabą nuo 24 mg/m² iki maksimalios 40 mg dozės, arba placebo kas antrą savaitę dar 32 savaites arba iki tol, kol liga paūmėja. Ligos paūmėjimo kriterijai apibrėžiami taip: ≥ 3 iš 6 pagrindinių pediatriinio ACR kriterijų pablogėjimas $\geq 30\%$ lyginant su pradiniu įvertinimu, ≥ 2 aktyvūs sąnariai ir ne daugiau kaip 1 iš 6 kriterijų pagerėjimas $>30\%$. Po 32 savaičių ar ligai paūmėjus, pacientai galėjo pereiti į atvirą tęstinę tyrimo fazę.

12 lentelė
Pediatriinio ACR 30 atsakai JIA tyrimo metu

| Grupės | MTX | | Be MTX | |
|--|----------------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------------------|
| Fazė | | | | |
| Atvira pradinė fazė, 16 savaičių | | | | |
| Ped ACR 30 atsakas (n/N) | 94,1 % (80/85) | | 74,4 % (64/86) | |
| Efektyvumas | | | | |
| Dvigubai akla tyrimo fazė, 32 savaitės | Adalimumabas /MTX (N = 38) | Placebas /MTX (N = 37) | Adalimumabas (N = 30) | Placebas (N = 28) |
| Ligos paūmėjimas po 32 savaičių ^a (n/N) | 36,8 % (14/38) | 64,9 % (24/37) ^b | 43,3 % (13/30) | 71,4 % (20/28) ^c |
| Laiko iki ligos paūmėjimo mediana | > 32 savaitės | 20 savaičių | > 32 savaitės | 14 savaičių |

^a Ped ACR 30/50/70 atsakai 48 savaitę buvo žymiai didesni lyginant su placebo grupe.

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Iš tų, kurie gerai atsakė į gydymą 16-ą savaitę (n= 144), pediatriinio ACR 30/50/70/90 atsakai buvo išlaikyti iki šešių metų atviros tęstinės tyrimo fazės metu tarp pacientų, kurie visą tyrimą gavo adalimumabą. Viso 19 pacientų, iš jų 11 iš pradinės 4-12 metų amžiaus grupės ir 8 iš 13-17 metų amžiaus grupės, buvo gydyti 6 metus ir ilgiau.

Pasiektas geresnis atsakas ir mažesniai pacientų skaičiai atsirado antikūnais grupėje, kuri buvo gydoma adalimumabo ir MTX kombinacija, lyginant su adalimumabo monoterapija. Atsižvelgiant į

šiuos rezultatus, Krome yra rekomenduojamas skirti kartu su MTX, o monoterapiją skirti pacientams, kuriems MTX skirti negalima (žr. 4.2 skyrių).

JIpA II

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas atviro daugiacentrio tyrimo metu, kuriame dalyvavo 32 vaikai (2-4 metų amžiaus ar 4 metų ir vyresni, sveriantys <15 kg), sergantys vidutiniu ir sunkiu aktyviu JIA poliartritu. Pacientai buvo gydyti ne trumpiau nei 24 savaites, skiriant 24 mg/m² kūno paviršiaus ploto (KPP) vienkartinės poodinės adalimumabo injekcijos dozes kas antrą savaitę, neviršijant maksimalios 20 mg vienkartinės dozės. Tyrimo metu dauguma pacientų kartu taip pat vartojo MTX, o kortikosteroidų arba NVNU vartojo mažiau pacientų.

Remiantis duomenų stebėjimo metodu, 12 savaitę ir 14 savaitę, PedACR atsakas atitinkamai buvo 93,5 % ir 90,0 %. Pacientų su PedACR50/70/90 santykis dvilyktą ir keturioliktą savaitę atitinkamai buvo 90,3 %/61,3 %/38,7 % ir 83,3 %/73,3 %/36,7 %. Iš tų pacientų, kuriems pasiektas atsakas (Pediatriinis ACR 30) 24 savaitę (n=27 iš 30 pacientų), Pediatriinis ACR30 atsakas išliko ir atviro tęstinės tyrimo fazės metu iki 60 savaičių tiems pacientams, kurie visu šiuo laikotarpiu vartojo adalimumabą. Iš viso 20 pacientų buvo gydyti 60 savaičių arba ilgiau.

Su entezitu susijęs artritas

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo tiriami daugiacentriame atsitiktinės atrankos, dvigubo kodavimo tyrime, kuriame dalyvavo 46 vaikai (nuo 6 iki 17 metų amžiaus), sergantys vidutinio sunkumo su entezitu susijusiu artritu. Pacientai atsitiktiniu būdu 12 savaičių kas antrą savaitę gavo adalimumabą, skiriant jo 24 mg/m² kūno paviršiaus ploto dozę (iki maksimalios 40 mg dozės), arba placebo. Po dvigubo kodavimo laikotarpio sekė atviras tyrimo laikotarpis, kurio metu iki papildomų 192 savaičių pacientams buvo skiriamas adalimumabas po 24 mg/m² kūno paviršiaus ploto iki maksimalios 40 mg dozės kas antrą savaitę, sušvirkštant po oda. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo procentinis pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 12-osios savaitės, nustatant, kiek aktyvių sąnarių buvo pažeista artrito (sąnariai patinę ne dėl deformacijos arba sąnariai, netekę judrumo, kartu su skausmu ir (arba) padidėjusiu jautrumu). Adalimumabą vartojusiems pacientams pagrindinės vertinamosios baigties procentinio sumažėjimo vidurkis buvo -62,6 % (procentinio pokyčio mediana -88,9 %), lyginant su -11,6 % rodikliu (procentinio pokyčio mediana -50,0 %) placebo vartojusiems pacientams. Aktyvių artrito pažeistų sąnarių skaičiaus sumažėjimas išliko per atvirą tyrimo laikotarpį iki 52-osios tyrimo savaitės. Nors duomenys nebuvo statistiškai reikšmingi, daugumai pacientų buvo pastebėtas klinikinis antrinių vertinamųjų baigčių, tokių, kaip entezito pažeistų sričių, jautrių sąnarių skaičiaus, patinusių sąnarių skaičiaus, Pediatriinio ACR 50 atsako ir Pediatriinio ACR 70 atsako, pagerėjimas.

Ašinis spondiloartritas

Ankilozuojantis spondilitas (AS)

Dviejų randomizuotų, 24 savaičių trukmės, dvigubai koduotų, placebo kontroliuojamų tyrimų metu, adalimumabo 40 mg kas antrą savaitę efektyvumas buvo vertintas 393 pacientams, sergantiems aktyviu ankilozuojančiu spondilitu (vidutinis pradinis ligos aktyvumo balas [Bath ankilozuojančio spondilito ligos aktyvumo indeksas - Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] buvo 6,3 visose grupėse), kuriems nebuvo gautas pakankamas atsakas skiriant įprastinį gydymą. Septyniadesimt devyniems (20,1 %) pacientams kartu buvo skiriama ligą modifikuojančių priešreumatinių vaistų, o trisdesimt septyniems (9,4 %) – gliukokortikoidų. Pasibaigus koduotai tyrimo fazei, atviro tyrimo pratęsimo metu pacientai dar iki 28 savaičių vartojo po 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę į poodį. Asmenys (n = 215, 54,7%), kuriems 12 ar 16, ar 20 savaitę nebuvo pasiektas ASAS 20 (Ankilozuojančio spondilito vertinimo skalė – Assessments in Ankylosing Spondylitis), anksčiau laiko pateko į atvirą gydymo adalimumabu 40 mg kas antrą savaitę į poodį fazę, o dvigubai koduotos fazės statistinėje analizėje buvo priskirti grupei, kurioje nebuvo gauta atsako.

Didesnio I AS tyrimo, kuriame dalyvavo 315 pacientų, rezultatai rodo, kad adalimumabu gydytiems pacientams statistiškai reikšmingai palengvėjo ankilozuojančio spondilito simptomai lyginant su placebo gavusia grupe. Reikšmingas atsakas pastebėtas 2 savaitę ir išliko 24 savaites (13 lentelė)

13 lentelė
Efektывus atsakas placebo kontroliuojamame AS tyrime –I tyrime
Simptomų palengvėjimas

| Atsakas | Placebas N=107 | Adalimumabas N=208 |
|------------------------------|---------------------------|-------------------------------|
| ASAS^a 20 | | |
| 2 savaitė | 16 % | 42 %*** |
| 12 savaitė | 21 % | 58 %*** |
| 24 savaitė | 19 % | 51 %*** |
| ASAS 50 | | |
| 2 savaitė | 3 % | 16 %*** |
| 12 savaitė | 10 % | 38 %*** |
| 24 savaitė | 11 % | 35 %*** |
| ASAS 70 | | |
| 2 savaitė | 0 % | 7 %** |
| 12 savaitė | 5 % | 23 %*** |
| 24 savaitė | 8 % | 24 %*** |
| BASDAI^b 50 | | |
| Week 2 | 4 % | 20 %*** |
| Week 12 | 16 % | 45 %*** |
| Week 24 | 15 % | 42 %*** |

***, ** Statistiškai reikšminga, kai $p < 0,001$, $p < 0,01$ lyginant visas reikšmes adalimumabo ir placebo grupėse 2, 12 ir 24 savaitę

^a Ankilozuojančio spondilito vertinimo skalė (Assessments in Ankylosing Spondylitis)

^bBath ankilozuojančio spondilito ligos aktyvumo indeksas (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

Adalimumabą vartojusiems pacientams simptomai reikšmingai labiau palengvėjo 12 savaitę ir šis atsakas išliko iki 24 savaitės ir pagal SF36, ir pagal Ankilozuojančio spondilito gyvenimo kokybės klausimyną Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL).

Panašūs rezultatai (bet ne visi statistiškai reikšmingi) gauti mažesniame randomizuotame, dvigubai koduotame, placebo kontroliuojamame AS II tyrime, kuriame dalyvavo 82 suaugę pacientai, sergantys aktyviu ankilozuojančiu spondilitu.

Ašinis spondiloartritas be radiologinių AS požymių

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo vertinami dviejuose randomizuotuose, dvigubai akluose, placebo kontroliuojamuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo pacientai, kuriems nebuvo radiologinių ašinio spondiloartrito požymių (nr-axSpA). Tyrimas nr-axSpA buvo tiriami pacientai, kuriems buvo aktyvus ašinis spondiloartritas be radiologinių požymių. Tyrimas nr-axSpA II buvo gydymo nutraukimo tyrimas su aktyviu ašiniu spondiloartritu be radiologinių požymių sergančiais pacientais, kuriems buvo pasiekta remisija atvirojo gydymo adalimumabu metu.

Tyrimas nr-axSpA I

Tyrimas nr-axSpA I skiriant adalimumabo 40 mg kas antrą savaitę, buvo ištirta viename atsitiktinių imčių dvigubai koduotame placebo kontroliuojamame 12 savaičių tyrime su 185 pacientais, sergančiais aktyviu ašiniu spondiloartritu be radiologinių požymių (vidutinis pradinis ligos aktyvumo

indeksas [Bato ankilozuojančio spondilito ligos aktyvumo indeksas, angl. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)], buvo 6,4 adalimumabu gydytų pacientų ir 6,5 placebo gavusių pacientų), kuriems buvo stebimas nepakankamas atsakas į gydymą ar netoleravimas ≥ 1 NVNU, ar kurie turėjo kontraindikacijų gydymui jais.

Pradiniame taške trisdešimt trys (18 %) pacientų buvo gydomi kartu skiriant ligos eigą modifikuojančius vaistinius preparatus nuo reumato, o 146 pacientai (79 %) gavo NVNU. Po dvigubai koduoto laikotarpio sekė atviro tyrimo laikotarpis, kurio metu pacientai dar 144 savaites gavo 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę po oda. 12 savaitę gauti rezultatai rodė, kad aktyvaus ašinio skeleto spondiloartrito be radiologinių požymių simptomai ir požymiai statistiškai reikšmingai palengvėjo adalimumabu gydytų pacientų grupėje, lyginant su placebo grupe (14 lentelė).

14 lentelė
Gydymo veiksmingumo atsakas placebo kontroliuojamame nr-axSpA I tyrime

| Dvigubai koduotas tyrimas Atsakas 12 savaitę | Placebas N=94 | Adalimumabas N=91 |
|---|------------------|----------------------|
| ASAS ^a 40 | 15 % | 36 %*** |
| ASAS 20 | 31 % | 52 %** |
| ASAS 5/6 | 6 % | 31 %*** |
| ASAS dalinė remisija | 5 % | 16 %* |
| BASDAI ^b 50 | 15 % | 35 %** |
| ASDAS ^{c,d,e} | -0,3 | -1,0*** |
| ASDAS neaktyvi liga | 4 % | 24 %*** |
| hs-CRP ^{d,f,g} | 0,3 | -4,7*** |
| SPARCC ^h sakroileinių sąnarių MRT ^{d,i} | -0,6 | -3,2** |
| SPARCC stuburo MRT ^{d,j} | -0,2 | -1,8** |

^a Vertinimas pagal spondiloartrito tarptautinę draugiją, angl. Assessments in Spondyloarthritis International Society

^b Bato ankilozuojančio spondilito ligos aktyvumo indeksas, angl. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

^c Ankilozuojančio spondilito ligos aktyvumo balas, angl. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

^d pokyčių nuo pradinės vertės vidurkis

^e n=91 placebo ir n=87 adalimumabas

^f didelio jautrumo C reaktyvinis baltymas (mg/l)

^g n=73 placebo ir n=70 adalimumabas

^h Kanados spondiloartrito tyrimų konsorciumas, angl. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

ⁱ n=84 placebo ir adalimumabas

^j n=82 placebo ir n=85 adalimumabas

***, **, * Statistiškai reikšmingas skirtumas, $p < 0,001$, $< 0,01$, ir $< 0,05$, atitinkamai, visuose adalimumabo ir placebo palyginimuose.

Tyrimo atviro pratęsimo metu požymių ir simptomų palengvėjimas adalimumabu gydomiems pacientams išliko iki 156 savaitės.

Uždegimo slopinimas

Reikšmingas adalimumabu gydytų pacientų uždegimo požymių, nustatytų didelio jautrumo CRP tyrimu ir abiejų kryžmeninių klubo sąnarių bei stuburo MRT, susilpnėjimas išliko atitinkamai iki 156 savaitės ir 104 savaitės.

Gyvenimo kokybė ir fizinė funkcija

Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė ir fizinės funkcijos buvo vertintos naudojantis HAQ-S ir SF-36 klausimynais. Adalimumabu gydomų pacientų HAQ-S bendrasis indeksas ir SF-36 fizinio komponento indeksas (angl. Physical Component Score, PCS) 12 savaitę statistiškai reikšmingai pagerėjo, vertinant pradinius indeksus lyginant su placebo grupe. Su sveikata susijusios gyvenimo kokybės ir fizinės funkcijos pagerėjimas išliko atviro pratęsimometu iki 156 savaitės

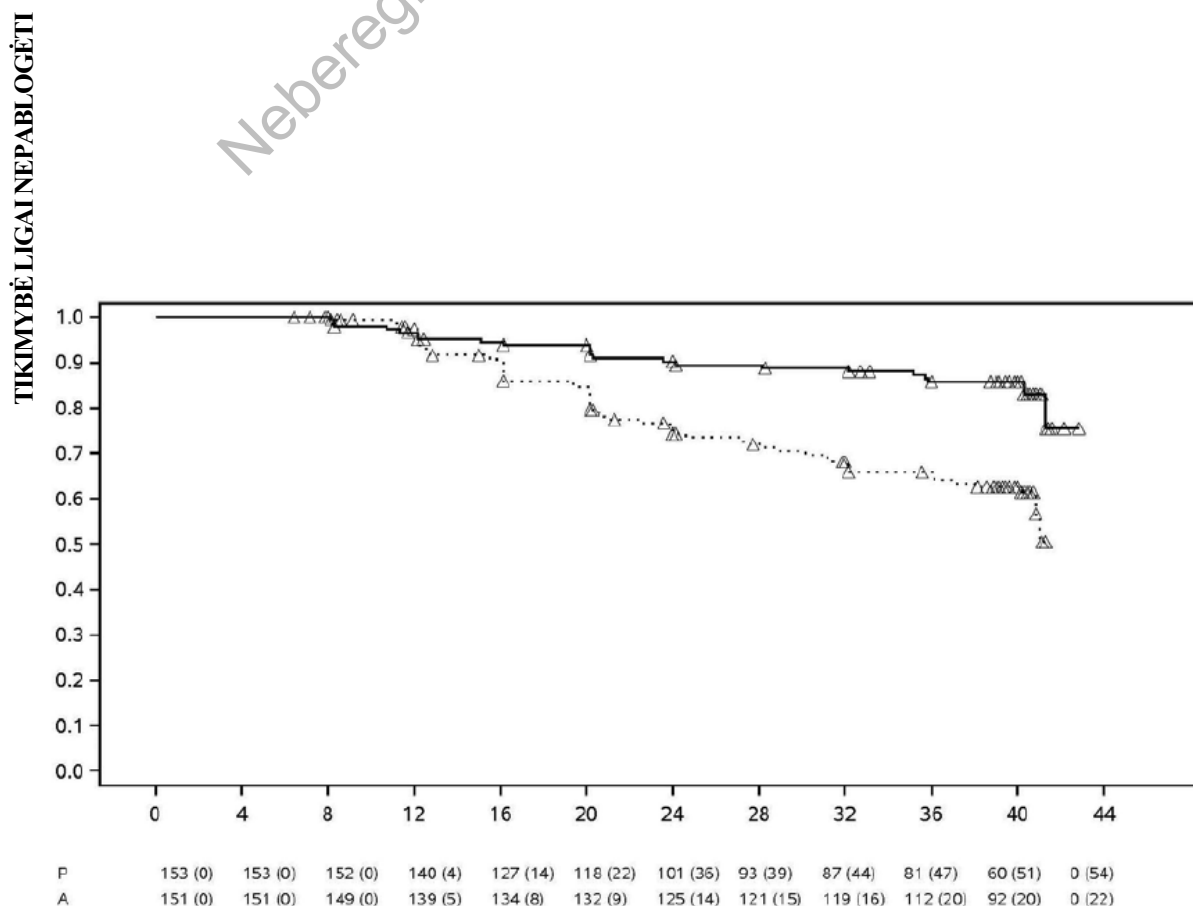
Nr-axSpA II tyrimas

673 pacientai, sergantys aktyviu ašiniu spondiloartritu be radiologinių požymių (vidutinis pradinis ligos aktyvumas [BASDAI] buvo 7,0), kuriems buvo nepakankamas atsakas į ≥ 2 NVNU, arba jie jų netoleravo, arba buvo kontraindikacijų NVNU vartojimui, buvo įtraukti į atvirą tyrimo nr-axSpA II periodą ir 28 savaites jie gavo 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę.

Šie pacientai taip pat turėjo objektyvių kryžmeninių klubo sąnarių ar stuburo sąnarių uždegimo požymių MRT arba padidėjusį didelio jautrumo CRB. Pacientai (N = 305), kurie atviruoju tyrimo laikotarpiu pasiekė 12 savaičių ilgalaikę remisiją (ASDAS $<1,3$ 16-ąją, 20-ąją, 24-ąją ir 28-ąją savaitėmis), buvo atsitiktinai suskirstyti toliau tęsti gydymą adalimumabu 40 mg kas antrą savaitę (N = 152) arba gydyti placebo (N = 153) papildomai 40 savaičių dvigubai aklame, placebo kontroliuojamame laikotarpyje (bendra tyrimo trukmė - 68 savaitės). Pacientams, kurių būklė per dvigubai aklą laikotarpį pablogėjo, buvo leista vartoti gelbėjamąjį gydymą adalimumabu 40 mg kas antrą savaitę mažiausiai 12 savaičių.

Pirminis veiksmingumo rodiklis buvo pacientų, kuriems iki 68 tyrimo savaitės nenustatytas ligos pablogėjimas, skaičius. Ligos pablogėjimas buvo apibrėžiamas kaip ASDAS ≥ 2 , nutatytas dviejų iš eilės vizitų metu, tarp kurių buvo keturių savaičių pertrauka. Dvigubai aklo laikotarpio metu didesnei daliai adalimumabu gydytų pacientų nebuvo nustatytas ligos pablogėjimas, palyginti su placebo grupe (70,4 % ir 47,1 %, $p < 0,001$) (1 pav.).

1 pav.: Kaplan-Meier kreivės, apibendrinančios laiką iki ligos pablogėjimo nr-axSpA II tyrime



LAIKAS (SAVAITĖS)

Gydymas Placebas — Adalimumabas Δ Cenzūruoti

Pastaba: P = Placebas (riziką turinčių įvykių skaičius (liga pablogėjo)); A = Adalimumabas (riziką turinčių įvykių skaičius (liga pablogėjo)).

Iš 68 pacientų, kuriems liga be gydymo pablogėjo, 65 pacientai baigė 12 savaičių gelbėjamąjį gydymą adalimumabą, iš kurių 37 (56,9 %) po 12 savaičių atnaujinus atvirą gydymą vėl pasiekė ligos remisiją (ASDAS <1,3).

Iki 68-osios savaitės pacientams, kuriems buvo taikomas nuolatinis gydymas Kromeja, statistiškai reikšmingai pagerėjo aktyvaus ašinio spondiloartrito be radiologinių AS požymių simptomai ir požymiai, lyginant su pacientais, kuriems gydymas dvigubai aklu laikotarpiu buvo nutrauktas (15 lentelė).

15 lentelė
Efektivumas placebo kontroliuojamame laikotarpyje tyrime nr-axSpA II

| Dvigubai aklas Atsakas 68-ąją savaitę | Placebas N=153 | Adalimumabas N=152 |
|--|---------------------------|-------------------------------|
| ASAS ^{a,b} 20 | 47,1 % | 70,4 %*** |
| ASAS ^{a,b} 40 | 45,8 % | 65,8 %*** |
| ASAS ^a dalinė remisija | 26,8 % | 42,1 %** |
| ASDAS ^c neaktyvi liga | 33,3 % | 57,2 %*** |
| Dalinis ligos pablogėjimas ^d | 64,1 % | 40,8 %*** |

^a Vertinimas pagal spondiloartrito tarptautinę draugiją, angl. Assessments in Spondyloarthritis International Society

^b Pradinė būklė apibrėžiama kaip atviras pradinis vertinimas, esant aktyviai ligai.

^c Ankilozuojančio spondilito ligos aktyvumo balas, angl. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

^d Dalinis ligos pablogėjimas apibrėžiamas kaip ASDAS $\geq 1,3$ bet $< 2,1$ dviejuose vizituose iš eilės. ***, ** Statistiškai reikšmingas skirtumas, $p < 0,001$ ir $< 0,01$ atitinkamai, visuose adalimumabo ir placebo palyginimuose.

Psoriazinis artritas

Adalimumabas, po 40 mg kas antrą savaitę, dviejų placebo kontroliuojamų tyrimų metu (I ir II PsA tyrimai) buvo tiriamas su pacientais, kurie sirgo vidutinio aktyvumo ar labai aktyvia psoriazinio artrito forma. I PsA tyrimo, trukusio 24 savaites, metu buvo gydomi 313 suaugusių pacientų, kurių atsakas į gydymą nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo buvo nepakankamas, iš jų – apie 50 % vartojo metotreksatą. II PsA tyrimo trukusio 12 savaičių, metu buvo gydoma 100 pacientų, kuriems gydymas ligą modifikuojančiais vaistais nuo reumato (LMARV terapija) buvo nepakankamai veiksmingas. Abu tyrimus baigus, 383 pacientai buvo įtraukti į atvirą tęstinį tyrimą, kurio metu jie vartojo po 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę.

Dėl per mažo ištirtų pacientų skaičiaus, nėra pakankamai Kromeja veiksmingumo įrodymų, gydant pacientus sergančius į ankilozuojantį spondilitą panašia psoriazine artropatija.

16 lentelė
**ACR atsakas placebo kontroliuojamuose psoriazinio artrito tyrimuose
(pacientų dalis procentais)**

| | I PsA tyrimas | | II PsA tyrimas | |
|---------|---------------|--------------|----------------|--------------|
| Atsakas | Placebas | Adalimumabas | Placebas | Adalimumabas |

| | N=162 | N=151 | N=49 | N=51 |
|------------|-------|---------|------|---------|
| ACR 20 | | | | |
| 12 savaitė | 14 % | 58 %*** | 16 % | 39 %* |
| 24 savaitė | 15 % | 57 %*** | N/T | N/T |
| ACR 50 | | | | |
| 12 savaitė | 4 % | 36 %*** | 2 % | 25 %*** |
| 24 savaitė | 6 % | 39 %*** | N/T | N/T |
| ACR 70 | | | | |
| 12 savaitė | 1 % | 20 %*** | 0 % | 14 %* |
| 24 savaitė | 1 % | 23 %*** | N/T | N/T |

***p<0,001 visiems adalimumabo ir placebo palyginimams

*p<0,05 visiems adalimumabo ir placebo palyginimams

N/T netaikytina

I PsA tyrimo ACR atsakas buvo panašus, taikant ar netaikant kombinuotą gydymą su metotreksatu. ACR atsakas išliko ir atviro tęstinio tyrimo, trukusio iki 136 savaičių, metu.

Rentgenogramos pokyčiai buvo vertinami psoriazinio artrito tyrimų metu. Rankų, riešų ir pėdų rentgenogramos buvo daromos prieš pradėdant gydyti, dvigubai koduoto tyrimo etapo, kurio metu pacientai vartojo adalimumabą arba placebo, 24-ąją savaitę ir atviro tyrimo etapo, kurio metu visi tiriamieji vartojo adalimumabą, 48-ąją savaitę. Buvo naudotas modifikuotas Bendrasis Sharp indeksas (mBSI), apimantis ir distalinius tarppirštakaulinius sąnarius (šis indeksas nėra identiškas reumatoidinio artrito vertinimui naudojamam BSI).

Atsižvelgiant į mBSI balų pokytį, gydymas adalimumabu, palyginti su placebo, lėtino periferinių sąnarių pažaidos progresavimą, palyginti su pradine reikšme (vidurkis ± SN): 0,8 ± 2,5 placebo vartojusių grupėje (24 savaitę) ir 0,0 ± 1,9 (p< 0,001) adalimumabu gydytų grupėje (48 savaitę).

Iš adalimumabu gydytų asmenų, kurių rentgenograma ligos progresavimo nuo tyrimo pradžios iki 48 savaitės nerodė (n = 102), 84 % rentgenograma progresavimo nerodė ir per 144 gydymo savaites. Adalimumabu gydytiems pacientams, palyginti su vartojusiais placebo, 24 savaitę nustatytas statistiškai reikšmingas fizinės funkcijos pagerėjimas, vertinant pagal HAQ ir Sveikatos klausimyno trumpą formą (SF 36). Fizinė funkcija išliko pagerėjusi ir atviro tęstinio tyrimo, trukusio iki 136 savaičių, metu.

Psoriazė

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo tiriami dvigubai koduotų atsitiktinių imčių tyrimų metu suaugusiems pacientams, sergantiems lėtine plokšteline psoriaze (kai įtraukta ≥ 10 % kūno paviršiaus ploto ir psoriazės ploto bei sunkumo indeksas (PPSI) ≥ 12 ar ≥ 10), kuriems buvo indikacijų taikyti sisteminį gydymą arba fototerapiją. 73 % pacientų, dalyvavusių I ir II psoriazės tyrimuose, prieš tai buvo taikytas sisteminis gydymas arba fototerapija. Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas taip pat buvo tiriami atsitiktinių imčių dvigubai koduoto tyrimo metu suaugusiems pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkia lėtine plokšteline psoriaze, kai kartu buvo plaštakų ir (arba) pėdų psoriazė, kuriems buvo indikacijų taikyti sisteminį gydymą (III psoriazės tyrimas).

Psoriazės I tyrime (REVEAL) trijų gydymo laikotarpių metu buvo vertinama 1 212 pacientų. A laikotarpiu pacientai vartojo placebo arba pradinę adalimumabo 80 mg dozę, po to 40 mg kas antrą savaitę, pradėdant tokį gydymą po savaitės nuo pradinės dozės. Po 16 savaičių gydymo tie pacientai, kurių atsakas buvo vertinamas bent PPSI 75 (PPSI balo pagerėjimas bent 75 %, lyginant su pradiniu), perėjo į B laikotarpį ir atviruoju būdu vartojo adalimumabo po 40 mg kas antrą savaitę. Tie pacientai, kurių atsakas 33-iąją savaitę išliko vertinamas ≥ PPSI 75 ir kurie iš pradžių A laikotarpiu buvo atsitiktinai paskirti gauti veiklųjį preparatą, buvo iš naujo atsitiktinai paskirti į C laikotarpį vartoti

40 mg adalimumabo kas antrą savaitę arba placebo papildomas 19 savaitių. Visų gydymo grupių vidutinis pradinis PPSI balas buvo 18,9 ir pradinis gydytojo bendrojo įvertinimo (PGA) balas svyravo nuo „vidutinio“ (53 % įtrauktų tiriamųjų) iki „sunkaus“ (41 %) ir „labai sunkaus“ (6 %).

II psoriazės tyrime (CHAMPION) adalimumabo veiksmingumas ir saugumas buvo palyginti su metotreksatu ir placebo 271 pacientui. Pacientai 16 savaitių gavo placebo, pradinę 7,5 mg MTX dozę, kuri po to buvo didinama iki 12-os savaitės iki maksimalios 25 mg dozės, arba pradinę 80 mg adalimumabo dozę, po to po 40 mg kas antrą savaitę (praėjus savaitei po pradinės dozės skyrimo). Duomenų palyginimo apie gydymą adalimumabu ir MTX, skiriant daugiau kaip 16 savaitių, nėra. Tiems pacientams, kurie gavo MTX ir kurių atsakas 8-ąją ir (arba) 12-ąją savaitę buvo vertinamas \geq PPSI 50, doze daugiau didinama nebuvo. Visose gydymo grupėse vidutinis pradinis PPSI balas buvo 19,7 ir pradinis PGA balas svyravo nuo „lengvo“ (<1 %) iki „vidutinio“ (48 %), „sunkaus“ (46 %) ar „labai sunkaus“ (6 %).

Pacientai, dalyvavę visuose II ir III fazės psoriazės tyrimuose, buvo tinkami dalyvauti atvirajame tęstiniame tyrime, kurio metu adalimumabas buvo vartojamas mažiausiai dar 108 savaites.

I ir II psoriazės tyrimuose pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kurie 16-ąją savaitę pasiekė atsaką, vertinamą PPSI 75 nuo tyrimo pradžios, dalis (žr. 17 ir 18 lenteles).

17 lentelė
I psoriazės tyrimas (REVEAL) - veiksmingumo rezultatai 16-ąją savaitę

| | Placebas N=398 n (%) | Adalimumab 40 mg kas antrą savaitę N=814 |
|---|---|---|
| \geqPPSI 75^a | 26 (6,5) | 578 (70,9) ^b |
| PPSI 100 | 3 (0,8) | 163 (20,0) ^b |
| PGA: švaru /minimalus pakenkimas | 17 (4,3) | 506 (62,2) ^b |

^aPacientų, kurių atsakas vertintas PPSI 75, procentinė dalis, apskaičiuota kaip pagal centrus koreguotas dažnis

^b $p < 0,001$, adalimumabą lyginant su placebo

18 lentelė
II psoriazės tyrimas (CHAMPION) veiksmingumo rezultatai 16-ąją savaitę

| | Placebas N=53 n (%) | MTX N=110 n (%) | Adalimumabas 40 mg kas antrą savaitę N=108 n (%) |
|---|--|--|---|
| \geqPPSI 75 | 10 (18,9) | 39 (35,5) | 86 (79,6) ^{a,b} |
| PPSI 100 | 1 (1,9) | 8 (7,3) | 18 (16,7) ^{c,d} |
| PGA: švaru /minimalus pakenkimas | 6 (11,3) | 33 (30,0) | 79 (73,1) ^{a,b} |

^a $p < 0,001$ adalimumabą lyginant su placebo

^b $p < 0,001$ adalimumabą lyginant su metotreksatu

^c $p < 0,01$ adalimumabą lyginant su placebo

^d $p < 0,05$ adalimumabą lyginant su metotreksatu

I psoriazės tyrime 28 % pacientų, kurių atsakas buvo įvertintas PPSI 75 balais ir kurie buvo iš naujo atsitiktinai paskirti vartoti placebo, 33-iąją savaitę nustatytas „adekvataus atsako praradimas“ (PPSI atsako balas po 33-iosios savaitės ir prieš ar 52-ąją savaitę <PPSI 50, lyginant su pradiniu, su mažiausiu PPSI balo padidėjimu 6 punktais, lyginant su 33-iaja savaitę); palyginimui, tokių pacientų

buvo 5 %, kurie toliau vartojo adalimumabą ($p < 0,001$). Iš pacientų, kuriems nustatytas adekvataus atsako praradimas po to, kai jie buvo iš naujo atsitiktinai paskirti vartoti placebo, ir kurie po to dalyvavo atvirame tęstiniame tyrime, 38 % (25 iš 66) ir 55 % (36 iš 66) pacientų atitinkamai po 12 ir po 24 savaičių atnaujinus gydymą vėl pasireiškė atsakas, vertinamas PPSI 75.

Iš viso 233 pacientai, kuriems pasireiškė PPSI 75 atsakas 16-ąją savaitę ir 33-iąją savaitę, toliau buvo gydomi adalimumabu 52 savaites I psoriazės tyrimo metu ir po to tęsė gydymą adalimumabu atvirame tęstiniame tyrime. Šiems pacientams po papildomo 108 savaičių atviro gydymo (iš viso 160 savaičių trukmės gydymo) atsako įvertinimų PPSI 75 ir PGA „švaru/minimalus pakenkimas“ dažnis buvo atitinkamai 74,7 % ir 59,0 %. Analizuojant duomenis, kai visi pacientai, kurie iškrito iš tyrimo dėl nepageidaujimų reiškinių ar gydymo neveiksmingumo arba kuriems buvo padidinta dozė, buvo laikomi nereagavusiais į gydymą, šių pacientų atsako vertinimo PPSI 75 ir PGA „švaru/minimalus pakenkimas“ dažnis po papildomų 108 savaičių atviro (viso 160 savaičių) gydymo buvo atitinkamai 69,6 % ir 55,7 %.

Atvirame tęstiniame tyrime 347 pacientams, kuriems pasireiškė stabilus atsakas, buvo vertinamas gydymo nutraukimas ir pakartotinis gydymas. Nutraukus gydymą psoriazės simptomai vėl ilgainiui pasireiškė, o laikotarpio iki atkryčio (apibrėžto kaip PGA pablogėjimas iki „vidutinio“ ar blogesnio) mediana buvo 5 mėnesiai. Gydymo nutraukimo laikotarpiu nė vienam iš šių pacientų nepasireiškė staigus pablogėjimas. Iš viso 76,5 % (218 iš 285) pacientų gydymo atnaujinimo laikotarpiu po 16 savaičių atnaujinto gydymo pasireiškė atsakas, vertinamas PGA „švaru“ ar „minimalus pakenkimas“, nepriklausomai nuo to, ar jiems pasireiškė atkrytis nutraukus gydymą (atitinkamai 69,1 % [123 iš 178] ir 88,8 % [95 iš 107] pacientų, kuriems pasireiškė atkrytis ir kuriems atkryčio nebuvo nutraukus gydymą). Atnaujinus gydymą saugumo savybių pobūdis buvo panašus, kaip ir prieš gydymo nutraukimą.

16-ąją savaitę buvo nustatytas reikšmingas pagerėjimas pagal *DLQI* (angl. *Dermatology Life Quality Index* – dermatologinis gyvenimo kokybės indeksas) nuo tyrimo pradžioje buvusių reikšmių, lyginant su placebo (I ir II tyrimai) ir su MTX (II tyrimas). Taip pat I tyrime buvo pasiektas reikšmingas pagerėjimas pagal SF-36 klausimyno fizinių ir psichinių komponentų bendruosius balus, lyginant su placebo.

Atvirame tęstiniame tyrime iš tų pacientų, kuriems dėl mažesnio nei 50 % PPSI atsako vertinimo buvo padidinta dozė nuo 40 mg kas antrą savaitę iki 40 mg kas savaitę atitinkamai 12 ir 24 savaitę PPSI 75 atsakas buvo pasiektas 26,4 % (92 iš 349) ir 37,8 % (132 iš 349) pacientų.

III psoriazės tyrimo (REACT) metu buvo lyginami adalimumabo veiksmingumas ir saugumas su placebo poveikiu 72 pacientams, kuriems buvo nustatyta vidutinio sunkumo ar sunki lėtinė plokštelinė psoriazė bei plaštakų ir (arba) pėdų psoriazė. Pacientams 16 savaičių buvo skiriama pradinė 80 mg adalimumabo dozė, o vėliau po 40 mg kas antrą savaitę (pradedant po savaitės nuo pradinės dozės vartojimo) arba placebo. 16-ąją savaitę statistiškai reikšmingai didesnei daliai pacientų, kurie vartojo adalimumabą, pasiektas PGA įvertinimas „švaru“ ar „beveik švaru“ plaštakose ir (arba) pėdose, lyginant su placebo vartojusiais pacientais (atitinkamai 30,6 % lyginant su 4,3 % [$p = 0,014$]).

IV psoriazės tyrimo metu buvo lyginamas adalimumabo ir placebo veiksmingumas bei saugumas 217 suaugusių pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo ir sunki nagų psoriazė. Pacientai, gavę pradinę 80 mg adalimumabo dozę, po to 26 savaites gavo po 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę (pradedant praėjus vienai savaičiai nuo pradinės dozės) arba placebo ir toliau atvirai buvo gydomi adalimumabu dar 26 savaites. Nagų psoriazė buvo vertinama pasitelkiant modifikuotą nagų psoriazės sunkumo indeksą (angl., *Modified Nail Psoriasis Severity Index [mNAPSI]*), gydytojo bendrąjį pirštų nagų psoriazės vertinimą (angl. *Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis [PGA-F]*) bei nagų psoriazės sunkumo indeksą (angl. *Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI]*) (žr. 19 lentelę). Nagų psoriazės gydymas adalimumabu buvo naudingas pacientams, kuriems kartu buvo pažeisti skirtingo dydžio odos plotai ($KPP \geq 10\%$ (60 % pacientų), $KPP < 10\%$ ir $\geq 5\%$ (40 % pacientų)).

19 lentelė IV psoriazės tyrimo veiksmingumo rezultatai 16, 26 ir 52 savaitę

| Vertinamoji baigtis | 16 savaitė Kontroliuojama placebu | | 26 savaitė Kontroliuojama placebu | | 52 savaitė Atviras vartojimas |
|--|---|---|---|---|--|
| | Placebas N=108 | Adalimumabas 40 mg kas antra savaitę N=109 | Placebas N=108 | Adalimumabas 40 mg kas antra savaitę N=109 | Adalimumabas 40 mg kas antra savaitę N=80 |
| ≥ mNAPSI 75 (%) | 2,9 | 26,0 ^a | 3,4 | 46,6 ^a | 65,0 |
| PGA-F švaru/minimaliai ir ≥ 2 laipsnio pagerėjimas (%) | 2,9 | 29,7 ^a | 6,9 | 48,9 ^a | 61,3 |
| Bendro pirštų nagų NAPSI pokytis procentais (%) | -7,8 | -44,2 ^a | -11,5 | -56,2 ^a | -72,2 |

a p<0,001, adalimumabą lyginant su placebo

26-tą savaitę adalimumabu gydytiems pacientams dermatologinio gyvenimo kokybės indekso (angl. *Dermatology Life Quality Index [DLQI]*) pagerėjimas buvo statistiškai reikšmingas lyginant su placebo.

Plokštelinė psoriazė vaikams

Adalimumabo veiksmingumas buvo vertintas atsitiktinių imčių dvigubai koduotame kontroliuojamajame tyrime su 114 pacientų vaikų nuo 4 metų amžiaus, sergančių sunkia lėtine plokšteline psoriaze (apibrėžta pagal bendrąjį gydytojo įvertinimą (angl. *Physicians global assessment – PGA*) ≥4 balais arba kai įtraukta >20 % kūno paviršiaus ploto, arba įtraukta >10 % kūno paviršiaus ploto su labai storais pakenkimais, arba psoriazės ploto ir sunkumo indeksas (PPSI) (angl. *Psoriasis Area and Severity Index*) ≥20 ar ≥10, esant kliniškai reikšmingam veido, lytinių organų arba plaštakų/pėdų pakenkimui), kuriems liga buvo nepakankamai kontroliuojama vietiniu gydymu ir gydymu saulės spinduliais ar fototerapija.

Pacientai vartojo adalimumabo po 0,8 mg/kg kūno svorio dozę kas antrą savaitę (iki 40 mg), po 0,4 mg/kg kas antrą savaitę (iki 20 mg) arba metotreksatą po 0,1 – 0,4 mg/kg kartą per savaitę (iki 25 mg). 16-ąją savaitę teigiamas atsakas (pvz., PPSI 75) nustatytas didesniai skaičiui atsitiktinai parinktų pacientų, vartojusių adalimumabo 0,8 mg/kg, negu atsitiktinai parinktų pacientų, vartojusių 0,4 mg/kg kas antrą savaitę ar gavusių MTX.

20 lentelė. 16-osios savaitės veiksmingumo rezultatai plokšteline psoriaze sergantiems vaikams

| | MTX ^a N=37 | Adalimumabas 0,8 mg/kg kas antra savaitę N=38 |
|---|--------------------------|---|
| PPSI 75 ^b | 12 (32,4 %) | 22 (57,9 %) |
| PGA: švaru/minimalus pakenkimas ^c | 15 (40,5 %) | 23 (60,5 %) |

^a MTX = metotreksatas

^b p=0,027, adalimumabą 0,8 mg/kg lyginant su MTX

^c p=0,083, adalimumabą 0,8 mg/kg lyginant su MTX

Pacientams, kuriems nustatytas PPSI 75 ir PGA įvertinimas „švaru/minimalus pakenkimas“, buvo nutrauktas gydymas iki 36 savaičių ir jie buvo stebimi, ar liga tebėra kontroliuojama (t. y. ar PGA nepablogėjo bent 2 balais). Po to pacientai buvo pakartotinai gydomi adalimumabu po 0,8 mg/kg kas antrą savaitę papildomai 16 savaičių ir šio pakartotinio gydymo metu stebėtas atsako dažnis buvo panašus, kaip ir ankstesnio dvigubai koduoto laikotarpio metu: PPSI 75 atsakas gautas 78,9 % (15 iš 19 tiriamųjų) ir PGA įvertinimas „švaru/minimalus pakenkimas“ nustatytas 52,6 % (10 iš

19 tiriamųjų).

Atvirajame tyrimo etape rodikliai PPSI 75 ir PGA „švaru/minimalus pakenkimas“ išliko papildomas 52 savaites, kurių metu nebuvo gauta naujų saugumo duomenų.

Krono liga

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo vertinamas daugiau kaip 1500 pacientų, sergančių vidutinio sunkumo ar sunkia Krono liga (Krono ligos aktyvumo indeksas (angl. Crohn's Disease Activity Index (CDAI)) ≥ 220 ir ≤ 450) atsitiktinės atrankos, dvigubai koduotuose, placebo kontroliuojamuose tyrimuose. Buvo leista kartu vartoti pastovias aminosalicilatų, kortikosteroidų ir (ar) imunitetą moduluojančių preparatų dozes ir 80 % pacientų ir toliau vartojo bent vieną iš šių vaistų.

Klinikinės remisijos pasiekimas (kai CDA I < 150) buvo vertinamas dviejuose tyrimuose, CD I tyrime (CLASSIC I) ir CD II tyrime (GAIN). CD I tyrime 299 TNF-antagonistais anksčiau negydyti pacientai buvo atsitiktinai suskirstyti į keturias grupes: placebo 0-inę savaitę ir 2-ąją savaitę, 160 mg adalimumabo 0-inę savaitę ir 80 mg 2-ąją savaitę, 80 mg 0-inę savaitę ir 40 mg 2-ąją savaitę bei 40 mg 0-inę savaitę ir 20 mg 2-ąją savaitę. CD II tyrimo metu 325 pacientai, kuriems nebuvo atsako į gydymą infliksimabu ar jo netoleravo, atsitiktinai suskirstyti į grupes, kuriose vartojo arba 160 mg adalimumabo 0-inę savaitę ir 80 mg 2-ąją savaitę arba placebo 0-inę savaitę ir 2-ąją savaitę. Pacientai, kuriems iš pat pradžių nebuvo gautas atsakas į gydymą, į tyrimą nebuvo įtraukti ir todėl nebuvo toliau vertinti.

Klinikinės remisijos palaikymas buvo vertinamas CD III tyrime (CHARM). Atvirame CD III tyrime 854 pacientai vartojo 80 mg 0-inę savaitę ir 40 mg 2-ąją savaitę. 4-ąją savaitę pacientai atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes, kuriose vartojo po 40 mg kas antrą savaitę, 40 mg kas savaitę ar placebo, iš viso tyrimas truko 56 savaites. Pacientų, kuriems buvo gautas klinikinis atsakas (CDAI sumažėjo ≥ 70), duomenys 4-ąją savaitę buvo atskirti ir analizuojami atskirai nuo tų pacientų duomenų, kuriems 4-ąją savaitę nebuvo gautas klinikinis atsakas. Laipsniškai mažinti kortikosteroidų dozę buvo leista po 8 savaitės.

CD I ir CD II tyrimuose gautas remisijos pasiekimo ir gauto atsako dažnis pateiktas 21 lentelėje.

21 lentelė

Pasiekta klinikinė remisija ir atsakas
(pacientų procentas)

| | CD I tyrimas: Infliksimabo nevartoję pacientai | | | CD II tyrimas: Infliksimabą vartoję pacientai | |
|--------------------------------|--|------------------------------------|--------------------------------|---|------------------------------------|
| | Placebas N=74 | Adalimumabas 80/40 mg N = 75 | Adalimumabas 160/80 mg N=76 | Placebas N=166 | Adalimumabas 160/80 mg N=159 |
| 4-ąją savaitę | | | | | |
| Klinikinė remisija | 12 % | 24 % | 36 %* | 7 % | 21 %* |
| Klinikinis atsakas (PA-100) | 24 % | 37 % | 49 %** | 25 % | 38 %** |

Visos p-vertės gautos lyginant adalimumabo grupės duomenis su placebo grupės duomenimis.

* p < 0,001

** p < 0,01

Iki 8-osios savaitės panašus remisijos dažnis stebėtas vartojant 160/80 mg ir 80/40 mg pradinę dozę, o nepageidaujami reiškiniai buvo dažnesni 160/80 mg dozę vartojusiųjų grupėje.

CD III tyrimo 4-ąją savaitę 58 % (499/854) pacientų buvo gautas klinikinis atsakas ir jų duomenys vertinti pirminės analizės metu. Iš tų, kuriems buvo gautas klinikinis atsakas 4-ąją savaitę, 48 % buvo anksčiau gydyti TNF-antagonistais. Remisijos palaikymo ir atsako dažnis pateikti 22 lentelėje.

Klinikinės remisijos rezultatai buvo sąlyginai pastovūs, nepriklausomai nuo ankstesnio TNF antagonistų vartojimo.

56 savaitę su liga susijęs hospitalizacijų ir chirurginių intervencijų skaičius statistiškai reikšmingai sumažėjo adalimumabu gydytų pacientų grupėje lyginant su placebo grupe.

22 lentelė
Klinikinės remisijos ir atsako palaikymas
(pacientų procentas)

| | Placebas | 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę | 40 mg adalimumabo kas savaitę |
|---|--------------|-------------------------------------|-------------------------------|
| 26-oji savaitė | N=170 | N=172 | N=157 |
| Klinikinė remisija | 17 % | 40 %* | 47 %* |
| Klinikinis atsakas (PA-100) | 27 % | 52 %* | 52 %* |
| Pacientai, remisijos metu nevartoję steroidų ≥ 90 dienų ^a | 3 % (2/66) | 19 % (11/58)** | 15 % (11/74)** |
| 56-oji savaitė | N=170 | N=172 | N=157 |
| Klinikinė remisija | 12 % | 36 %* | 41 %* |
| Klinikinis atsakas (PA-100) | 17 % | 41 %* | 48 %* |
| Pacientai, remisijos metu nevartoję steroidų ≥ 90 dienų ^a | 5 % (3/66) | 29 % (17/58)* | 20 % (15/74)** |

* $p < 0,001$ lyginant adalimumabo grupės duomenis su placebo grupės duomenimis

** $p < 0,02$ lyginant adalimumabo grupės duomenis su placebo grupės duomenimis

^a Vartoję kortikosteroidus tyrimo pradžioje

Iš pacientų, kuriems nebuvo gautas atsakas 4-ąją savaitę, 43 % palaikomąjį gydymą adalimumabu gaunančių pacientų atsakas pasireiškė iki 12-osios savaitės, lyginant su 30 % palaikomąjį gydymą placebo gavusių pacientų. Šie rezultatai rodo, kad kai kuriems pacientams, kuriems atsakas nebuvo gautas iki 4-osios savaitės, gali būti naudinga tęsti palaikomąjį gydymą iki 12-osios savaitės. Gydymą tęsiant ilgiau kaip 12 savaičių, atsako dažnis nėra reikšmingai didesnis (žr. 4.2 skyrių).

117/276 pacientų iš I CD (Crohn's disease) tyrimo ir 272/777 pacientų iš II ir III CD tyrimo buvo stebimi mažiausiai 3 metus atviro gydymo adalimumabu metu. Atitinkamai 88 ir 189 pacientams išliko klinikinė remisija. Klinikinis atsakas (CR-100) išsilaikė atitinkamai 102 ir 233 pacientams.

Gyvenimo kokybė

CD I ir CD II tyrimuose 4-ąją savaitę statistikai reikšmingai pagerėjo ligai specifinio uždegiminės žarnyno ligos klausimyno (angl. inflammatory bowel disease questionnaire (IBDQ)) bendrasis balas adalimumabo 80/40 mg ir 160/80 mg vartojusių pacientų grupėje, lyginant su placebo grupe, taip pat jis pagerėjo 26-ąją ir 56-ąją CD III tyrimo savaitę adalimumabą vartojusių grupėje, lyginant su placebo grupe.

Krono liga vaikams

Adalimumabas buvo vertintas daugiacentriniame, randomizuotame, dvigubai koduotame klinikiniame tyrime, skirtame įvertinti įsotinamojo ir palaikomojo gydymo veiksmingumą ir saugumą, nuo kūno masės priklausančiomis dozėmis (< 40 kg arba ≥ 40 kg). Tyrime dalyvavo 192 vaikai, nuo 6 iki 17 metų (imtinai) amžiaus, segantys vidutinio sunkumo ir sunkia Krono liga (KL), kurios aktyvumo indeksas vaikams (angl. Paediatric Crohn's Disease Activity Index - PCDAI) > 30. Atrinkti pacientai, kuriems įprastas Krono ligos gydymas buvo neveiksmingas (įskaitant kortikosteroidus ir/ar imunomodulatorius). Pacientai taip pat anksčiau galėjo nereaguoti į infliksimabą arba jo netoleruoti.

Visi dalyvaujantys tyrime gavo atvirą įsotinamąją terapiją nuo kūno masės priklausančiomis dozėmis: pacientai, sveriantys ≥ 40 kg: 160 mg 0-inę savaitę ir 80 mg 2-ąją savaitę, o pacientai, sveriantys < 40 kg, atitinkamai 80 mg ir 40 mg.

4-ąją savaitę, pacientai priklausomai nuo jų esamos kūno masės, buvo atsitiktinai suskirstyti 1:1 į Mažos dozės arba Standartinės dozės palaikomojo gydymo grupes. Žr. 23 lentelę.

23 lentelė
Palaikomasis gydymas

| Paciento svoris | Low dose | Standartinė dozė |
|-----------------|-------------------------|-------------------------|
| < 40 kg | 10 mg kas antrą savaitę | 20 mg kas antrą savaitę |
| ≥ 40 kg | 20 mg kas antrą savaitę | 40 mg kas antrą savaitę |

Veiksmingumo rezultatai

Pirminė tyrimo vertinamoji baigtis – klinikinė remisija 26-ąją savaitę, apibūdinama PKLAI (PCDAI) balu ≤ 10.

Klinikinės remisijos ir klinikinio atsako (kai PKLAI sumažėjimas mažiausiai 15 balų lyginant su pradiniu) rezultatai pateikti 24 lentelėje. Gydymo kortikosteroidais arba imunomodulatoriais nutraukimo rodikliai pateikti 25 lentelėje.

24 lentelė
Krono ligos vaikams tyrimas
PKLAI (PCDAI) Klinikinė remisija ir atsakas

| | Standartinė dozė 40/20 mg kas antrą savaitę N = 93 | Maža dozė 20/10 mg kas antrą savaitę N = 95 | p reikšmė* |
|--------------------|---|--|------------|
| 26 savaitė | | | |
| Klinikinė remisija | 38,7 % | 28,4 % | 0,075 |
| Klinikinis atsakas | 59,1 % | 48,4 % | 0,073 |
| 52 savaitė | | | |
| Klinikinė remisija | 33,3 % | 23,2 % | 0,100 |
| Klinikinis atsakas | 41,9 % | 28,4 % | 0,038 |

* p reikšmė lyginant Standartinę dozę su Maža doze

25 lentelė
Krono ligos vaikams tyrimas
Gydymo kortikosteroidais arba imunomodulatoriais nutraukimas ir fistulės remisija

| | Standartinė dozė 40/20 mg kas antrą savaitę | Maža dozė 20/10 mg kas antrą savaitę | p reikšmė ¹ |
|--|--|--|------------------------|
| | | | |

| | | | |
|---|-------------|-------------|-------|
| Gydymo kortikosteroidais nutraukimas | N=33 | N=38 | |
| 26 savaitė | 84,8 % | 65,8 % | 0,066 |
| 52 savaitė | 69,7 % | 60,5 % | 0,420 |
| Gydymo imunomoduliatoriais nutraukimas² | N=60 | N=57 | |
| 52 savaitė | 30,0 % | 29,8 % | 0,983 |
| Fistulės remisija³ | N=15 | N=21 | |
| 26 savaitė | 46,7 % | 38,1 % | 0,608 |
| 52 savaitė | 40,0 % | 23,8 % | 0,303 |

¹ p reikšmė lyginant Standartinę dozę su Maža doze.

² Gydymas immunosupresantais gali būti nutraukiamas ne anksčiau nei 26 savaitę tyrėjo nuožiūra, jeigu pacientas atitinka klinikinio atsako kriterijus.

³ apibūdinamas visų fistulių, lyginant su pradine būkle, užsidarymu, nustatomu mažiausiai 2 kartus iš eilės.

Statistiškai patikimas kūno masės indekso padidėjimas ir augimo greitis (pagerėjimas) lyginant su pradiniais duomenimis, iki 26 ir 52 savaitės buvo stebimas abiejose gydymo grupėse.

Statistiškai ir klinikinio požiūriu reikšmingas gyvenimo kokybės pagerėjimas (įskaitant IMPACT III), lyginant su pradiniais duomenimis, taip pat buvo stebimas abiejose gydymo grupėse.

Šimtas pacientų (n=100), dalyvavusių Krono ligos vaikams tyrime, toliau tęsė dalyvavimą atviraime ilgalaikiame tęstiniame tyrime. Po 5 gydymo adalimumabu metų 74,0 % (37 iš 50) tyrime likusių pacientų buvo klinikinėje remisijoje ir 92,0 % (46 iš 50) pacientų išlaikė klinikinį atsaką vertinant pagal PKLAI (PCDAI).

Opinis kolitas

Atsitiktinių imčių dvigubai koduotų placebo kontroliuojamų tyrimų metu buvo vertinamas adalimumabo kartotinių dozių saugumas ir veiksmingumas suaugusiems pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu opinio kolitu (balų skaičius pagal Mayo skalę 6-12 ir tarpinis endoskopijos balas 2-3).

UC-I tyrimo metu buvo atsitiktinai atrinkti 390 TNF-antagonistų nevartojusių pacientų, ir jiems buvo paskirta vartoti arba placebo (0-inę ir 2-ą savaitę) arba 160 mg adalimumabo 0-inę savaitę ir 80 mg 2-ą savaitę, arba 80 mg adalimumabo 0-inę savaitę ir 40 mg 2-ą savaitę. Po 2-os savaitės abiejų adalimumabą vartojusių grupių pacientams vaistinio preparato buvo paskirta po 40 mg kas antrą savaitę. Klinikinė remisija (apibūdinama kaip balų skaičius pagal Mayo skalę ≤ 2 balai). UC-II tyrimo metu 248 pacientams buvo paskirta 160 mg adalimumabo 0-inę savaitę, 80 mg – 2-ą savaitę ir 40 mg vėliau kas antrą savaitę, o 246 pacientams buvo paskirta vartoti placebo. Pagal klinikinius rezultatus buvo vertinama remisijos pradžia 8-ą savaitę ir remisijos palaikymas – 52-ą savaitę. UC-I ir UC-II tyrimų metu pacientams, kuriems buvo paskirta 160/80 mg adalimumabo pradinė dozė, 8-ą savaitę klinikinė remisija buvo statistiškai žymiai didesnė (vertinant procentais), palyginti su remisija, kuri buvo pasiekta vartojant placebo: atitinkamai 18 % palyginti su 9 %, $p=0,031$, ir 17 % palyginti su 9 %, $p=0,019$). Tarp tų 21 iš 41 (51 %) adalimumabu gydytų pacientų, dalyvavusių UC-II tyrime, kuriems remisija buvo 8-tą savaitę, 52-ą savaitę taip pat buvo remisija.

Visų UC-II tyrime dalyvavusių pacientų rezultatai pateikiami 26 lentelėje.

26 lentelė
Atsakas, remisija ir gleivinės gijimas UC-II tyrimo metu
(Pacientų skaičius procentais)

| | | |
|--|-----------------|---|
| | Placebas | Adalimumabas 40 kas II-ą savaitę |
|--|-----------------|---|

| 52-oji savaitė | N=246 | N=248 |
|---|----------------|------------------|
| Klinikinis atsakas | 18 % | 30 %* |
| Klinikinė remisija | 9 % | 17 %* |
| Gleivinės gijimas | 15 % | 25 %* |
| Remisija nutraukus steroidų vartojimą ≥ 90 parų ^a | 6 % (N=140) | 13 %* (N=150) |
| 8 ir 52-oji savaitė | | |
| Ilgalaikis atsakas | 12 % | 24 %** |
| Ilgalaikė remisija | 4 % | 8 %* |
| Ilgalaikis gleivinės gijimas | 11 % | 19 %* |

Klinikinės remisijos balas pagal Mayo skalę yra ≤ 2 be tarpinio balo > 1 ;

Klinikinis atsakas yra ≥ 3 taškais ir ≥ 30 % balų sumažėjimas pagal Mayo skalę nuo pradinės vertės ir papildomai rektalinio kraujavimo balo [RBS (angl. rectal bleeding subscore)] sumažėjimas ≥ 1 arba absoliutus RBS lygus 0 ar 1;

* $p < 0,05$ adalimumabą vartojusios grupės duomenis lyginant su placebo vartojusios grupės duomenimis

** $p < 0,001$ adalimumabą vartojusios grupės duomenis lyginant su placebo vartojusios grupės duomenimis

^a Tiems, kurie pradžioje vartojo kortikosteroidus

Iš tų pacientų, kuriems klinikinis atsakas nustatytas 8 savaitę, 47 % nustatytas klinikinis atsakas, 29 % – remisija, 41 % sugijusi gleivinė, ir 52 savaitę 20 % buvo ≥ 90 dienų remisijoje be steroidų.

Apie 40 % UC-II tyrime dalyvavusių pacientų ankstesnis gydymas navikų nekrozės faktorių (TNF) antagonistu infliksimabu buvo neveiksmingas. Adalimumabo veiksmingumas šiems pacientams buvo mažesnis, palyginti su pacientais, anksčiau nevartojusiais TNF-antagonistų. Iš tų pacientų, kuriems ankstesnis gydymas TNF-antagonistais buvo neveiksmingas, 52 savaitę 3 % pacientų buvo pasiekta remisija vartojant placebo ir 10 % pacientų buvo pasiekta remisija vartojant adalimumabo.

UC-I ir UC-II tyrimuose dalyvavusieji pacientai galėjo rinktis, ar pereiti į atvirą ilgalaikį tęstinį tyrimą (UC-III). Po 3 metų gydymo adalimumabu 75 % (301/402) ir toliau buvo klinikinėje remisijoje pagal dalinį Mayo skalės balą.

Hospitalizacijos dažnis

Per 52 savaites UC-I ir UC-II tyrimuose stebėtas mažesnis hospitalizacijos dėl visų priežasčių ir hospitalizacijos dėl opinio kolito dažnis gydomų adalimumabu grupėje palyginus su placebo grupe. Adalimumabo grupėje hospitalizacijos dėl visų priežasčių skaičius buvo 0,18 paciento metų palyginus su 0,26 paciento metų placebo grupėje ir atitinkamai hospitalizacijos dėl opinio kolito buvo 0,12 paciento metų palyginus su 0,22 paciento metų.

Gyvenimo kokybė

UC-II tyrime su adalimumabu pagerėjo uždegiminių žarnų ligų klausimyno (IBDQ) balas.

Uveitas

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas suaugusiems pacientams, sergantiems neinfekciniu viduriniu uveitu, užpakaliniu uveitu ir panuveitu, neįskaitant pacientų, kuriems yra izoliuotas priekinis uveitas, buvo vertinamas dviejų atsitiktinių imčių dvigubai koduotų placebo kontroliuojamų tyrimų (UV I ir II) metu. Pacientai gavo pradinę 80 mg placebo arba adalimumabo dozę ir vėliau kas antrą savaitę, pradėdant nuo kitos savaitės po pradinės dozės, gavo po 40 mg. Kartu buvo leidžiama vartoti pastovias vieno nebiologinio imunosupresanto dozes.

UV I tyrimo metu buvo vertinama 217 pacientų, sergančių aktyviu uveitu nepaisant gydymo kortikosteroidais (per burną vartojamu prednizolonu, 10-60 mg per parą). Visi pacientai tyrimo pradžioje gavo standartinę 2 savaitių 60 mg per parą prednizolono dozę, o vėliau – privalomą dozės mažinimo grafiką, pagal kurį kortikosteroidų vartojimas visai nutraukiamas iki 15 savaitės.

UV II tyrimo metu buvo vertinami 226 pacientai, sergantys neaktyviu uveitu ir tyrimo pradžioje jiems nuolat reikėjo vartoti kortikosteroidus (per burną vartojamą prednizoloną po 10-35 mg per parą) ligai kontroliuoti. Vėliau pacientai privalomai pagal grafiką mažino dozę ir iki 19 savaitės kortikosteroidų vartojimas buvo visai nutrauktas.

Pagrindinė vertinamoji abiejų tyrimų baigtis buvo laikas iki gydymo nesėkmės. Gydymo nesėkmė buvo apibrėžta kaip daugiakomponentė pasekmė, susidedanti iš uždegiminių gyslainės ir tinklainės ir (arba) uždegiminių tinklainės kraujagyslių pažeidimų, priekinės kameros (PK) ląstelių laipsnio, stiklakūnio drumstumo (SD) laipsnio ir geriausio koreguoto regos aštrumo (GKRA).

Klinikinis atsakas

Abiejų tyrimų rezultatai parodė statistiškai reikšmingą gydymo nesėkmės rizikos sumažėjimą pacientams, gydomiems adalimumabu, palyginti su pacientais, gaunančiais placebo (žr. 27 lentelę). Abu tyrimai parodė ankstyvą ir ilgalaikį adalimumabo poveikį, palyginti su placebo, vertinant gydymo nesėkmės dažnį (žr. 2 pav.).

27 lentelė
Laikas iki gydymo nesėkmės tyrimu UV I ir UV II metu

| Analizė gydymas | N | Nesėkmė N (%) | Vidutinis laikas iki nesėkmės (mėnesiais) | ŠSa | PI 95 % ŠSa | p reikšmė ^b |
|--|-----|---------------|---|------|-------------|------------------------|
| Laikas iki gydymo nesėkmės 6 savaitę ar po 6 savaitės tyrimo UV I metu | | | | | | |
| Pirminė analizė (ITT) | | | | | | |
| Placebas | 107 | 84 (78,5) | 3,0 | -- | -- | -- |
| Adalimumabas | 110 | 60 (54,5) | 5,6 | 0,50 | 0,36, 0,70 | < 0,001 |
| Laikas iki gydymo nesėkmės 2 savaitę ar po 2 savaitės tyrimo UV II metu | | | | | | |
| Pirminė analizė (ITT) | | | | | | |
| Placebas | 111 | 61 (55,0) | 8,3 | -- | -- | -- |
| Adalimumabas | 115 | 45 (39,1) | NA ^c | 0,57 | 0,39, 0,84 | 0,004 |

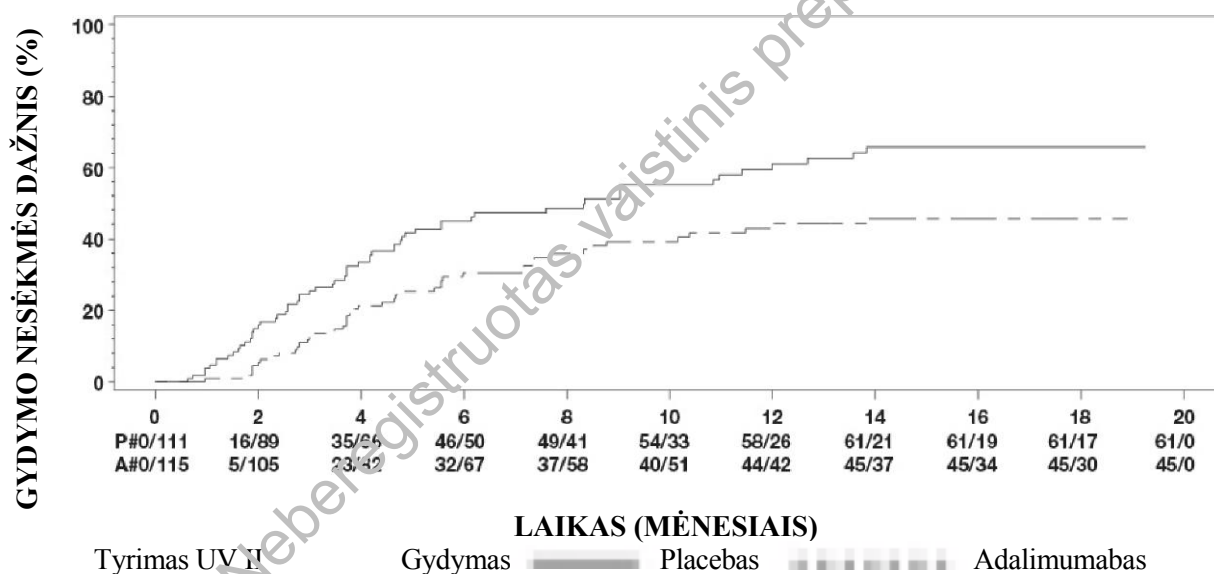
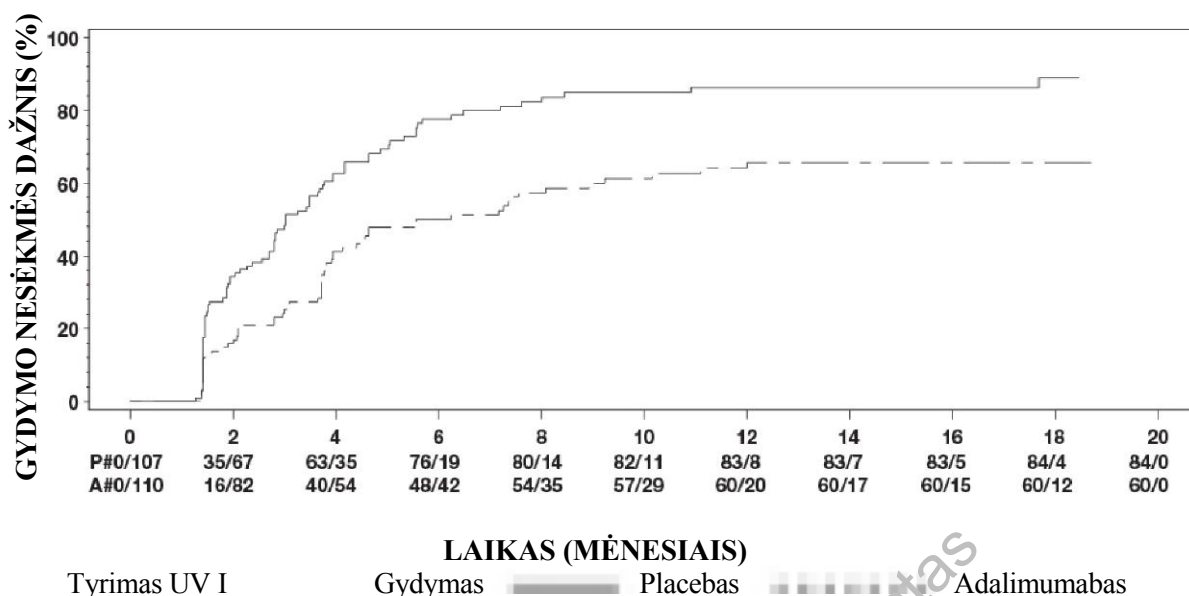
Gydymo nesėkmė 6 savaitę ar vėliau (tyrimo UV I metu) arba 2 savaitę ar vėliau (tyrimo UV II metu) buvo įskaičiuojama kaip įvykis. Pacientų nebedalyvavimas tyrime dėl priežasčių, kitų nei gydymo nesėkmė, buvo cenzūruojamas jų atsisakymo dalyvauti tyrime metu.

^a Šansų santykis (ŠS), palyginus adalimumabą ir placebo, vertinant proporcingą šansų regresiją, kai veiksnys yra gydymas.

^b Dvipusio p vertė iš log rank

^c NA = neapskaičiuojama. Mažiau nei pusei rizikos grupės asmenų nustatytas įvykis.

2 pav.: Kaplan-Meier kreivės, apibendrinančios laiką iki gydymo nesėkmės 6 savaitę ar vėliau (UV tyrimas) arba 2 savaitę (UV II tyrimas)



Pastaba: P # = placebo (įvykių skaičius/riziką turinčių įvykių skaičius); A # = adalimumabas (įvykių skaičius/riziką turinčių įvykių skaičius).

Tyrimo UV I metu statistiškai reikšmingi skirtumai adalimumabo naudai palyginus su placebo buvo pastebėti kiekvienam gydymo nesėkmės komponentui. Tyrimo UV II metu buvo pastebėti tik statistiškai reikšmingi regėjimo aštrumo skirtumai, tačiau kitų komponentų skaičiai buvo palankesni adalimumabui.

Buvo nuspręsta, kad iš 417 tiriamųjų, dalyvavusių ilgalaikiuose nekontroliuojamuose tyrimuose UV I ir UV II, 46 tiriamieji netinka dalyvauti tyrime (pvz., jiems dėl kataraktos operacijos ar vitrektomijos pasireiškė antrinės diabetinės retinopatijos komplikacijos) ir jie nebuvo įtraukti į pagrindinę veiksmingumo analizę. Iš 371 likusio paciento, 276 vertintini pacientai pasiekė 78-ąją atvirojo gydymo adalimumabu savaitę. Remiantis stebėjimo duomenimis, 222 (80,4 %) pacientams, kartu vartojantiems $\leq 7,5$ mg steroidų dozę per parą, bei 184 (66,7 %) steroidų nevartojantiems pacientams, ligos pasireiškimo nebuvo (nebuvo aktyvių uždegiminių pažeidimų, PK ląstelių laipsnis $\leq 0,5+$, SD laipsnis $\leq 0,5+$). 88,4 % akių 78 savaitę GKRA pagerėjo arba išliko toks pat (< 5 raidžių

pablogėjimas). Tarp pacientų, kurie pasitraukė iš tyrimo anksčiau nei 78 savaitę, 11 % dalyvavimą tyrime nutraukė dėl nepageidaujamo poveikio reiškinių, 5 % dėl nepakankamo atsako į gydymą adalimumabū.

Gyvenimo kokybė

Abiejuose klinikiniuose tyrimuose buvo vertinamos su regos funkcionavimu susijusios pasekmės, apie kurias pranešė pacientai, naudojant NEI VFQ-25. Adalimumabas skaitine verte buvo pranašesnis vertinant daugumą subskalių, kuriomis tyrimo UV I metu buvo nustatyti statistiškai reikšmingi bendro regėjimo, akių skausmo, artimojo regėjimo, psichikos sveikatos bei bendrojo įvertinimo vidurkio skirtumai, ir bendro regėjimo bei psichikos sveikatos vidurkio skirtumai tyrimo UV II metu. Su regėjimu susijęs poveikis nebuvo pranašesnis, taikant gydymą adalimumabū, palyginus su placebo, skaitinėmis vertėmis vertinant spalvinį regėjimą tyrimo UV I metu ir spalvinį regėjimą, periferinį ir artimajį regėjimą – tyrimo UV II metu.

Vaikų uveitas

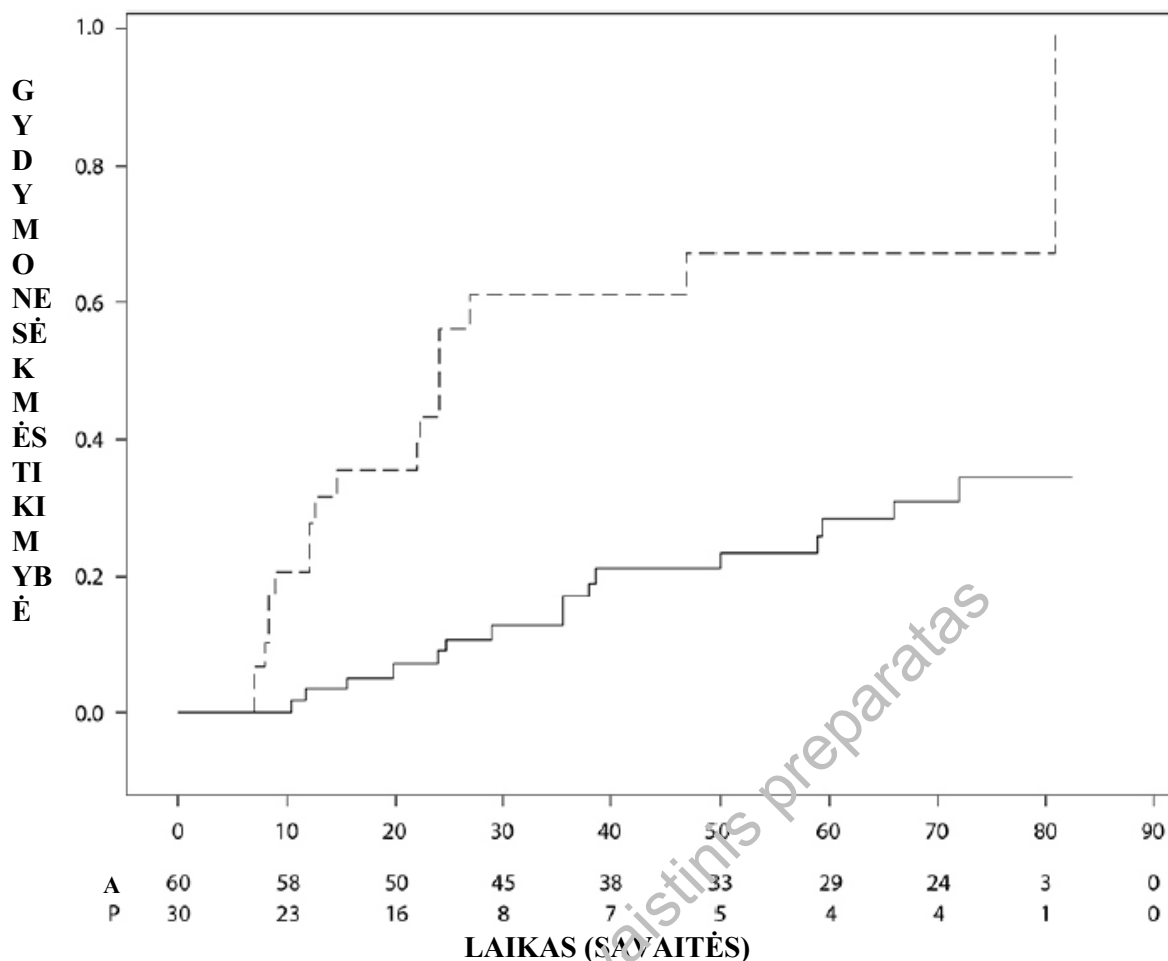
Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas atsitiktinių imčių dvigubai koduoto kontroliuojamo tyrimo su 90-čia vaikų nuo 2 iki < 18 metų, kurie sirgo su aktyviu jaunatviniu idiopatinio artritu susijusiu neinfekciniu priekiniu uveitu ir kuriems bent 12 savaičių trukmės gydymas metotreksatu buvo neveiksmingas, metu. Pacientai gavo placebo arba 20 mg adalimumabo (jei svėrė < 30 kg) ar 40 mg adalimumabo (jei svėrė ≥ 30 kg) kas antrą savaitę kartu su jiems skirta pradine metotreksato doze.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo laikas iki gydymo nesėkmės. Gydymo nesėkmę apibrėžiantys kriterijai buvo akies uždegimo pablogėjimas ar ilgalaikis pagerėjimas, dalinis pagerėjimas su ilgalaikių akių ligų išsivystymu arba kartu esančių akių ligų pablogėjimas, nenumatytų vaistinių preparatų vartojimas ir ilgalaikis gydymo nutraukimas.

Klinikinis atsakas

Adalimumabas, lyginant su placebo, reikšmingai pailgino laiką iki gydymo nesėkmės (žr. pav. 3, p < 0,0001 iš *log rank* testo). Laiko mediana iki gydymo nesėkmės buvo 24,1 savaitės tiriamiesiems, gydytiems placebo, kai tuo tarpu laiko mediana iki gydymo nesėkmės tiriamiesiems, gydytiems adalimumabū, nustatyta nebuvo, nes mažiau nei pusė iš šių tiriamųjų patyrė gydymo nesėkmę. Adalimumabas reikšmingai sumažino gydymo nesėkmės riziką 75 %, lyginant su placebo, ką rodo rizikos santykis (ang. *hazard ratio*, HR = 0,25 [95 % PI: 0,12, 0,49]).

3 pav.: Kaplan-Meier kreivės, apibendrinančios laiką iki gydymo nesėkmės vaikų uveito tyrime



Gydymas

— — — — — Placebas ————— Adalimumabas

Pastaba: P = Placebas (riziką turinčių reiškinių skaičius); H = adalimumabas (riziką turinčių reiškinių skaičius).

Imunogeniškumas

Gydymo adalimumabu metu gali atsirasti antikūnų prieš adalimumabą. Prieš adalimumabą veikiančių antikūnų susidarymas yra susijęs su klirenso padidėjimu ir adalimumabo efektyvumo sumažėjimu. Akivaizdžios koreliacijos tarp antikūnų prieš adalimumabą buvimo ir nepageidaujamo poveikio pasireiškimo nėra.

Vaikų populiacija

Europos Vaistų Agentūra atidėjo įsipareigojimą pateikti adalimumabo tyrimų su vienu ar daugiau opiniu kolitu sergančių vaikų populiacijos pogrupių duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbicija ir pasiskirstymas

Sušvirkštos į poodį vienkartinės 40 mg adalimumabo dozės absorbicija ir pasiskirstymas vyksta lėtai. Didžiausia koncentracija serume susidaro praėjus maždaug 5 dienoms po vaisto vartojimo. Absoliutaus adalimumabo biologinio įsisavinimo vidurkis, nustatytas per 3 vienkartinės poodinės 40 mg dozės tyrimus, buvo 64 %. Po vienkartinės intraveninės 0,25 – 10 mg/kg dozės koncentracija buvo proporcinga dozei. Po 0,5 mg/kg (apie 40 mg) dozės klirensas buvo 11 – 15 ml/val, pasiskirstymo tūris (Vss) – 5 - 6 litrai ir vidutinis galutinės eliminacijos fazės pusperiodis – apytikriai

2 savaitės. Keliems reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams adalimumabo koncentracija sinoviniame skystyje sudarė 31 – 96 % koncentracijos serume.

Kai reumatoidiniu artritu (RA) sergantiems pacientams 40 mg adalimumabo buvo švirškčiama į poodį kas antrą savaitę, vidutinė pastovi koncentracija buvo atitinkamai maždaug 5 µg/ml (kai kartu nevertota metotreksato) ir 8 – 9 µg/ml (kai kartu vartota metotreksato). Adalimumabo mažiausias lygis serume (esant pusiausvyrinei apykaitai) didėjo apytikriai proporcingai dozei po 20 mg, 40 mg ir 80 mg dozių, vartojamų kas antrą savaitę ir kas savaitę į poodį.

4-17 metų pacientams, sergantiems juveniliniu idiopatininiu poliartritu (JIA), skiriant vaistinio preparato po 24 mg/m² (maksimali dozė 40 mg) po oda kas antrą savaitę, vidutinė pusiausvyrinė mažiausia adalimumabo koncentracija serume (tirta nuo 20 iki 48 savaitės) buvo 5,6 ± 5,6 µg/mL (102 % CV), kai kartu su adalimumabu metotreksato nevertota, ir 10,9 ± 5,2 µg/mL (47,7% CV), kai kartu vartota metotreksato.

JlPA sergančių 2-2, vidutinė mažiausia adalimumabo koncentracija serume esant pusiausvyrinei apykaitai, skiriant adalimumabą be metotreksato, buvo 6,0 ± 6,1 µg/ml (101 % CV) ir 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2 % CV) kartu vartojant metotreksatą.

6-17 metų pacientams, sergantiems su entezitu susijusiu artritu, skiriant preparato po 24 mg/m² (iki maksimalios 40 mg dozės) po oda kas antrą savaitę, vidutinė mažiausia (tirta 24 savaitę) adalimumabo koncentracija serume esant pusiausvyrinei apykaitai, buvo 8,8 ± 6,6 µg/mL, kai adalimumabo vartota be metotreksato, ir 11,8 ± 4,3 µg/ml, kai kartu vartota metotreksato.

Suaugusiems ašiniu spondiloartritu be radiologinių požymių sergantiems pacientams kas antrą savaitę po oda vartojant po 40 mg adalimumabo, vidutinė (±SD) mažiausia pusiausvyrinė adalimumabo koncentracija 68-ąją savaitę buvo 8,0 ± 4,6 µg/ml.

Psoriaze sergantiems suaugusiems pacientams monoterapijai skiriant po 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę, vidutinė pusiausvyrinė koncentracija buvo 5 µg/ml.

Kas antrą savaitę vaikams, sergantiems lėtine plokšteline psoriaze, leidžiant po oda 0,8 mg/kg (daugiausiai iki 40 mg) dozę, nusistovėjus apykaitai vidutinė ±SD adalimumabo mažiausioji koncentracija dozę buvo maždaug 7,4 ± 5,8 µg/ml (79 % CV).

Suaugusiems pacientams, sergantiems supūliavusiu hidradenitu, po 160 mg adalimumabo dozės 0-ąją savaitę ir 80 mg 2-ąją savaitę, 2-ąją ir 4-ąją savaitę pasiekiamą mažiausia adalimumabo koncentracija serume būna maždaug 7–8 µg/ml. Gydomiems 40 mg adalimumabo doze kas savaitę, 12–36 savaitę vidutinė mažiausia pusiausvyrinė koncentracija siekė maždaug 8–10 µg/ml.

Adalimumabo ekspozicija paauglių, kuriems yra supūliavęs hidradenitas, organizme buvo prognozuota naudojant populiacijos farmakokinetinį modeliavimą ir imitavimą, remiantis farmakokinetikos rodmenų persikryžiuvimu vaikams, sergantiems kitomis ligomis (vaikų psoriaze, jaunatviniu idiopatininiu artritu, Krono liga ir su entezitu susijusiu artritu). Rekomenduojamas vaistinio preparato dozavimas paaugliams, sergantiems supūliavusiu hidradenitu, yra 40 mg kas antrą savaitę. Kadangi kūno dydis gali paveikti adalimumabo ekspoziciją, paaugliams, kurių kūno masė didesnė, ir tiems, kurių reakcija į gydymą yra nepakankama, gali būti naudinga vartoti suaugusiesiems rekomenduojamą 40 mg dozę kas savaitę.

Krono liga sergantiems pacientams pradiniu periodu, po įsotinosios 80 mg adalimumabo dozės 0-inę savaitę ir 40 mg adalimumabo dozės 2-ąją savaitę, mažiausia adalimumabo koncentracija serume būna maždaug 5,5 µg/ml. Pradiniu periodu, po įsotinosios 160 mg adalimumabo dozės 0-inę savaitę ir 80 mg adalimumabo dozės 2-ąją savaitę, mažiausia adalimumabo koncentracija serume būna maždaug 12 µg/ml. Krono liga sergantiems pacientams, kurie vartojo palaikomąją 40 mg adalimumabo dozę kas antrą savaitę, vidutinė pusiausvyrinė mažiausia koncentracija buvo maždaug 7 µg/ml.

Vaikams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkia Krono liga (CD), atvira įsotinamoji adalimumabo dozė buvo 160/80 mg arba 80/40 mg 0-inę ir 2-ąją savaitę, priklausomai nuo kūno masės, kai riba yra 40 kg. 4-ąją savaitę pacientai buvo atsitiktine tvarka 1:1 suskirstyti į gydymo grupes – standartinės dozės (40/20 mg kas antrą savaitę) arba mažos dozės (20/10 mg kas antrą savaitę), priklausomai nuo kūno masės. Vidutinė (\pm SD) adalimumabo koncentracija serume 4-ąją savaitę buvo $15,7 \pm 6,6$ $\mu\text{g/mL}$ pacientams ≥ 40 kg (160/80 mg) ir $10,6 \pm 6,1$ $\mu\text{g/ml}$ pacientams < 40 kg (80/40 mg).

Pacientai, kurie tęsė atsitiktinės atrankos būdu parinktą gydymą, vidutinė (\pm SD) adalimumabo koncentracija 52 savaitę buvo $9,5 \pm 5,6$ $\mu\text{g/ml}$ standartinės dozės grupėje ir $3,5 \pm 2,2$ $\mu\text{g/ml}$ mažos dozės grupėje. Vidutinė koncentracija buvo palaikoma pacientams, kurie tęsė gydymą adalimumabu kas antrą savaitę 52 savaites. Pacientų, kuriems dozė buvo padidinta nuo kas antros savaitės iki kiekvienos savaitės, vidutinė (\pm SD) adalimumabo koncentracija serume 52-ąją savaitę buvo $15,3 \pm 11,4$ $\mu\text{g/ml}$ (40/20 mg, kas savaitę) ir $6,7 \pm 3,5$ $\mu\text{g/ml}$ (20/10 mg, kas savaitę).

Opiniu kolytu sergantiems pacientams įsotinamoji dozė yra 160 mg adalimumabo 0-inę savaitę, vėliau 2-ą savaitę skiriant 80 mg adalimumabo. Tokiu būdu pradiniu gydymo laikotarpiu adalimumabo koncentracija kraujo serume būna apie 12 $\mu\text{g/ml}$. Opiniu kolytu sergantiems pacientams, gavusiems palaikomąją 40 mg adalimumabo dozę kas antrą savaitę, vidutinė pusiausvyrinė koncentracija siekė apie 8 $\mu\text{g/ml}$.

Uveitu sergantiems pacientams įsotinamoji dozė yra 80 mg adalimumabo 0 -inę savaitę, vėliau pradant 1-ąją savaitę kas antrą savaitę skiriant 40 mg adalimumabo buvo pasiekta maždaug 8-10 $\mu\text{g/ml}$ vidutinė pusiausvyrinė koncentracija.

Adalimumabo ekspozicija uveitu sergančių vaikų, organizme buvo prognozuota, naudojant populiacijos farmakokinetinį modeliavimą ir imitavimą remiantis kryžminiais farmakokinetikos rodmenimis vaikams, sergantiems kitomis ligomis (vaikų psoriaze, jaunatviniu idiopatinu artritu, vaikų Krono liga ir su entezitu susijusiu artritu). Klinikinių įsotinamosios dozės < 6 metų vaikams ekspozicijos duomenų nėra. Prognozuojama ekspozicija rodo, kad, neskiriant metotreksato dėl įsotinamosios dozės, pradžioje gali padidėti sisteminė ekspozicija.

Populiacijos farmakokinetikos ir farmakokinetikos/farmakodinamikos modeliavimas ir imitavimas numatė panašią adalimumabo ekspoziciją ir veiksmingumą pacientams, vartojantiems 80 mg kas antrą savaitę, ir tiems, kurie vartojo po 40 mg kas savaitę (įskaitant pacientus, sergančius RA, supūliavusiu hidradenitu, OK, KL ar Ps, paauglius, sergančius supūliavusiu hidradenitu ir ≥ 40 kg sveriančius vaikus, sergančius KL).

Ekspozicijos ir atsako santykis vaikų populiacijoje

Remiantis klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo jaunatviniu idiopatinu artritu (jaunatviniu idiopatinu poliartritu ir su entezitu susijusiu artritu) sergantys pacientai, duomenimis buvo nustatytas ekspozicijos ir atsako santykis tarp preparato koncentracijos kraujo plazmoje ir PedACR 50 (pagerėjimas mažiausiai 50 %, vertinant pagal Amerikos reumatologijos koledžo kriterijus) atsako. Adalimumabo koncentracija kraujo plazmoje, kuri sukelia pusę didžiausios PedACR 50 atsako tikimybės (EC50), buvo 3 $\mu\text{g/ml}$ (95 % pasikliautinis intervalas: 1-6 $\mu\text{g/ml}$).

Ekspozicijos-atsako santykis tarp adalimumabo koncentracijos ir veiksmingumo vaikų, sergančių sunkia lėtine plokšteline psoriaze, organizme buvo nustatytas pagal PPSI 75 (pagerėjimas 75 %, vertinant psoriazės pažeistą odos plotą ir ligos sunkumą) ir PGA (gydytojo bendro įvertinimo) kriterijus, kai oda buvo atitinkamai švari arba minimaliai pažeista. Odos švarumas arba minimalus jos pažeidimas pagal PPSI 75 ir PGA didėjo, didinant adalimumabo koncentracijas, kartu su panašiu EC50, kuris buvo maždaug 4,5 $\mu\text{g/ml}$ (95 % pasikliautinis intervalas: atitinkamai 0,4-47,6 ir 1,9-10,5).

Eliminacija

Populiacinės 1300 RA sergančių pacientų farmakokinetikos tyrimai parodė, kad, didėjant kūno svoriui, adalimumabo klirensas turi tendenciją didėti. Atsižvelgus į kūno svorio skirtumus, paaiškėjo, kad lytis ir amžius turėjo mažai įtakos adalimumabo klirensui. Laisvojo adalimumabo (nesusijungusio su antikūnais prieš adalimumabą, AAA) koncentracija serume buvo mažesnė pacientams, kuriems nustatyta AAA.

Kepenų arba inkstų funkcijos sutrikimas

Nėra atliktų adalimumabo tyrimų pacientams, kuriems yra sutrikusi kepenų arba inkstų veikla.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikiniai duomenys, gauti vienkartinės dozės toksiškumo, kartotinių dozių toksiškumo ir genotoksiškumo tyrimų metu, neatskleidė ypatingo pavojaus žmogui.

Toksiškumo embriono-vaisiaus vystymuisi/perinataliniam vystymuisi tyrimai buvo atlikti su cynomologous beždžionėmis, kurioms duota 0 mg/kg, 30 mg/kg ir 100 mg/kg (9-17 beždžionių grupėje) ir nebuvo nustatyta, kad adalimumabas darytų žalingą poveikį vaisiui. Nei kancerogeniškumo tyrimai, nei standartiniai vaisingumo ir ponatalinio toksiškumo įvertinimo tyrimai su adalimumabu neatlikti, nes nebuvo tinkamų modelių antikūnams, kuriems būdingas ribotas kryžminis reaktyvumas su graužikų TNF ir neutralizuojančių antikūnų pas graužikus atsiradimas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio-divandenilio fosfatas dihidratas
Dinatrio fosfatas dihidratas
Manitolis
Natrio chloridas
Citrinų rūgštis monohidratas
Natrio citratas
Polisorbatas 80
Natrio hidroksidas (pH koregavimui)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2°C – 8°C).

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštą ar užpildytą švirkštiklį laikyti jo išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Atskiras užpildytas švirkštas ar užpildytas švirkštiklis gali būti laikomas ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje ne daugiau kaip 14 dienų. Švirkštas ar švirkštiklis turi būti apsaugotas nuo šviesos ir turi būti sunaikintas, jei bus nepanaudotas per 14 dienų.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Kromeya 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

0,8 ml tirpalo užpildytame švirkšte (I tipo stiklo) su 29G plona sienele, ½ colio adata su latekso neturinčiu adatos apsauginiu gaubtu, stūmoklio kamščiu (iš sintetinės gumos), padidintais pirštų antbriauniais ir pasyvia adatos apsauga.

Pakuotėje yra:

- 2 užpildyti švirkštai ir 2 alkoholiu suvilgyti tamponai,
- 6 užpildyti švirkštai ir 6 alkoholiu suvilgyti tamponai.

Kromeya 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

0,8 ml tirpalo užpildytame Physioject™ švirkštiklyje yra užpildytas švirkštas (I tipo stiklo) su 29G plona sienele, ½ colio adata su latekso neturinčiu adatos apsauginiu gaubtu ir stūmoklio kamščiu (iš sintetinės gumos). Švirkštiklis yra vienkartinis, rankinis, mechaninis švirkštimo prietaisas.

Pakuotėje yra:

- 2 užpildyti švirkštikliai ir 2 alkoholiu suvilgyti tamponai,
- 6 užpildyti švirkštikliai ir 6 alkoholiu suvilgyti tamponai.

Gali būti tiekiami ne visų tipų vartojimo įtaisai.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACINOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Kromeya 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

EU/1/19/1357/002

EU/1/19/1357/004

Kromeya 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

EU/1/19/1357/003

EU/1/19/1357/005

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2019 m. balandžio 2 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

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

Nebereģistrētas vaistinis preparātas

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kromeja 40 mg/0,8 ml injekcinis tirpalas vaikams.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename 0,8 ml vienadoziame flakone yra 40 mg adalimumabo.

Adalimumabas – tai rekombinantinis žmogaus monokloninis antikūnas, kurį gamina kinietiškojo žiurkėno kiaušidžių ląstelės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija).

Skaidrus bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Jaunatvinis idiopatinis artritas

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas

Kromeja, kartu su metotreksatu skirtas pacientams nuo 2 metų amžiaus, sergantiems aktyviu jaunatviniu idiopatinio poliartritu, kai atsakas į vieną ar daugiau ligą modifikuojančių vaistų nuo reumato yra nepakankamas. Kromeja monoterapijai gali būti skiriamas, kai metotreksatas netoleruojamas arba kai toliau gydyti metotreksatu negalima (informaciją apie monoterapijos efektyvumą žr. 5.1 skyriuje). Adalimumabo vartojimas jaunesniems kaip 2 metų pacientams nėra iširtas.

Su entezitu susijęs artritas

Kromeja skirtas gydyti aktyviam su entezitu susijusiam artritui 6 metų amžiaus ir vyresniems pacientams, kuriems atsakas į įprastą gydymą buvo nepakankamas arba kurie netoleruoja įprasto gydymo (žr. 5.1 skyrių).

Plokštelinė psoriazė vaikams

Kromeja skirtas sunkios lėtinės plokštelinės psoriazės gydymui paaugliams ir vaikams nuo 4 metų amžiaus, kuriems vietinis gydymas ir fototerapija buvo nepakankamai veiksmingi ar kuriems šie gydymo metodai netinka.

Krono liga vaikams

Kromeya skirtas vidutinio sunkumo ir sunkios aktyvios Krono ligos gydymui vaikams (nuo 6 metų amžiaus), kuriems buvo nepakankamas atsakas į įprastinį gydymą, įskaitant pirminį gydymą dieta ir kortikosteroidais, ir/arba imunomodulatoriais, arba kurie netoleravo tokio gydymo arba tokiam gydymui buvo kontraindikacijų.

Vaikų uveitas

Kromeya skirtas vaikų lėtinio neinfekcinio priekinio uveito gydymui vyresniems kaip 2 metų vaikams, kuriems nebuvo tinkamo atsako į įprastą gydymą arba jo netoleravo, arba kuriems įprastas gydymas netinka.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Kromeya gali pradėti ir stebėti tik gydytojas, turintis patirties diagnozuojant ir gydant ligas, kurioms gydyti yra skiriamas Kromeya. Prieš skiriant gydymą Kromeya, oftalmologams patariama pasitarti su tinkamu specialistu (žr. 4.4 skyrių). Kromeya gydomiems pacientams turi būti išduota speciali paciento priminimo kortelė.

Pacientai, išmokyti tinkamai švirkšti Kromeya, gali patys tai daryti, jei gydytojas nuspręs, kad tai įmanoma, ir patys prireikus kreipsis dėl medicininės apžiūros.

Gydymo Kromeya metu kiti vaistiniai preparatai (pvz., kortikosteroidai ir/arba imunomodulatoriai) turi būti skiriami optimaliomis dozėmis.

Dozavimas

Vaikų populiacija

Jaunatvinis idiopatinis artritas

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas nuo 2 metų amžiaus

Pacientams nuo 2-ųjų metų, sergantiems jaunatviniu idiopatinium poliartritu, rekomenduojama Kromeya dozė priklauso nuo kūno svorio (1 lentelė). Kromeya vartojamas leidžiant po oda kas antrą savaitę.

1 lentelė. Kromeya dozavimas pacientams, sergantiems jaunatviniu idiopatinium poliartritu

| Paciento svoris | Dozavimo režimas |
|------------------------|-------------------------|
| Nuo 10 kg iki < 30 kg | 20 mg kas antrą savaitę |
| ≥ 30 kg | 40 mg kas antrą savaitę |

Turimi duomenys rodo, jog klinikinis atsakas paprastai pasiekiamas per 12 gydymo savaitių. Reikia atidžiai iš naujo apsvarstyti, ar tęsti gydymą, jeigu per šį laikotarpį pacientui atsako nebuvo.

Adalimumabas nėra skirtas jaunesniems kaip 2 metų amžiaus pacientams vartoti šiai indikacijai.

Kromeya gali būti tiekiamas kitokiame prietaise, priklausomai nuo individualių gydymo poreikių.

Su entezitu susijęs artritas

Pacientams nuo 6-erių metų, sergantiems su entezitu susijusiu artritu, rekomenduojama Kromeya dozė priklauso nuo kūno svorio (2 lentelė). Kromeya vartojamas leidžiant po oda kas antrą savaitę.

2 lentelė. Kromeja dozavimas pacientams, sergantiems su entezitu susijusiu artritu

| Paciento svoris | Dozavimo režimas |
|-----------------------|-------------------------|
| Nuo 10 kg iki < 30 kg | 20 mg kas antrą savaitę |
| ≥ 30 kg | 40 mg kas antrą savaitę |

Adalimumabo vartojimas jaunesniems kaip 6 metų vaikams, sergantiems su entezitu susijusiu artritu, nėra ištirtas.

Kromeja gali būti tiekiamas kitokiame prietaise, priklausomai nuo individualių gydymo poreikių.

Plokštelinė psoriazė vaikams

4–17 metų pacientams, sergantiems plokšteline psoriaze, rekomenduojama Kromeja dozė priklauso nuo kūno svorio (3 lentelė). Kromeja vartojamas leidžiant po oda.

3 lentelė. Kromeja dozavimas vaikams, sergantiems plokšteline psoriaze

| Paciento svoris | Dozavimo režimas |
|-----------------------|---|
| Nuo 10 kg iki < 30 kg | Pradinė 20 mg dozė, po to vartojant 20 mg kas antrą savaitę, pradedant po savaitės nuo pradinės dozės |
| ≥ 30 kg | Pradinė 40 mg dozė, po to vartojant 40 mg kas antrą savaitę, pradedant po savaitės nuo pradinės dozės |

Reikia atidžiai apsvarstyti, ar tęsti gydymą ilgiau kaip 16 savaitių, jeigu per šį laikotarpį pacientui atsako į gydymą nebuvo.

Jeigu Kromeja reikia gydyti pakartotinai, turi būti laikomasi pirmiau nurodytų dozės ir gydymo trukmės rekomendacijų.

Adalimumabo saugumas vaikams, sergantiems plokšteline psoriaze, buvo vertintas stebint vidutiniškai 13 mėnesių.

Adalimumabas nėra skirtas jaunesniems kaip 4 metų amžiaus vaikams vartoti šiai indikacijai.

Kromeja gali būti tiekiamas kitokiame prietaise, priklausomai nuo individualių gydymo poreikių.

Krono liga vaikams

6–17 metų pacientams, sergantiems Krono liga, rekomenduojama Kromeja dozė priklauso nuo kūno svorio (4 lentelė). Kromeja vartojamas leidžiant po oda.

4 lentelė. Kromeja dozavimas vaikams, sergantiems Krono liga

| Paciento svoris | Pradinė dozė | Palaikomoji dozė pradedant nuo 4 savaitės |
|-----------------|---|---|
| < 40 kg | <ul style="list-style-type: none">• 40 mg 0-inę savaitę ir 20 mg 2-ąją savaitę Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, įvertinus, kad vartojant didesnę įsotinamąją dozę galima didesnė šalutinio poveikio | 20 mg kas antrą savaitę |

| | | |
|---------|--|-------------------------|
| | rizika, galima vartoti tokią dozę: • 80 mg 0-inę savaitę ir 40 mg 2-ąją savaitę | |
| ≥ 40 kg | • 80 mg 0-inę savaitę ir 40 mg 2-ąją savaitę Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, įvertinus, kad vartojant didesnę įsotinamąją dozę galima didesnė šalutinio poveikio rizika, galima vartoti tokią dozę: • 160 mg 0-inę savaitę ir 80 mg 2-ąją savaitę | 40 mg kas antrą savaitę |

Pacientams, kuriems nepasireiškia atsakas į gydymą, gali būti naudinga padidinti dozę:

- < 40 kg: 20 mg kas savaitę
- ≥ 40 kg: 40 mg kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę

Reikia atidžiai apsvarstyti gydymo tęsimą pacientams, kuriems nebuvo atsako į gydymą per 12 gydymo savaitių.

Adalimumabas nėra skirtas jaunesniems kaip 6 metų amžiaus vaikams vartoti šiai indikacijai.

Kromeja gali būti tiekiamas kitokiame prietaise, priklausomai nuo individualių gydymo poreikių.

Vaikų uveitas

Pacientams nuo 2-ųjų metų, sergantiems uveitu, rekomenduojama Kromeja dozė priklauso nuo kūno svorio (5 lentelė). Kromeja vartojamas leidžiant po oda.

Vaikų uveito gydymo patirties vien adalimumabu, o ne derinyje su metotreksatu, nėra.

5 lentelė. Kromeja dozavimas vaikams, sergantiems uveitu

| Paciento svoris | Dozavimo režimas |
|------------------------|---|
| < 30 kg | 20 mg kas antrą savaitę kartu su metotreksatu |
| ≥ 30 kg | 40 mg kas antrą savaitę kartu su metotreksatu |

Pradedant gydymą Kromeja prieš savaitę iki palaikomojo gydymo pradžios < 30 kg sveriantiems pacientams galima skirti 40 mg, o ≥ 30 kg sveriantiems pacientams 80 mg įsotinamąją dozę. Klinikinių duomenų apie adalimumabo įsotinamosios dozės vartojimą jaunesniems kaip 6 metų vaikams nėra (žr. 5.2 skyrių).

Kromeja nėra skirtas jaunesniems kaip 2 metų pacientams vartoti šiai indikacijai.

Rekomenduojama kasmet įvertinti ilgalaikio gydymo tęsimo naudą ir riziką (žr. 5.1 skyrių).

Kromeja gali būti tiekiamas kitokiame prietaise, priklausomai nuo individualių gydymo poreikių.

Inkstų ir (arba) kepenų funkcijos nepakankamumas

Adalimumabo poveikis šiems pacientams netirtas, todėl dozavimo rekomendacijų nėra.

Vartojimo metodas

Kromeja yra leidžiamas po oda. Išsamios vartojimo instrukcijos pateiktos pakuotės lapelyje.

Kromeja gali būti tiekiamas kitokiuose vartojimo įtaisuose.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Aktyvi tuberkuliozė ar kitos sunkios infekcijos, pvz., sepsis, bei oportunistinės infekcijos (žr. 4.4 skyrių).

Vidutinio sunkumo ir sunkus širdies nepakankamumas (III/IV NYHA klasė) (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Norint pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, turi būti aiškiai užrašytas paskirto vaistinio preparato pavadinimas ir serijos numeris.

Infekcijos

TNF-antagonistais gydomi pacientai yra imlesni sunkiems infekciniams susirgimams. Sutrikusi plaučių funkcija gali padidinti infekcijų išsivystymo riziką. Todėl pacientus prieš gydymą, gydant ir po gydymo Kromeja būtina atidžiai stebėti dėl infekcijų, įskaitant ir tuberkuliozės. Kadangi adalimumabo eliminacija gali trukti iki keturių mėnesių, todėl visą šį laikotarpį reikėtų tęsti stebėjimą.

Kromeja negalima pradėti gydyti pacientų, kuriems yra aktyvi infekcija, įskaitant lėtinę ar lokalizuotą infekciją, kol ji bus išgydyta. Pacientams, kurie buvo susidūrę su tuberkulioze ir pacientams, kurie keliavo į šalis, kuriose yra didelė rizika užsikrėsti tuberkulioze ar endeminėmis mikozėmis, tokiomis kaip histoplazmozė, kokcidiodomikozė ar blastomikozė, prieš pradedant gydymą Kromeja turi būti atidžiai apsvarstyta šio gydymo rizika ir nauda (žr. *Kitos oportunistinės infekcijos*).

Pacientus, kuriems gydantis Kromeja prasideda nauja infekcija, reikia atidžiai stebėti ir atlikti visus reikiamus diagnostinius tyrimus. Pacientui, kuriam prasideda nauja sunki infekcija ar sepsis, reikia skirti tinkamą gydymą antimikrobiniais ar priešgrybeliniais vaistais ir, kol infekcija nebus išgydyta, Kromeja vartojimą laikinai nutraukti. Gydytojai turi būti atsargūs, nusprendę skirti Kromeja pacientams, kuriems praeityje buvo pasikartojanti infekcija arba būklė, didinanti polinkį į infekcijas, įskaitant ir tuos, kurie tuo pat metu vartojo imunosupresinius vaistus.

Sunkios infekcijos

Buvo gauta pranešimų apie sunkias infekcijas, įskaitant sepsį, kurios sukeltos bakterijų, mikobakterijų, invazinių grybelinių, parazitų, virusinių ar kitų oportunistinių infekcijų, tokių kaip listeriozė, legioneliozė ir pneumocistinė infekcija, pacientams gydomiems adalimumabu.

Klinikinių tyrimų metu pastebėtos tokios sunkios infekcijos kaip pneumonija, pielonefritas, sepsinis artritas ir septicemija. Pastebėtos ir su infekcijomis susijusios hospitalizacijos ir mirtys.

Tuberkuliozė

Yra gauta pranešimų apie tuberkuliozės atvejus, įskaitant ir reaktyvacijos, naujai atsiradusios tuberkuliozės atvejus, tarp pacientų, gydomų adalimumabu. Pranešimuose aprašomi plaučių ir ekstrapulmoninės (t.y. diseminuotos) tuberkuliozės atvejai.

Visus pacientus, kuriems numatoma skirti Kromeja, reikia ištirti dėl aktyvios ar neaktyvios (latentinės) tuberkuliozinės infekcijos. Šiam tyrimui svarbus išsamus medicininis paciento, anksčiau sirgusio tuberkulioze ar turėjusio galimą ankstesnį kontaktą su aktyvia tuberkulioze sergančiais žmonėmis bei gavusio ankstesnį ir (ar) dabartinį imunosupresinį gydymą, įvertinimas. Visiems pacientams (galima atsižvelgti į vietines rekomendacijas) būtina atlikti atitinkamus tyrimus, pvz.,

tuberkulino mėginį ir rentgenologinį krūtinės ląstos tyrimą. Apie šiuos tyrimus ir jų rezultatus rekomenduojama pažymėti išpėjamojoje paciento kortelėje. Gydytojus reikia įspėti apie galimą klaidingai neigiamą tuberkulino odos mėginio rezultatą, ypač pacientams, kurie sunkiai serga arba kuriems yra imunodeficitas.

Jeigu diagnozuojama aktyvi tuberkuliozė, negalima pradėti gydyti Kromeja (žr. 4.3 skyrių).

Visose žemiau aprašytose situacijose reikia atidžiai įvertinti gydymo riziką ir naudą.

Jeigu įtariama latentinė tuberkuliozė, reikia pasikonsultuoti su gydytoju, turinčiu patirties gydant tuberkuliozę.

Jeigu diagnozuojama latentinė tuberkuliozė, prieš pradėdant gydyti Kromeja, būtina pradėti tinkamą gydymą, pagal vietines rekomendacijas skiriant profilaktinį prieštuberkuliozinį gydymą.

Apie profilaktinį prieštuberkuliozinį gydymą taip pat reikia pagalvoti prieš pradėdant Kromeja gydyti pacientus, kurie turi kelis ar reikšmingus tuberkuliozės rizikos veiksnius, net jei mėginiai tuberkuliozei yra neigiami, o taip pat pacientus, kurie anksčiau sirgo latentine arba aktyvia tuberkulioze, kuriems negalima patvirtinti adekvataus gydymo kurso buvimo.

Nepaisant prieštuberkuliozinio profilaktinio gydymo, adalimumabu gydytiems pacientams pasitaikė tuberkuliozės reaktyvacijos atvejų. Kai kuriems pacientams, kurie buvo sėkmingai gydyti dėl aktyvios tuberkuliozės, gydant adalimumabu, tuberkuliozė išsivystė vėl.

Pacientams būtina nurodyti, kad kreiptųsi į gydytoją, jeigu vartojant Kromeja arba po gydymo šiuo vaistiniu preparatu pasireiškia tuberkuliozinei infekcijai būdingų požymių/simptomų (pvz., nepraeinantis kosulys, išsekimas/sumažėjęs kūno svoris, subfebrilus karščiavimas, apatija).

Kitos oportunistinės infekcijos

Oportunistinių infekcijų atvejai, įskaitant invazines grybelines infekcijas, buvo pastebėti adalimumabu gydomiems pacientams. Pacientams, kurie gydomi TNF-antagonistais, šios infekcijos nebuvo laiku nustatytos ir pradėtos tinkamai gydyti, dėl to buvo mirties atvejų.

Jei pacientui pasireiškia tokie požymiai ir simptomai, kaip karščiavimas, bendras negalavimas, svorio kritimas, prakaitavimas, kosulys, dusulys ir (arba) plaučių infiltratai ar kitos rimtos sisteminės ligos su ar be šoko, reikia įtarti invazinę grybelinę infekciją ir nedelsiant nutraukti gydymą Kromeja. Diagnozės nustatymas ir empirinis priešgrybelinis gydymas šiems ligoniams turi būti atliktas pasikonsultavus su gydytoju, kuris turi patirties invazinių grybelinių infekcijų gydymo srityje.

Hepatito B reaktyvacija

Pacientams, vartojantiems TNF antagonistą, įskaitant adalimumabą, lėtiniam viruso nešiotojams (t.y. turintiems paviršinį antigeną), pasitaikė hepatito B reaktyvacijos atvejų. Kai kurie atvejai baigėsi mirtimi. Prieš pradėdant gydyti Kromeja, pacientus reikia iširti dėl HBV infekcijos. Pacientams, kuriems yra teigiamas hepatito B infekcijos tyrimo rezultatas, rekomenduojama gydytojo, turinčio hepatito B gydymo patirties, konsultacija.

HBV nešiotojus, kuriuos reikia gydyti Kromeja, gydymo metu ir keletą mėnesių po gydymo nutraukimo reikia nuolat atidžiai stebėti, ar nėra aktyvios HBV infekcijos požymių ir simptomų. Neturima tinkamų duomenų apie pacientų, HBV nešiotojų, gydymą TNF antagonistais, derinant su priešvirusiniais vaistais, siekiant išvengti HBV reaktyvacijos. Pacientams, kuriems nustatyta HBV reaktyvacija, gydymą Kromeja reikia nutraukti ir pradėti veiksmingą priešvirusinį gydymą bei atitinkamą palaikomąjį gydymą.

Neurologiniai reiškiniai

TNF antagonistai, įskaitant adalimumabą, retais atvejais siejami su centrinės nervų sistemos demielinizuojančių ligų, įskaitant išsėtinę sklerozę ir optinį neuritą, periferinės nervų sistemos demielinizuojančių ligų, įskaitant *Guillain-Barre* sindromą, klinikinių požymių atsiradimu arba paūmėjimu ir(ar) šioms ligoms būdingų požymių, nustatomų radiografiniais tyrimais, atsiradimu. Gydytojas turėtų gerai pasvarstyti, ar skirti Kromeja pacientams, kuriems yra ar neseniai atsirado demielinizuojančių centrinės ar periferinės nervų sistemos sutrikimų; pasireiškus kuriam nors iš šių sutrikimų, reikia apsvarstyti Kromeja vartojimo nutraukimą. Yra žinomas ryšys tarp vidurinio uveito ir demielinizuojančių centrinės nervų sistemos sutrikimų. Pacientams, sergantiems neinfekciniu viduriniu uveitu, prieš pradėdant gydymą Kromeja ir reguliariai gydymo metu reikia atlikti neurologinį įvertinimą, kad būtų įvertinta, ar nėra demielinizuojančių centrinės nervų sistemos sutrikimų ir ar jie nesivysto.

Alerginės reakcijos

Klinikinių tyrimų metu pastebėta retų su adalimumabo vartojimu susijusių sunkių alerginių reakcijų. Taip pat klinikinių tyrimų metu nedažnai pasitaikė nesunkių alerginių reakcijų, susijusių su adalimumabo vartojimu. Tyrimo metu buvo pranešimų apie sunkias alergines reakcijas, įskaitant anafilaksiją, susijusias su adalimumabo vartojimu. Pasireiškus anafilaksinei ar kitokiai sunkiai alerginei reakcijai, Kromeja vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir pradėti atitinkamai gydyti.

Imunosupresija

Tiriant 64 pacientus, sergančius reumatoidiniu artritu ir gydomus adalimumabu, nepastebėta uždelsto tipo padidėjusio jautrumo slopinimo, imunoglobulinų kiekio mažėjimo ar efektorinių T-, B-, NK ląstelių, monocitų/makrofagų bei neutrofilų skaičiaus pokyčių.

Piktybiniai navikai ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Klinikinių TNF antagonistų tyrimų kontroliuojamos fazės metu daugiau piktybinių ligų atvejų, įskaitant limfomą, nustatyta TNF antagonisto gavusiems pacientams, lyginant su kontrolinės grupės pacientais. Tačiau jų buvo retai. Tyrimai, kai vaistas jau buvo rinkoje, parodė, kad gydant TNF antagonistais buvo fiksuota susirgimų leukemija atvejų. Reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams, kuriems yra įsisenėjusi, labai aktyvi uždegiminė liga, yra padidėjusi limfomos ir leukemijos rizika, kuri apsunkina rizikos įvertinimą. Dabartinėmis žiniomis, TNF antagonistu gydomiems pacientams negalima atmesti galimos limfomų, leukemijos ir kitų piktybinių procesų rizikos.

Piktybinės ligos, kartais mirtinos, buvo fiksuotos tarp vaikų, paauglių ir jaunuolių (iki 22 metų amžiaus), gydytų TNF-antagonistais (kai gydymas pradėtas ≤ 18 metų amžiuje), įskaitant ir adalimumabą, vaistui jau esant rinkoje. Maždaug pusė jų buvo limfomos. Kiti atvejai buvo labai įvairūs piktybiniai susirgimai ir labai reti piktybiniai susirgimai, kurie paprastai būna susiję su imunosupresija. Negalima atmesti piktybinių susirgimų rizikos vaikams ir paaugliams, gydomiems TNF-antagonistais.

Vaistui jau esant rinkoje, adalimumabą vartojusiems pacientams retai registruota hepatospleninės T ląstelių limfomos atvejų. Šio reto T-ląstelių limfomos tipo ligos eiga yra labai agresyvi ir paprastai baigiasi mirtimi. Kai kurie iš šių, su adalimumabo vartojimu susijusių, hepatospleninės T-ląstelių limfomos atvejų pasireiškė jauniems suaugusiems pacientams, kurie uždegiminei žarnų ligai gydyti kartu vartojo azatioprino ar 6-merkaptopurino. Reikia gerai apsvarstyti galimą pavojų kartu skiriant adalimumabą su azatioprinu ar 6-merkaptopurinu. Kromeja gydomiems pacientams atmesti hepatospleninės T-ląstelių limfomos atsiradimo rizikos negalima (žr. 4.8 skyrių).

Tyrimų, kuriuose dalyvautų piktybinėmis ligomis sirgę pacientai ar pacientai, kuriems gydymas būtų tęsiamas po to, kai vartojant adalimumabą atsirado piktybinis procesas, neatlikta. Todėl būtina imtis papildomų atsargumo priemonių, jeigu numatoma Kromeja gydyti šiuos pacientus (žr. 4.8 skyrių).

Prieš pradėdant gydyti Kromeja ir gydymo metu, visus pacientus, ir ypač tuos, kurie anksčiau buvo intensyviai gydomi imunosupresantais, ar pacientus, sergančius psoriaze, kuriems buvo skiriamas

PUVA gydymas, reikia iširti dėl nemelanominio odos vėžio. Yra duomenų apie melanomą ir Merkelio ląstelių karcinomą pacientams, gydytiems TNF-antagonistais, taip pat ir adalimumabu (žr. 4.8 skyrių).

Tiriamąjį klinikinį tyrimą metu, kuriame buvo vertinamas kito TNF-antagonisto infliksimabo naudojimas pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkia lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) forma, buvo gauta pranešimų apie didesnę piktybinių navikų, dažniausiai plaučių ar galvos bei kaklo srities, atvejų skaičių tarp infliksimabu gydytų pacientų, lyginant juos su kontrolinės grupės pacientais. Visi pacientai daug rūkė. Todėl sergantiesiems LOPL, o taip pat pacientams, kuriems dėl dažno rūkymo yra didesnė rizika atsirasti piktybiškiems navikams, reikia atsargiai skirti bet kuriuos TNF antagonistus.

Pagal turimus duomenis nėra žinoma, ar gydymas adalimumabu turi įtakos displazijos arba storosios žarnos vėžio išsivystymo rizikai. Visi opinio kolitu sergantys pacientai, kuriems yra padidėjusi displazijos arba storosios žarnos karcinomos rizika (pvz., pacientai, sergantys lėtiniu opinio kolitu arba sergantys pradiniu sklerotiniu cholangitu), arba kuriems anksčiau yra buvusi displazija ar storosios žarnos karcinoma, turi būti prieš gydymą ir per visą ligos eigą reguliariai tikrinami dėl displazijos. Šių patikrinimų metu turi būti atliekama kolonoskopija ir imamos biopsijos laikantis vietinių rekomendacijų.

Hematologinės reakcijos

Buvo gauta duomenų apie retus pancitopenijos atvejus, įskaitant ir aplastinę anemiją, gydant TNF antagonistais. Gydant adalimumabu buvo stebima nepageidaujama reiškinų hematologinėje sistemoje, įskaitant ir mediciniškai reikšmingą citopeniją (pvz., trombocitopeniją, leukopeniją). Visiems pacientams, vartojantiems Kromeja, reikėtų patarti, kad jie skubiai kreiptųsi į gydytoją tuo atveju, jei jiems atsirastų įtariamų kraujo diskrazijų požymių ar simptomų (pvz., užsitęsęs karščiavimas, mėlynių atsiradimas, kraujavimas, blyškumas). Reikėtų apsvaistyti gydymo Kromeja nutraukimą pacientams, kuriems patvirtinta reikšminga hematologinė patologija.

Vakcinacija

Panašus antikūnų atsakas į vakcinaciją standartine 23-valente pneumokokine vakcina ir gripo viruso trivalente vakcina buvo stebimas su 226 suaugusiais asmenimis, sergančiais reumatoidiniu artritu, kurie buvo gydomi adalimumabu arba placebo, atlikto tyrimo metu. Nėra duomenų apie antrinę infekcijos perdavimą su gyvomis vakcinomis adalimumabu gydomiems pacientams.

Prieš pradėdant gydymą adalimumabu vaikams, jeigu įmanoma, rekomenduojama atlikti visus skiepus, numatytus galiojančioje skiepų programoje.

Pacientai, vartojantys adalimumabą, gali būti skiepijami vakcinomis, išskyrus gyvas vakcinas. Nerekomenduojama skirti gyvų vakcinų (pvz., BCG vakciną) kūdikiams, turėjusiems kontaktą su adalimumabu intrauteriniame laikotarpyje 5 mėnesius nuo paskutinės motinai nėštumo metu skirtos adalimumabo injekcijos.

Stazinis širdies nepakankamumas

Kito TNF antagonisto klinikinių tyrimų metu buvo pastebėtas stazinio širdies nepakankamumo paūmėjimas ir padidėjęs mirtingumas nuo jo. Pacientams, vartojantiems adalimumabą, taip pat pastebėti stazinio širdies nepakankamumo paūmėjimo atvejai. Kromeja atsargiai skirti pacientams, kuriems yra nesunkus širdies nepakankamumas (I/II NYHA klasė). Kromeja negalima skirti, kai yra vidutinio sunkumo ar sunkus širdies nepakankamumas (žr. 4.3 skyrių). Pacientams, kuriems pasireiškė stazinis širdies nepakankamumas arba paūmėjo jo požymiai, gydymą Kromeja reikia nutraukti.

Autoimuniniai procesai

Gydymas Kromeja gali sąlygoti autoimuninių antikūnų susidarymą. Nežinoma, ar ilgai vartojamas Adalimumabas turi įtakos autoimuninių ligų atsiradimui. Jei po gydymo Kromeja pacientui pasireiškia simptomai, panašūs į vilkligės sindromui būdingus simptomus, ir yra teigiama antikūnų reakcija prieš dvigrandę DNR, daugiau gydyti Kromeja negalima (žr. 4.8 skyrių).

Biologinių LMARV ar TNF antagonistų vartojimas kartu

Klinikinių tyrimų metu, kai anakinra buvo vartotas kartu su kitu TNF antagonistu, etanerceptu, stebėta sunkių infekcijų be papildomos klinikinės naudos, lyginant su vien etanercepto vartojimu. Dėl nepageidaujamo reiškinio, stebėto vartojant etanercepto ir anakinros derinį, prigimties, panašus toksinis poveikis gali pasireikšti, vartojant anakinrą su kitais TNF antagonistais. Todėl nerekomenduojama derinti adalimumabą ir anakinrą (žr. 4.5 skyrių).

Adalimumabo vartojimas kartu su kitais biologiniais LMARV (pvz., anakinra ar abataceptu) arba kitais TNF-antagonistais nerekomenduojamas, remiantis galima infekcijų rizika, tarp jų ir sunkių infekcijų, o taip pat dėl kitų galimų farmakologinių sąveikų (žr. 4.5 skyrių).

Chirurgija

Yra mažai chirurginių procedūrų saugumo patirties pacientams, gydomiems adalimumabu. Jeigu yra suplanuota chirurginė procedūra, reikėtų atkreipti dėmesį į ilgą adalimumabo pusinės eliminacijos periodą. Pacientas, vartojantis Kromeja, ir kuriam tuo metu yra reikalinga chirurginė intervencija, turėtų būti atidžiai stebimas dėl galimų infekcijų, ir joms pasireiškus turėtų būti imtasi atitinkamų priemonių. Yra mažai saugumo patirties pacientams, kuriems vartojant adalimumabą, buvo atliekama artroplastika.

Plonosios žarnos obstrukcija

Tai, kad negaunamas atsakas gydant Krono ligą, gali rodyti, kad yra nejudančių fibroziinių susiaurėjimų, kuriuos gali reikėti gydyti chirurginiu būdu. Turimi duomenys rodo, kad adalimumabo vartojimas susiaurėjimų nesukelia ir nepasunkina.

Senyvi pacientai

Sunkių infekcinių susirgimų dažnis tarp adalimumabu gydytų vyresnių kaip 65 metų amžiaus pacientų buvo didesnis, negu tarp jaunesnių kaip 65 metų amžiaus pacientų (3,7 % lyginant su 1,5 %). Kai kurie iš jų mirė. Gydant senyvus žmones ypatingas dėmesys turi būti skiriamas infekcijų rizikai.

Vaikų populiacija

Žr. anksčiau pateiktą poskyrį „Vakcinacija“.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg) 0,8 ml dozėje, t. y., jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Adalimumabas buvo tirtas pacientams, sirgusiems reumatoidiniu artritu, jaunatviniu idiopatinu poliartritu ir psoriazinu artritu ir vartojusiems jį monoterapijai bei kartu su metotreksatu. Lyginant su adalimumabo monoterapija, antikūnų susidarė mažiau, kai šio vaistinio preparato buvo vartojama kartu su metotreksatu. Kai adalimumabas buvo vartojamas be metotreksato, susidarė daugiau antikūnų, padidėjo adalimumabo klirensas ir sumažėjo jo efektyvumas (žr. 5.1 skyrių).

Nerekomenduojama vartoti Kromeja ir anakinros derinio (žr. 4.4 skyrių „Biologinių LMARV ar TNF antagonistų vartojimas kartu“).

Nerekomenduojama vartoti Kromeja ir abatacepto derinio (žr. 4.4 skyrių „Biologinių LMARV ar TNF antagonistų vartojimas kartu“).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingo amžiaus moterys turi vartoti adekvačią kontracepciją nėštumui išvengti Kromeja vartojimo metu ir dar mažiausiai 5 mėnesius po paskutiniosios šio vaistinio preparato dozės.

Nėštumas

Dideliam skaičiui (maždaug 2100) prospektyviai surinktų nėštumo atvejų, kai nėštumo metu buvo vartojamas adalimumabas ir nėštumas baigėsi gyvagimio gimimu su žinoma jo sveikatos būkle, įskaitant daugiau kaip 1500 nėštumo atvejų, kai adalimumabas buvo vartojamas pirmąjį nėštumo trimestrą, didesnio, nei įprastai, naujagimių apsigimimų dažnio nenustatyta.

Į prospektyvų kohortinį registrą buvo atrinktos 257 moterys, sergančios reumatoidiniu artritu (RA) arba Krono liga (KL), gydytos adalimumabu bent pirmojo trimestro metu, ir 120 adalimumabu negydytų moterų, sergančių RA arba KL. Pagrindinis vertinimo kriterijus buvo reikšmingų apsigimimų, nustatytų kūdikio gimimo metu, dažnis. Nėštumų skaičius, kai gimė mažiausiai vienas gyvas kūdikis su reikšmingu apsigimimu, buvo 6 iš 69 (8,7 %) adalimumabu gydytų moterų, sergančių RA, ir 5 iš 74 (6,8 %) adalimumabu negydytų moterų, sergančių RA (nekoreguotas šansų santykis – 1,31; 95 % pasikliautinis intervalas – 0,38-4,52) ir 15 iš 152 (10,5 %) adalimumabu gydytų moterų, sergančių KL, bei 3 iš 32 (9,4 %) adalimumabu negydytų moterų, sergančių KL (nekoreguotas šansų santykis – 1,14; 95 % pasikliautinis intervalas – 0,31-4,16). Bendrai vertinant RA ir KL sergančias moteris, koreguotas šansų santykis (atsižvelgiant į skirtumus pradinio vertinimo metu) buvo 1,10 (95 % pasikliautinis intervalas – 0,45-2,73). Nebuvo nustatyta aiškių skirtumų, vertinant adalimumabugydytų moterų ir negydytų moterų antrinius vertinimo kriterijus: spontaninius persileidimus, nereikšmingas anomalijas, priešlaikius gimdymus, naujagimių svorį ir sunkias ar oportunistines infekcijas. Nebuvo pranešta apie negyvagimius arba piktybinius navikus. Duomenų interpretavimui gali turėti įtakos tyrimo metodologiniai apribojimai, įskaitant mažą tiriamųjų imtį ir tai, kad nebuvo taikytas atsitiktinio kodavimo metodas.

Toksiškumo vystymuisi tyrimų, atliktų su beždžionėmis, metu nepastebėta toksiškumo patelei, taip pat embriotoksiškumo ar teratogeniškumo požymių. Iiklinikinių duomenų apie adalimumabo poveikį postnataliniam toksiškumui nėra (žr. 5.3 skyrių).

Nėštumo laikotarpiu vartojamas adalimumabas dėl TNF- α slopinimo gali sutrikdyti normal naujagimių imuninį atsaką. Adalimumabą nėštumo metu galima vartoti, tik jei būtinai reikia.

Adalimumabas gali pereiti per placentą į kraujo serumą naujagimiams, kurių motinos nėštumo metu buvo gydytos adalimumabu. Todėl tokiems kūdikiams gali būti didesnis infekcijos pavojus. Kūdikių, kurie būdami gimdoje buvo paveikti adalimumabo, nerekomenduojama skiepyti gyvomis vakcinomis (pvz., BCG vakcina) 5 mėnesius nuo paskutinės adalimumabo injekcijos motinai nėštumo metu.

Žindymas

Paskelbtuose literatūros šaltiniuose pateikiama ribota informacija apie tai, kad adalimumabas išskiriamas į motinos pieną labai mažomis koncentracijomis. Galimas adalimumabo kiekis motinos piene atitinka nuo 0,1 iki 1 % adalimumabo koncentracijos motinos kraujo serume. Imunoglobulino G baltymai, vartojami per burną, žarnyne yra suskaldomi, todėl jų biologinis prieinamumas yra žemas. Poveikio žindomiems naujagimiams ar kūdikiams nesitikima, todėl Kromeja galima vartoti žindymo laikotarpiu.

Vaisingumas

Ikiklinikinių duomenų apie adalimumabo poveikį vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Kromeya gali nežymiai veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Galvos sukimasis ir regos sutrikimas gali atsirasti vartojant Kromeya (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Klinikiniai tyrimai su pacientais, sergančiais supūliavusiu hidradenitu, šiame skyriuje, neįtraukti dėl visuomenės sveikatos priežasčių. Reikia atkreipti dėmesį, kad Kromeya nėra skirtas ir nepatvirtintas gydyti supūliavusį hidradenitą.

Saugumo duomenų santrauka

Iki 60 mėnesių trukmės ar ilgesnių kontroliuojamų pagrindinių tyrimų ir atviros fazės tyrimų metu Adalimumabas buvo tirtas su 9506 pacientais. Į šiuos tyrimus buvo įtraukti pacientai, sergantys reumatoidiniu artritu, su trumpalaike ir užsitęsusia ligos eiga, jaunatviniu idiopatinu artritu (jaunatviniu idiopatinu poliartritu ir su entezitu susijusiu artritu), o taip pat pacientai, sergantys ašiniu spondiloartritu (ankilozuojančiu spondilitu, ašiniu spondiloartritu be radiologinių AS požymių), psoriaziniu artritu, Krono liga, opiniu kolitu, psoriaze, supūliavusiu hidradenitu ir uveitu. Į pagrindinius kontroliuojamus tyrimus buvo įtraukti 6089 pacientai, gavo adalimumabą, ir 3801 pacientai, gydyti placebo ar aktyviu palyginamuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamojo periodo metu.

Dvigubai koduotos kontroliuojamos pagrindinių tyrimų dalies metu dėl nepageidajamų reiškinų gydymą nutraukė 5,9 % adalimumabą vartojusių pacientų ir 5,4 % pacientų, vartojusių kontrolinį vaistinį preparatą.

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias dažniausiai pranešama, yra infekcijos (tokios kaip nazofaringitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija ir sinusitas), reakcijos injekcijos vietoje (eritema, niežėjimas, hemoragija, skausmas arba tirinimas), galvos skausmas bei raumenų ir kaulų skausmas.

Vartojant adalimumabą buvo gauta pranešimų apie sunkias nepageidaujamas reakcijas. Naviko nekrozės faktoriaus (TNF) antagonistai, tokie kaip adalimumabas, paveikia imuninę sistemą, ir jų vartojimas gali turėti įtakos organizmo gynybai prieš infekciją ir vėžį.

Vartojant adalimumabą taip pat buvo gauta pranešimų apie mirtinas ir gyvybei pavojingas infekcijas (įskaitant sepsį, oportunistines infekcijas ir tuberkuliozę), hepatito B (HBV) reaktyvaciją ir įvairias piktybines ligas (įskaitant leukemiją, limfomą ir hepatospleninę T-ląstelių limfomą [HSTCL]).

Taip pat buvo gauta pranešimų apie sunkias hematologines, neurologines ir autoimuninės sistemos reakcijas, įskaitant ir retus pranešimus apie pancitopeniją, aplazinę anemiją, centrinės ir periferinės nervų sistemos nervų mielinio dangalo nykimo reiškinius bei pranešimus apie vilkligę, su vilklige susijusias būkles ir Stivenso-Džonsono (*angl. Stevens-Johnson*) sindromą.

Vaikų populiacija

Paprastai nepageidajamų reiškinų vaikams dažnis ir tipas buvo toks pats, kaip suaugusiesiems.

Nepageidajamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau pateiktas nepageidajamų reakcijų sąrašas yra pagrįstas klinikinių tyrimų patirtimi bei patirtimi, įgyta vaistui patekus į rinką. Reakcijos yra išvardytos žemiau pateiktoje 6 lentelėje pagal organų sistemas ir dažnį labai dažni ($\geq 1/10$), dažni ($\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni ($\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), reti ($\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$) ir dažnis nežinomas – negali būti įvertintas pagal turimus

duomenis. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka. Išvardyti didžiausiu dažniu pasireiškiantys nepageidaujami poveikiai. Žvaigždutė (*) atsirandanti stulpelyje „Organų sistemų klasės“ nurodo, kad daugiau informacijos yra pateikiama 4.3, 4.4 ir 4.8 skyriuose.

6 lentelė
Nepageidaujamas poveikis

| Organų sistemų klasė | Dažnis | Nepageidaujama reakcija |
|---|------------------|--|
| Infekcijos ir infestacijos* | Labai dažni | Kvėpavimo takų infekcijos (įskaitant viršutinių ir apatinių kvėpavimo takų infekciją, pneumoniją, sinusitą, faringitą, nazofaringitą ir herpes viruso sukeltą pneumoniją) |
| | Dažni | Sisteminės infekcijos (įskaitant sepsį, kandidamikozę ir gripą), virškinimo trakto infekcijos (įskaitant virusinį gastroenteritą), odos ir minkštųjų audinių infekcijos (įskaitant paronychią, celiulitą, impetigo, nekrotizuojantį fascitą ir juostinę pūslelinę), ausų infekcijos, burnos ertmės infekcijos (įskaitant <i>herpes simplex</i> , burnos ertmės herpes ir dantų infekcijas), lytinių takų infekcijos (įskaitant vulvovaginalinę grybelinę infekciją), šlapimo takų infekcijos (įskaitant pielonefritą), grybelinės infekcijos, sąnarių infekcijos |
| | Nedažni | Neurologinės infekcijos (įskaitant virusinį meningitą), oportunistinės infekcijos ir tuberkuliozė (įskaitant kokcidioidomikozę, histoplazmozę ir <i>mycobacterium avium</i> komplekso infekcijas), bakterinės infekcijos, akių infekcijos, divertikulitas ¹⁾ |
| Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)* | Dažni | Odos vėžys išskyrus melanomą (įskaitant bazalinių ląstelių karcinomą ir plokščialąstelinę karcinomą), gerybinė neoplazma |
| | Nedažni | Limfoma**, Solidiniai navikai (įskaitant krūties vėžį, plaučių vėžį ir skydliaukės neoplazmą), melanoma** |
| | Reti | Leukemija ¹⁾ |
| | Dažnis nežinomas | Hepatospleninė T-ląstelių limfoma ¹⁾ , Merkelio ląstelių karcinoma (neuroendokrininė odos karcinoma) ¹⁾ |
| Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai* | Labai dažni | Leukopenija (įskaitant neutropeniją ir agranulocitozę), anemija |

| Organų sistemų klasė | Dažnis | Nepageidaujama reakcija |
|-----------------------------------|-------------|---|
| | Dažni | Leukocitozė, trombocitopenija |
| | Nedažni | Idiopatinė trombocitopeninė purpura |
| | Reti | Pancitopenija |
| Imuninės sistemos sutrikimai* | Dažni | Padidėjusio jautrumo reakcijos, alergijos (įskaitant sezonines alergijas) |
| | Nedažni | Sarkoidozė ¹⁾ , vaskulitas |
| | Reti | Anafilaksinė reakcija ¹⁾ |
| Metabolizmo ir mitybos sutrikimai | Labai dažni | Lipidų kiekio padidėjimas |
| | Dažni | Hipokalemija, šlapimo rūgšties kiekio padidėjimas, nenormalus natrio kiekis kraujyje, hipokalcemija, hiperglikemija, hipofosfatemija, dehidracija |
| Psichikos sutrikimai | Dažni | Nuotaikos svyravimai (įskaitant depresiją), nerimas, nemiga |
| Nervų sistemos sutrikimai* | Labai dažni | Galvos skausmas |
| | Dažni | Parestezijos (įskaitant hipesteziją), migrena, nervinių šaknelių užspaudimas |
| | Nedažni | Galvos smegenų kraujagyslių sutrikimas ¹⁾ , tremoras, neuropatija |
| | Reti | Išsėtinė sklerozė, mielininio dangalo sutrikimai (pvz., optinis neuritas, <i>Guillain-Barre</i> sindromas) ¹⁾ |
| Akių sutrikimai | Dažni | Regėjimo blogėjimas, konjunktyvitas, blefaritas, akių tinimas |
| | Nedažni | Dvejinimasis akyse |

| Organų sistemų klasė | Dažnis | Nepageidaujama reakcija |
|---|-------------|--|
| Ausies ir labirinto sutrikimai | Dažni | Svaigulys |
| | Nedažni | Kurtumas spengimas ausyse |
| Širdies sutrikimai* | Dažni | Tachikardia |
| | Nedažni | Miokardo infarktas ¹⁾ , aritmija, stazinis širdies nepakankamumas |
| | Reti | Širdies sustojimas |
| Kraujagyslių sutrikimai | Dažni | Hipertenzija, karščio bangos, hematomos |
| | Nedažni | Aortos aneurizma, arterijų okliuzija, tromboflebitas |
| Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai* | Dažni | Astma, dusulys, kosulys |
| | Nedažni | Plaučių embolija ¹⁾ , intersticinė plaučių liga, lėtinė obstrukcinė plaučių liga, pneumonitas, skystis pleuroje ¹⁾ |
| | Reti | Plaučių fibrozė ¹⁾ |
| Virškinimo trakto sutrikimai | Labai dažni | Pilvo skausmas, pykinimas ir vėmimas |
| | Dažni | VT kraujavimas, dispepsija, gastroezofaginio reflukso liga, sausumo sindromas |
| | Nedažni | Kasos uždegimas, rijimo sutrikimas, veido edema |
| | Reti | Žarnyno perforacija ¹⁾ |
| Kepenų, tulžies pūslės ir | Labai dažni | Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas |

| Organų sistemų klasė | Dažnis | Nepageidaujama reakcija |
|---|------------------|--|
| latakų sutrikimai* | Nedažni | Cholecistitas ir tulžies pūslės akmenligė, kepenų steatozė, bilirubino kiekio padidėjimas |
| | Reti | Hepatitas, hepatito B reaktyvacija ¹⁾ , autoimuninis hepatitas ¹⁾ |
| | Dažnis nežinomas | Kepenų nepakankamumas ¹⁾ |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Labai dažni | Išbėrimas (įskaitant ir besilupantį išbėrimą) |
| | Dažni | Psoriazės pablogėjimas arba naujas proveržis (įskaitant delnų ir pėdų pustulinę žvynelinę ¹⁾ , dilgėlinė, kraujosruvos (įskaitant ir purpurą), dermatitas (įskaitant egzemą), nagų lūžinėjimas, padidėjęs prakaitavimas, alopecija ¹⁾ , niežulys |
| | Nedažni | Naktinis prakaitavimas, grandai |
| | Reti | Daugiaformė eritema ¹⁾ Stivenso-Džonsono (<i>angl. Stevens-Johnson</i>) sindromas ¹⁾ , angioedema ¹⁾ , odos vaskulitas ¹⁾ lichenoidinė odos reakcija ¹⁾ |
| | Dažnis nežinomas | Dermatomiozito simptomų pablogėjimas ¹⁾ |
| Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai | Labai dažni | Kaulų ir raumenų skausmai |
| | Dažni | Raumenų spazmai (įskaitant kraujo kreatinfosfokinazės kiekio padidėjimą) |
| | Nedažni | Rabdomiolizė sisteminė raudonoji vilkligė |
| | Reti | Į vilkligę panašus sindromas ¹⁾ |
| Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai | Dažni | Inkstų funkcijos nepakankamumas, hematurija |
| | Nedažni | Naktinis šlapinimasis |

| Organų sistemų klasė | Dažnis | Nepageidaujama reakcija |
|--|-------------|--|
| Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai | Nedažni | Erekcijos sutrikimas |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai* | Labai dažni | Injekcijos vietos reakcija (įskaitant injekcijos vietos eritemą) |
| | Dažni | Krūtinės skausmas, edema, karščiavimas ¹⁾ |
| | Nedažni | Uždegimas |
| Tyrimai* | Common | Koaguliacijos ir kraujavimo laiko sutrikimai (įskaitant pailgėjusį aktyvintą dalinį tromboplastino laiką), teigiami autoantikūnų tyrimai (įskaitant antikūnus prieš dvigrandę DNR), laktatdehidrogenazės kiekio kraujyje padidėjimas |
| Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos | Dažni | Pablogėjęs gijimas |

* platesnė informacija pateikta 4.3, 4.4 ir 4.8 skyriuose

** įskaitant atvirus tęstinius tyrimus.

¹⁾ įskaitant duomenis gautus iš spontaniųjų pranešimų

Supūliavęs hidradenitas

Saugumo charakteristika pacientams, sergantiems supūliavusiu hidradenitu, gydomiems adalimumabu kas savaitę, atitiko žinomą adalimumabo saugumo charakteristiką.

Uveitas

Saugumo charakteristika pacientams, sergantiems uveitu, gydomiems adalimumabu kas antrą savaitę, atitiko žinomą adalimumabo saugumo charakteristiką.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Injekcijos vietos reakcijos

Pagrindinių kontroliuojamų vaikų ir suaugusiųjų tyrimų metu, 12,9 % adalimumabu gydytų pacientų buvo injekcijos vietos reakcijų (paraudimas ir (ar) niežėjimas, kraujosruva, skausmas ar tinimas) lyginant su 7,2 % vartojusiųjų placebo ar aktyvią kontrolę. Dėl injekcijos vietos reakcijų paprastai vaisto vartojimo nutraukti nereikėjo.

Infekcijos

Pagrindinių kontroliuojamų suaugusiųjų ir vaikų tyrimų metu infekcijų pasireiškimo dažnis buvo 1,51 atvejo per paciento metus adalimumabą vartojusiems ir 1,46 atvejo per paciento metus vartojusiems placebo ir aktyvią kontrolę pacientams. Dažniausiai pasireiškė nazofaringitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija ir sinusitas. Dauguma pacientų, pasveikę po infekcijos, tęsė adalimumabo vartojimą.

Sunkių infekcijų dažnis buvo 0,04 atvejo pacientui per metus adalimumabu gydytiems ir 0,03 atvejo pacientui per metus vartojusiems placebo ir aktyvią kontrolę pacientams.

Kontroliuojamų ir atviros fazės suaugusiųjų ir vaikų tyrimų, atliktų su adalimumabu, metu buvo stebėtos sunkios infekcijos (įskaitant mirtinas infekcijas, kurios pasitaikė retai), tarp jų buvo stebimi tuberkuliozės atvejai (įskaitant miliarinę ir ekstrapulmoninės lokalizacijos tuberkuliozę) ir invazinės oportunistinės infekcijos (pvz., diseminuota ar ekstrapulmoninė histoplazmozė, blastomikozė, kokcidioidomikozė, pneumocistinė infekcija, kandidamikozė, aspergiliozė ir listeriozė). Dauguma tuberkuliozės atvejų pasireiškė per pirmuosius aštuonerius mėnesius nuo gydymo pradžios, jie galimai atspindi latentinės ligos recidyvą.

Piktybiniai navikai ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Vykdamas adalimumabo tyrimą su jaunatviniu idiopatininiu artritu (jaunatviniu idiopatininiu poliartritu ir su entezitu susijusiu artritu) sergančiais pacientais, piktybinių navikų nebuvo stebėta 249 pediatriiniams pacientams, per 655,6 paciento metų. Be to adalimumabo tyrimų vaikams, sergantiems Krono liga, metu nebuvo stebėta jokių piktybinių susirgimų 192 vaikams per 498,1 paciento metų. Adalimumabo tyrimo su 59 vaikais, sergančiais lėtine plokšteline psoriaze, metu 77 pacientams vaikams per 80,0 paciento metų nebuvo stebėta jokių piktybinių ligų. Adalimumabo tyrimų vaikams, sergantiems uveitu, metu nebuvo stebėta jokių piktybinių susirgimų 60 vaikų per 58,4 paciento - metų.

Vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu reumatoidiniu artritu, ankilozuojančiu spondilitu, ašiniu spondiloartritu be radiologinių AS požymių, psoriazinio artritu, psoriaze, supūliavusiu hidradenitu, Krono liga, opiniu kolitu ir uveitu sergantys suaugę pacientai dalyvavo pagrindiniuose bent 12 savaičių trukmės adalimumabo tyrimuose, kurių kontroliuojamųjų dalių metu stebėtas nelimfominių piktybinių navikų ir nemelanominio odos vėžio dažnis buvo (95 % pasikliautinis intervalas) 6,8 (4,4; 10,5) per 1000 paciento metų, 5291 tarp adalimumabu gydomų pacientų, lyginant su dažniu 6,3 (3,4; 11,8) per 1000 paciento metų 3444 tarp kontrolinės grupės pacientų (vidutinė gydymo adalimumabu trukmė buvo 4,0 mėnesiai, o kontrolinės grupės pacientų – 3,8 mėnesio). Nemelanominio odos vėžio dažnis (95 % pasikliautinis intervalas) buvo 8,8 (6,0; 13,0) per 1000 paciento metų tarp adalimumabu gydytų pacientų ir 3,2 (1,3; 7,6) per 1000 paciento metų tarp kontrolinės grupės pacientų. Kitų odos vėžio formų, plokščialąstelinės karcinomos atvejų dažnis (95 % pasikliautinis intervalas) buvo 2,7 (1,4; 5,4) per 1000 paciento metų tarp adalimumabu gydytų pacientų ir 0,6 (0,1; 4,5) per 1000 paciento metų tarp kontrolinės grupės pacientų. Limfomų dažnis (95 % pasikliautinis intervalas) buvo 0,7 (0,2; 2,7) per 1000 paciento metų tarp adalimumabu gydytų pacientų ir 0,6 (0,1; 4,5) per 1000 paciento metų tarp kontrolinės grupės pacientų.

Kartu apibendrinant šių tyrimų kontroliuojamųjų dalių ir tebevykstančių bei baigtų atvirų tęstinių tyrimų, kurių vidutinė trukmė yra maždaug 3,3 metai, duomenis, įskaitant 6427 pacientus ir daugiau kaip 26439 paciento gydymo metų, stebėtas kitokių, nei limfoma, piktybinių navikų ir nemelanominio odos vėžio dažnis buvo apie 8,5 per 1000 paciento metų. Stebėtas nemelanominio odos vėžio dažnis yra apie 9,6 per 1000 paciento metų, o limfomų dažnis yra apie 1,3 per 1000 paciento metų.

Įdiegus vaistą į rinką nuo 2003 m. sausio iki 2010 m. gruodžio mėn., daugiausiai reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams stebėtų piktybinių procesų dažnis buvo apie 2,7 per 1000 paciento gydymo metų. Stebėtas nemelanominio odos vėžio ir limfomų dažnis buvo, atitinkamai, apie 0,2 ir 0,3 per 1000 paciento gydymo metų (žr. 4.4 skyrių).

Po to, kai vaistas pateko į rinką, retai gauta pranešimų apie hepatospleninės T- ląstelių limfomos atvejus adalimumabu gydomiems pacientams (žr. 4.4 skyrių).

Autoantikūnai

Reumatoidinio artrito I-V tyrimų metu pacientams kartotinai buvo tiriami serumo mėginiai dėl autoantikūnų. Šių tyrimų metu iš pacientų, kurių pradiniai testai dėl autoantikūnų buvo neigiami, po 24 savaičių 11,9 % vartojusių adalimumabą ir 8,1 % vartojusių placebo ir aktyvią kontrolę nustatyti teigiami autoantikūnų titrai. Visų reumatoidinio artrito ir psoriazinio artrito tyrimų metu dviems

pacientams iš 3441 vartojusio adalimumabą pasireiškė klinikinių požymių, atitinkančių naujai prasidėjusį į vilkligę panašų sindromą. Paciento būklė, nutraukus gydymą, pagerėjo. Nė vienam pacientui neatsirado vilkliginio nefrito ar centrinės nervų sistemos požymių.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Kontroliuojamų III fazės adalimumabo klinikinių tyrimų metu reumatoidiniu ir psoriaziniu artritu sergantiems pacientams, kurių liga buvo kontroliuojama nuo 4 iki 104 savaičių, ALT koncentracijos padidėjimas $\geq 3 \times$ VNR pasireiškė 3,7 % adalimumabu gydytų pacientų ir 1,6 % kontroliniu metodu gydytų pacientų.

Kontroliuojamuose III fazės adalimumabo tyrimuose su 4-17 metų pacientais, sergančiais jaunatviniu idiopatinio poliartritu, ir 6-17 metų pacientais, sergančiais su entezitu susijusiu artritu, ALT koncentracijos padidėjimas $\geq 3 \times$ VNR pasireiškė 6,1 % adalimumabu gydytų pacientų ir 1,3 % kontroliniu metodu gydytų pacientų. Dauguma atvejų ALT koncentracija padidėjo tuomet, kai kartu buvo skiriama metotreksato. Nebuvo nustatyta ALT koncentracijos padidėjimo $\geq 3 \times$ VNR III fazės adalimumabo tyrimuose pacientams, sergantiems jaunatviniu idiopatinio poliartritu, kurių amžius buvo nuo 2 iki < 4 metų.

Kontroliuojamų III fazės adalimumabo klinikinių tyrimų Krono liga ir opinis kolitas sergantiems pacientams, kurių liga buvo kontroliuojama nuo 4 iki 52 savaičių, ALT padidėjimas $\geq 3 \times$ VNR pasireiškė 0,9 % adalimumabu gydytų pacientų ir 0,9 % kontroliniu metodu gydytų pacientų.

III fazės adalimumabo tyrime su vaikais, sergančiais Krono liga, kurio metu buvo vertinamas dviejų pagal kūno svorį pritaiktų palaikomųjų dozių gydymo režimų saugumas ir efektyvumas po pagal kūno svorį pritaikyto įvadinio gydymo, trukusio iki 52 savaičių, ALT $\geq 3 \times$ VNR padidėjo 2,6 % (5 iš 192) pacientų, 4 iš kurių pradžioje buvo kartu taikomas gydymas imunosupresantais.

Kontroliuojamų III fazės adalimumabo klinikinių tyrimų metu plokšteline psoriaze sergantiems pacientams, kai tyrimo palyginamasis laikotarpis truko nuo 12 iki 24 savaičių, ALT aktyvumo padidėjimas $\geq 3 \times$ VNR pasireiškė 1,8 % adalimumabu gydytų pacientų ir 1,8% palyginamuoju metodu gydytų pacientų.

Vaikams, sergantiems plokšteline psoriaze, adalimumabo III fazės tyrimo metu ALT aktyvumo padidėjimo $\geq 3 \times$ VNR nepastebėta.

Kontroliuojamuose adalimumabo tyrimuose (kai pradinė dozė 160 mg 0 savaitę ir 80 mg 2 savaitę, pradant nuo 4 savaitės skiriama po 40 mg kas savaitę) pacientams su supūliavusiu hidradenitu, esant nuo 12 iki 16 savaičių trukmės kontroliniam laikotarpiui, buvo nustatytas ALT padidėjimas, ≥ 3 kartus viršijantis viršutinę normos ribą, 0,3 % adalimumabu gydytų pacientų ir 0,6 % pacientų iš kontrolinės grupės.

Kontroliuojamuose adalimumabo tyrimuose (kai pradinė dozė 80 mg 0 savaitę, vėliau skiriama po 40 mg kas antrą savaitę, pradant nuo 1 savaitės) suaugusiems pacientams, sergantiems uveitu, vartojant adalimumabą arba placebo iki 80 savaičių, ekspozicijos medianai esant 166,5 dienos, kai buvo skiriamas adalimumabas, ir 105,0 dienos, kai buvo skiriamas placebo, nustatytas ALT padidėjimas, ≥ 3 kartus viršijantis viršutinę normos ribą, 2,4 % adalimumabu gydytų pacientų ir 2,4 % pacientų iš kontrolinės grupės.

Klinikiniame tyrime dalyvavusiems pacientams, įtrauktiems pagal visas indikacijas, stebimas ALT padidėjimas buvo be simptomų, beveik visais atvejais laikinas ir tęsiant gydymą išnyko. Tačiau vaistiniam preparatui patekus į rinką buvo pranešimų apie kepenų nepakankamumą, taip pat ne tokius sunkius kepenų funkcijų sutrikimus, kurie gali būti prieš kepenų nepakankamumą, tokius kaip hepatitas, įskaitant autoimuninį hepatitą, adalimumabą vartojantiems pacientams.

Kartu skiriamas gydymas azatioprinu/6-merkaptopurinu

Suaugusiųjų Krono ligos tyrimai parodė, kad skiriant kombinuotą gydymą adalimumabu kartu su azatioprinu/6-merkaptopurinu, su piktybinėmis ligomis ir sunkiomis infekcijomis susijusių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis buvo didesnis nei skiriant vien adalimumabą.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas, užpildę interneto svetainėje <http://www.vvkt.lt/> esančią formą, ir pateikti ją Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos vienu iš šių būdų: raštu (adresu Žirmūnų g. 139A, LT 09120 Vilnius), faksu (nemokamu fakso numeriu (8 800) 20 131), elektroniniu paštu (adresu NepageidaujamaR@vvkt.lt), per interneto svetainę (adresu <http://www.vvkt.lt>).

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu nepastebėta dozė ribojančio toksiškumo. Tirtos didžiausios kartotinės intraveninės 10 mg/kg dozės, kurios maždaug 15 kartų viršija rekomenduojamą dozę.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, naviko nekrozės faktoriaus alfa (angl. *Tumour Necrosis Factor alpha – TNF- α*) inhibitorius, ATC kodas – L04AB04

Krome yra biologiška panašus vaistas. Išsamią informaciją galima rasti Europos vaistų agentūros interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu>.

Veikimo mechanizmas

Adalimumabas specifiskai jungiasi prie TNF ir neutralizuoja biologinę jo funkciją, blokuodamas sąveiką su p55 ir p75 ląstelės paviršiaus TNF receptoriais.

Adalimumabas taip pat moduliuoja biologinį atsaką, kurį sukelia ar reguliuoja TNF, pvz., adhezijos molekulių, atsakingų už leukocitų migraciją (ELAM-1, VCAM-1 ir ICAM-1, kai IC₅₀ – 0.1-0.2 nM), kiekio pokyčius.

Farmakodinaminis poveikis

Po gydymo adalimumabu pastebėta, kad greitai mažėja ūminės fazės uždegimo reaktantų (C reaktyviojo baltymo (CRB) ir eritrocitų nusėdimo greičio (ENG)) bei serumo citokinų (IL-6) kiekiai lyginant su reumatoidiniu artritu sergančių pacientų pradiniu lygiu. Po adalimumabo vartojimo serume taip pat sumažėjo matrikso metaloproteinazių (MMP-1 ir MMP-3), sukeliančių audinių remodeliavimą, dėl kurio vyksta kremzlės destrukcija. Adalimumabu gydomiems pacientams paprastai pagerėja hematologiniai lėtinio uždegimo požymiai.

Po gydymo adalimumabu, CRB koncentracijos greitas mažėjimas buvo stebimas jaunatviniu idiopatinio poliartritu, Krono liga, opiniu kolitu ir supūliavusiu hidradenitu sergantiems pacientams. Krono liga sergantiems pacientams buvo stebimas žarnyne esančių ląstelių, išskiriančių uždegiminius žymenis, skaičiaus sumažėjimas, įskaitant reikšmingą TNF α išsiskyrimo sumažėjimą. Žarnyno gleivinės endoskopiniai tyrimai parodė, kad adalimumabu gydomiems pacientams vyksta gleivinės gijimas.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Jaunatvinis idiopatinis artritas (JIA)

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas (JIpA)

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas vaikams, sergantiems aktyviu jaunatviniu poliartritu, kuriam būdinga įvairių tipų pradžia (dažniausiai būna poliartritas su teigiamu arba neigiamu reumatoidiniu faktoriumi arba besitęsiantis oligoartritas), buvo įvertintas dviejuose klinikiniuose tyrimuose (JIpA I ir JIpA II).

JIpA I

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo tirtas daugiacentrio, randomizuoto, dvigubai aklo, paralelinių grupių tyrimo metu, kuriame dalyvavo 171 vaikai (4-17 metų amžiaus), sergantys jaunatviniu idiopatininiu poliartritu. Atviros pradinės tyrimo fazės metu pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes: gydytus metotreksatu (MTX) ir negydytus metotreksatu. Pacientai, kurie pateko į negydytų metotreksatu grupę, niekada nebuvo gavę metotreksato arba gydymą metotreksatu buvo nutraukę bent 2 savaites prieš pradėdant gauti tiriamąjį vaistinį preparatą. Pacientai tęsė gydymą stabiliomis NVNU dozėmis ir/ar prednizolonu ($\leq 0,2$ mg/kg/parą ar maksimaliai 10 mg/parą). Atviros pradinės tyrimo fazės metu visi pacientai gavo nuo 24 mg/m² iki maksimalios 40 mg adalimumabo dozės kas antrą savaitę 16 savaičių. Pacientų pasiskirstymas pagal amžių ir minimalią, vidutinę ir maksimalią gaunamą dozę atviros pradinės tyrimo fazės metu pateiktas 7 lentelėje.

7 lentelė
Pacientų pasiskirstymas pagal amžių ir atviros pradinės tyrimo fazės metu gaunamą adalimumabo dozę

| Amžiaus grupės | Pacientų skaičius tyrimo pradžioje, n (%) | Minimali, vidutinė ir maksimali dozė |
|----------------|---|--------------------------------------|
| 4 - 7 metai | 31 (18,1) | 10, 20 ir 25 mg |
| 8 - 12 metų | 71 (41,5) | 20, 25 ir 40 mg |
| 13 - 17 metų | 69 (40,4) | 25, 40 ir 40 mg |

Pacientai, kurie 16 savaitę pasiekė pediatriinio ACR 30 atsaką, galėjo būti atrinkti į dvigubai aklo tyrimo fazę ir gauti arba adalimumabą nuo 24 mg/m² iki maksimalios 40 mg dozės, arba placebą kas antrą savaitę dar 32 savaites arba iki tol, kol liga paūmėja. Ligos paūmėjimo kriterijai apibrėžiami taip: ≥ 3 iš 6 pagrindinių pediatriinio ACR kriterijų pablogėjimas $\geq 30\%$ lyginant su pradiniu įvertinimu, ≥ 2 aktyvūs sąnariai ir ne daugiau kaip 1 iš 6 kriterijų pagerėjimas $>30\%$. Po 32 savaičių ar ligai paūmėjus, pacientai galėjo pereiti į atvirą tęstinę tyrimo fazę.

8 lentelė
Pediatriinio ACR 30 atsakai JIA tyrimo metu

| Grupės | MTX | | Be MTX | |
|--|----------------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------------------|
| Fazė | | | | |
| Atvira pradinė fazė, 16 savaičių | | | | |
| Ped ACR 30 atsakas (n/N) | 94,1 % (80/85) | | 74,4 % (64/86) | |
| Efektyvumas | | | | |
| Dvigubai akla tyrimo fazė, 32 savaitės | Adalimumabas /MTX (N = 38) | Placebas /MTX (N = 37) | Adalimumabas (N = 30) | Placebas (N = 28) |
| Ligos paūmėjimas po 32 savaičių ^a (n/N) | 36,8 % (14/38) | 64,9 % (24/37) ^b | 43,3 % (13/30) | 71,4 % (20/28) ^c |

| | | | | |
|-----------------------------------|---------------|-------------|---------------|-------------|
| Laiko iki ligos paūmėjimo mediana | > 32 savaitės | 20 savaitių | > 32 savaitės | 14 savaitių |
|-----------------------------------|---------------|-------------|---------------|-------------|

^a Ped ACR 30/50/70 atsakai 48 savaitę buvo žymiai didesni lyginant su placebo grupe.

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Iš tų, kurie gerai atsakė į gydymą 16-ą savaitę (n= 144), pediatriinio ACR 30/50/70/90 atsakai buvo išlaikyti iki šešių metų atviros tęstinės tyrimo fazės metu tarp pacientų, kurie visą tyrimą gavo adalimumabą. Viso 19 pacientų, iš jų 11 iš pradinės 4-12 metų amžiaus grupės ir 8 iš 13-17 metų amžiaus grupės, buvo gydyti 6 metus ir ilgiau.

Pasiektas geresnis atsakas ir mažesniai pacientų skaičiui atsirado antikūnai grupėje, kuri buvo gydoma adalimumabo ir MTX kombinacija, lyginant su adalimumabo monoterapija. Atsižvelgiant į šiuos rezultatus, Kromeja yra rekomenduojamas skirti kartu su MTX, o monoterapiją skirti pacientams, kuriems MTX skirti negalima (žr. 4.2 skyrių).

JIpA II

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas atviro daugiacentric tyrimo metu, kuriame dalyvavo 32 vaikai (2-<4 metų amžiaus ar 4 metų ir vyresni, sveriantys <15 kg), sergantys vidutiniu ir sunkiu aktyviu JIA poliartritu. Pacientai buvo gydyti ne trumpiau nei 24 savaites, skiriant 24 mg/m² kūno paviršiaus ploto (KPP) vienkartinės poodinės adalimumabo injekcijos dozes kas antrą savaitę, neviršijant maksimalios 20 mg vienkartinės dozės. Tyrimo metu dauguma pacientų kartu taip pat vartojo MTX, o kortikosteroidų arba NVNU vartojo mažiau pacientų.

Remiantis duomenų stebėjimo metodu, 12 savaitę ir 14 savaitę, PedACR atsakas atitinkamai buvo 93,5 % ir 90,0 %. Pacientų su PedACR50/70/90 santykis dvyliką ir keturioliktą savaitę atitinkamai buvo 90,3 %/61,3 %/38,7 % ir 83,3 %/73,3 %/36,7 %. Iš tų pacientų, kuriems pasiektas atsakas (Pediatriinis ACR 30) 24 savaitę (n=27 iš 30 pacientų), Pediatriinis ACR30 atsakas išliko ir atviros tęstinės tyrimo fazės metu iki 60 savaitių tiems pacientams, kurie visu šiuo laikotarpiu vartojo adalimumabą. Iš viso 20 pacientų buvo gydyti 60 savaitių arba ilgiau.

Su entezitu susijęs artritas

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo tiriami daugiacentriame atsitiktinės atrankos, dvigubo kodavimo tyrime, kuriame dalyvavo 46 vaikai (nuo 6 iki 17 metų amžiaus), sergantys vidutinio sunkumo su entezitu susijusiu artritu. Pacientai atsitiktiniu būdu 12 savaitių kas antrą savaitę gavo adalimumabą, skiriant jo 24 mg/m² kūno paviršiaus ploto dozę (iki maksimalios 40 mg dozės), arba placebo. Po dvigubo kodavimo laikotarpio sekė atviros tyrimo laikotarpis, kurio metu iki papildomų 192 savaitių pacientams buvo skiriamas adalimumabas po 24 mg/m² kūno paviršiaus ploto iki maksimalios 40 mg dozės kas antrą savaitę, sušvirkščiant po oda. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo procentinis pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 12-osios savaitės, nustatant, kiek aktyvių sąnarių buvo pažeista artrito (sąnariai patinę ne dėl deformacijos arba sąnariai, netekę judrumo, kartu su skausmu ir (arba) padidėjusiu jautrumu). Adalimumabą vartojusiems pacientams pagrindinės vertinamosios baigties procentinio sumažėjimo vidurkis buvo -62,6 % (procentinio pokyčio mediana -88,9 %), lyginant su -11,6 % rodikliu (procentinio pokyčio mediana -50,0 %) placebo vartojusiems pacientams. Aktyvių artrito pažeistų sąnarių skaičiaus sumažėjimas išliko per atvirą tyrimo laikotarpį iki 52-osios tyrimo savaitės. Nors duomenys nebuvo statistiškai reikšmingi, daugumai pacientų buvo pastebėtas klinikinis antrinių vertinamųjų baigčių, tokių, kaip entezito pažeistų sričių, jautrių sąnarių skaičiaus, patinusių sąnarių skaičiaus, Pediatriinio ACR 50 atsako ir Pediatriinio ACR 70 atsako, pagerėjimas.

Reumatoidinis artritas suaugusiems

Visų reumatoidinio artrito klinikinių tyrimų metu adalimumabas buvo tirtas daugiau kaip 3000 pacientų. Adalimumabo efektyvumas ir saugumas buvo vertinamas penkių randomizuotų, dvigubai koduotų ir gerai kontroliuojamų tyrimų metu. Kai kurie iš jų buvo gydyti iki 120 mėnesių.

I RA tyrimo metu tirta 271 pacientas (≥ 18 metų), kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunkus aktyvus reumatoidinis artritas ir gydymas bent vienu ligą modifikuojančiu vaistu nuo reumato buvo neefektyvus bei 12,5-25 mg metotreksato (10 mg, jeigu jo netoleravo) dozė kas savaitę veikė nepakankamai efektyviai ir kuriems metotreksato dozė buvo pastovi (10 – 25 mg kas savaitę). 20 mg, 40 mg ar 80 mg adalimumabo dozė arba placebo buvo skiriami kas antrą savaitę 24 savaites.

II RA tyrimo metu vertinti 544 pacientai (≥ 18 metų), kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunkus aktyvus reumatoidinis artritas, kuriems gydymas bent vienu ligą modifikuojančiu vaistu nuo reumato buvo neefektyvus. 20 mg ar 40 mg adalimumabo dozė buvo švirkščijama į poodį kas antrą savaitę pakaitomis su placebo kas antrą savaitę ar kas savaitę 26 savaites; placebo buvo skiriama kas savaitę tokį pat laikotarpį. Negalima buvo vartoti kitų ligą modifikuojančių vaistų nuo reumato.

III RA tyrimo metu vertinta 619 pacientų (≥ 18 metų), kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunkus aktyvus reumatoidinis artritas ir kuriems nebuvo adekvataus atsako į 12,5-25 mg metotreksato dozė arba, kurie netoleravo 10 mg dozės. Šiame tyrime dalyvavo 3 pacientų grupės. Pirmosios grupės pacientai gavo placebo injekcijas kas savaitę 52 savaites, antrosios – 20 mg adalimumabo kas savaitę 52 savaites, o trečiosios – 40 mg adalimumabo kas dvi savaites pakaitomis su placebo injekcijomis kitas savaites. Pasibaigus pirmosioms 52 savaitėms, 457 pacientai buvo įtraukti į atvirą išplėstinės fazės tyrimą, kai 40 mg adalimumabo/MTX buvo skiriama iki 10 metų kas antrą savaitę.

IV RA tyrimo metu pirmiausiai buvo vertinamas saugumas 636 pacientams (≥ 18 metų), kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunkus reumatoidinis artritas. Pacientams buvo leista pasirinkti: arba nevartoti ligą modifikuojančių vaistų nuo reumato, arba toliau tęsti paskirtą gydymą nuo reumato, jei mažiausiai 28 dienas šis gydymas nekeistas. Pacientai buvo gydyti metotreksatu, leflunomidu, hidroksichlorokvinu, sulfasalazinu ir (ar) aukso druskomis. Pacientai buvo atsitiktinai atrinkti vartoti 40 mg adalimumabo ar placebo kas antrą savaitę 24 savaites.

V RA tyrimo metu buvo tiriami 799 suaugę pacientai, kurie nebuvo gydomi metotreksatu, ir kurių ankstyvojo reumatoidinio artrito (vidutinė ligos trukmė – mažiau negu 9 mėnesiai) forma buvo nuo vidutinio sunkumo iki sunkios. Šiame tyrime buvo įvertintas adalimumabo 40 mg, skiriamo kas antrą savaitę/kartu su metotreksatu, adalimumabo 40 mg, skiriamo kas antrą savaitę monoterapijai ir metotreksato monoterapijos veiksmingumas, sumažinant požymius ir simptomus bei sąnarių pakenkimo progresavimo greitį reumatoidinio artrito atveju per 104 savaites. Pasibaigus pirmosioms 104 savaitėms, 497 pacientai buvo įtraukti į atvirą tyrimo tęstinę fazę, kurios metu 10 metų kas antrą savaitę vartojo po 40 mg adalimumabo.

Pagrindinis I, II ir III RA tyrimų tikslas ir antrinis IV RA tyrimo tikslas buvo nustatyti pacientų dalį (procentais), kuriems pasiekiamas ACR 20 atsakas 24-ąją ar 26-ąją savaitę. Pagrindinis V RA tyrimo tikslas buvo nustatyti pacientų dalį (procentais), kuriems pasiekiamas ACR 50 atsakas 52-ąją savaitę. III ir V RA tyrimai turėjo papildomus pagrindinius tikslus - 52-ąją savaitę įvertinti ligos progresavimo lėtėjimą (nustatytą remiantis rentgeniniais tyrimais). III RA tyrimo pagrindinis tikslas taip pat buvo nustatyti pakitusią gyvenimo kokybę.

ACR atsakas

Dalis adalimumabu gydytų pacientų, kuriems stebėtas ACR 20, 50 ir 70 atsakas, buvo pastovi I, II ir III tyrimo metu. 40 mg dozės, vartotos kas antrą savaitę duomenys apibendrinti 9 lentelėje.

9 lentelė
ACR atsakas placebo kontroliuojamų tyrimų metu
(pacientų procentas)

| Atsakas | I RA tyrimas ^{a**} | | II RA tyrimas ^{a**} | | III RA tyrimas ^{a**} | |
|---------|---------------------------------------|---|------------------------------|------------------------------------|--|--|
| | Placebas/ MTX ^c n=60 | Adalimumabas ^b / MTX ^c n=63 | Placebas n=110 | Adalimumabas ^b n=113 | Placebas/ MTX ^c n=200 | Adalimumabas ^b / MTX ^c n=207 |

| | | | | | | |
|---------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| ACR 20 | | | | | | |
| 6 mėn. | 13,3 % | 65,1 % | 19,1 % | 46,0 % | 29,5 % | 63,3 % |
| 12 mėn. | N/T | N/T | N/T | N/T | 24,0 % | 58,9 % |
| ACR 50 | | | | | | |
| 6 mėn. | 6,7 % | 52,4 % | 8,2 % | 22,1 % | 9,5 % | 39,1 % |
| 12 mėn. | N/T | N/T | N/T | N/T | 9,5 % | 41,5 % |
| ACR 70 | | | | | | |
| 6 mėn. | 3,3 % | 23,8 % | 1,8 % | 12,4 % | 2,5 % | 20,8 % |
| 12 mėn. | N/T | N/T | N/T | N/T | 4,5 % | 23,2 % |

^a I RA tyrimas 24-ąją savaitę, II RA tyrimas 26-ąją savaitę, III RA tyrimas 24-ąją ir 52-ąją savaitėmis.

^b 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę.

^c MTX = metotreksatas.

**p<0,01 adalimumabas lyginant su placebo.

I-IV RA tyrimuose visi atskiri ACR atsako kriterijai (skausmingų ir patinusių sąnarių skaičius, gydytojo ir paciento atliktas ligos aktyvumo bei skausmo vertinimas, neįgalumo indeksas (HAQ) balai ir CRP (mg/dl) rodmuo) pagerėjo 24-ąją ar 26-ąją savaitę lyginant su placebo. III RA tyrimo metu šis pagerėjimas išliko 52 savaites.

III RA atviro tęstinio tyrimo metu dauguma pacientų, kuriems buvo ACR atsakas, atsaką išlaikė iki 10 metų. Iš 207 pacientų, kurie buvo atsitiktinai atrinkti gydyti adalimumabu po 40 mg kas antrą savaitę, 114 buvo tęsiamas gydymas adalimumabu 5 metus po 40 mg kas antrą savaitę. Tarp jų, 86 (75,4 %) pacientai turėjo ACR 20 atsaką; 72 pacientai (63,2 %) turėjo ACR 50 atsaką; ir 41 pacientas (36 %) turėjo ACR 70 atsaką. Iš 207 pacientų, 81 buvo tęsiamas gydymas adalimumabu 10 metų po 40 mg kas antrą savaitę. Tarp jų, 64 pacientai (79,0 %) turėjo ACR 20 atsaką; 56 pacientai (69,1 %) turėjo ACR 50 atsaką; o 43 pacientai (53,1 %) turėjo ACR 70 atsaką.

IV RA tyrimo metu pacientų, vartojusių adalimumabą su standartiniu gydymu, ACR 20 atsakas buvo statistiškai reikšmingai geresnis negu pacientų, vartojusių placebo su standartiniu gydymu (p<0,001).

I-IV RA tyrimų metu adalimumabu gydyti pacientai pasiekė statistiškai reikšmingą ACR 20 ir 50 atsaką lyginant su placebo, praėjus jau 1-2 savaitėms nuo gydymo pradžios.

V RA tyrimo su ankstyvu reumatoidiniu artritu sergančiais pacientais, kurie anksčiau nebuvo gydyti metotreksatu, metu, po gydymo adalimumabu ir metotreksatu, buvo greitesnis ir reikšmingai stipresnis ACR atsakas, negu po metotreksato monoterapijos ir adalimumabo monoterapijos 52-ąją savaitę, atsakas išliko iki 104-osios savaitės (žr. 10 lentelę).

10 lentelė
ACR atsakas V RA tyrimo metu
(pacientų dalis procentais)

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

^a p-reikšmė iš porinio metotreksato monoterapijos palyginimo su adalimumabo/metotreksato kombinuotu gydymu, naudojant *Mann-Whitney U* testą.

^b p-reikšmė iš porinio adalimumabo monoterapijos palyginimo su adalimumabo/metotreksato kombinuotu gydymu, naudojant *Mann-Whitney U* testą.

^c p-reikšmė iš porinio adalimumabo monoterapijos palyginimo su metotreksato monoterapija, naudojant *Mann-Whitney U* testą.

Atvirojoje V RA tyrimo tęstinėje fazėje ACR atsako dažniai išliko, stebint iki 10 metų laikotarpiu. Iš 542 pacientų, kurie buvo atsitiktinai paskirti gauti 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę, 170 pacientų tęsė 40 mg adalimumabo vartojimą kas antrą savaitę 10 metų. Iš jų 154 pacientams (90,6 %) buvo ACR 20 atsakas; 127 pacientams (74,7 %) – ACR 50, ir 102 pacientams (60,0 %) – ACR 70.

52 savaitę 42,9 % pacientų, gavusių kombinuotą gydymą adalimumabu/metotreksatu, pasiekė klinikinę remisiją (DAS 28 (CRB) <2,6), lyginant su 20,6 % pacientų, gavusių gydymą metotreksato monoterapija ir 23,4 % pacientų, gavusių gydymą adalimumabo monoterapija. Kombinuotas gydymas adalimumabu/metotreksatu buvo kliniškai ir statistiškai pranašesnis už gydymą metotreksatu ($p < 0,001$) ir adalimumabo ($p < 0,001$) monoterapija, pasiekiant nedidelio aktyvumo ligos būklę su tais pacientais, kuriems buvo neseniai diagnozuota nuo vidutinio iki sunkaus reumatoidinio artrito forma. Šis atsakas dvejose monoterapijos grupėse buvo panašus ($p = 0,447$).

Iš 342 asmenų nuo pradžių atsitiktinai paskirtų gauti adalimumabo monoterapiją ar gydymą adalimumabo/metotreksato deriniu, kurie perėjo į atvirojo tyrimo tęstinę fazę, 171 asmuo užbaigė 10 metų gydymą adalimumabu. Buvo pranešta, kad 109 asmenys (63,7 %) iš jų 10- aisiais metais buvo remisijoje.

Rentgenologinis atsakas

III RA tyrimo metu, kur adalimumabu gydyti pacientai vidutiniškai sirgo reumatoidiniu artritu maždaug 11 metų, rentgenologiškai buvo nustatyti struktūriniai sąnarių pažeidimai ir išreikšti kaip pokytis modifikuotame Bendrajame *Sharp* Indekse (BSI) ir jo komponentuose, erozijos indekse ir sąnarinio tarpo susiaurėjimo indekse. Adalimumabu/metotreksatu gydomiems pacientams šeštą ir dvyliką mėnesiais buvo stebimas žymiai mažesnis rentgenologinių požymių progresavimas, negu vienu metotreksatu gydomiems pacientams (žr. 11 lentelę).

Atviro išplėstinio III RA tyrimo metu struktūrinių pažeidimų progresavimo rodiklių sumažėjimas išliko 8 ir 10 metų šiame pacientų pogrupyje. Po 8 metų 81 pacientui iš 207, nuo pradžių gydytų 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę buvo atlikti radiologiniai tyrimai. Iš jų, 48 pacientams nenustatyta struktūrinio pažeidimo progresavimo lyginant su pradiniais duomenimis, apibūdinamo, kaip 0,5 ar mažesnis modifikuoto BSI pokytis. Po 10 metų, 79 iš 207 pacientų, nuo pradžių gydytų adalimumabu po 40 mg kas antrą savaitę, buvo tirti radiologiškai. Iš jų, 40 pacientų nebuvo stebėta struktūrinių pažeidimų progresavimo, lyginant su pradiniais duomenimis, modifikuotam BSI esant $\leq 0,5$.

11 lentelė
RA tyrimo III metu gauti rentgenologinių rodiklių pokyčiai per 12 mėnesių

| | Placebas/MTX ^a | Adalimumabas/MTX 40 mg kas antrą savaitę | Placebas/MTX- Adalimumabas/MTX (95 % pasikliautinis intervalas ^b) | p-reikšmė |
|------------------------------------|---------------------------|--|--|----------------------|
| Bendrasis <i>Sharp</i> indeksas | 2,7 | 0,1 | 2,6 (1,4, 3,8) | < 0,001 ^c |
| Erozijų indeksas | 1,6 | 0,0 | 1,6 (0,9, 2,2) | < 0,001 |
| STS ^d indeksas | 1,0 | 0,1 | 0,9 (0,3, 1,4) | 0,002 |

^ametotreksatas

^b95 % pasikliautinieji intervalai pokyčių rodiklių skirtumams tarp metotreksato ir adalimumabo.

^cRemiantis analize

^d Šnarinio Tarpo Susiaurėjimas

V RA tyrime rentgenologiškai buvo įvertinti struktūriniai šnarių pažeidimai ir išraiška pateikta, kaip pokytis modifikuotame bendrajame *Sharp* indekse (žr. 12 lentelę).

12 lentelė
RA tyrime V rentgenologinio rodiklio pokyčio vidurkis vertinant 52-ąją savaitę

| | MTX n=257 (95 % pasikliautinas is intervalas) | Adalimumabas n=274 (95 % pasikliautinas intervalas) | Adalimumabas/MTX n=268 (95 % pasikliautinas intervalas) | p- reikšmė ^a | p- reikšmė ^b | p- reikšmė ^c |
|---------------------------------------|--|--|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Bendrasis <i>Sharp</i> indeksas | 5,7 (4,2-7,3) | 3,0 (1,7-4,3) | 1,3 (0,5-2,1) | < 0,001 | 0,0020 | < 0,001 |
| Erozijų indeksas | 3,7 (2,7-4,7) | 1,7 (1,0-2,4) | 0,8 (0,4-1,2) | < 0,001 | 0,0082 | < 0,001 |
| STS indeksas | 2,0 (1,2-2,8) | 1,3 (0,5-2,1) | 0,5 (0-1,0) | < 0,001 | 0,0037 | 0,151 |

^a p-reikšmė iš porinio metotreksato monoterapijos palyginimo su adalimumabo/metotreksato kombinuotu gydymu, naudojant *Mann-Whitney U* testą.

^b p-reikšmė iš porinio adalimumabo monoterapijos palyginimo su adalimumabo/metotreksato kombinuotu gydymu, naudojant *Mann-Whitney U* testą.

^c p-reikšmė iš porinio adalimumabo monoterapijos palyginimo su metotreksato monoterapija, naudojant *Mann-Whitney U* testą.

Po 52 ir 104 gydymo savaičių pacientų be progresavimo (pasikeitimas nuo pradinės reikšmės pagal modifikuotą Bendrąjį *Sharp* indeksą $\leq 0,5$) procentinė dalis buvo reikšmingai didesnė kombinuoto gydymo adalimumabu/metotreksatu grupėje (atitinkamai 63,8 % ir 61,2 %), lyginant su metotreksato monoterapija (atitinkamai 37,4 % ir 33,5 %, $p < 0,001$) ir adalimumabo monoterapija (atitinkamai 50,7 %, $p < 0,002$ ir 44,5 %, $p < 0,001$).

V RA tyrimo atvirojoje testinėje fazėje pasikeitimas 10 metais nuo pradinės reikšmės pagal modifikuotą Bendrąjį *Sharp* indeksą buvo 10,8; 9,2 ir 3,9 pacientams, iš pradžių atsitiktine tvarka atitinkamai paskirtiems gydymo vien metotreksatu, vien adalimumabu ir gydymo adalimumabo/metotreksato deriniu grupes. Atitinkamos pacientų, kuriems atliekant radiografinius tyrimus nebuvo nustatytas progresavimas, proporcijos buvo 31,3 %, 23,7 % ir 36,7 %.

Gyvenimo kokybė ir fizinė funkcija

Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė ir fizinė funkcija buvo vertinama naudojant Sveikatos vertinimo klausimyno (*Health Assessment Questionnaire (HAQ)*) neįgalumo indeksą keturių originalių pakankamų ir gerai kontroliuojamų tyrimų metu. Tai buvo iš anksto nustatytas pagrindinis 52 savaičių III RA tyrimo tikslas. Vartojant visas adalimumabo dozes (visus dozavimo režimus) šių keturių tyrimų metu, statistiškai reikšmingai daugiau pagerėjo HAQ neįgalumo indeksas nuo pradinio lygio iki 6 mėn. lyginant su placebo, o III RA tyrimo metu tai stebėta 52-ąją savaitę. Keturių tyrimų metu visų adalimumabo dozių (dozavimo režimų) sveikatos klausimyno trumpos formos (SF 36) rezultatai patvirtino šiuos duomenis, gauti statistiškai reikšmingi fizinio pajėgumo įvertinimo (*physical component summary, PCS*) rezultatai bei statistiškai reikšmingi skausmo ir gyvybingumo skalių įvertinimo rezultatai, kai buvo vartojama 40 mg dozė kas antrą savaitę. Statistiškai reikšmingas nuovargio sumažėjimas, nustatytas pagal funkcinio lėtinių ligų gydymo vertinimo (*functional assessment of chronic illness therapy (FACIT)*) klausimyno balus, pastebėtas visų trijų (I, III, IV RA) tyrimų, per kuriuos jis buvo vertinamas, metu.

III RA tyrimo metu, dauguma pacientų, kuriems pagerėjo fizinė funkcija ir kurie tęsė gydymą, pagerėjimą išlaikė iki 520 savaitės (120 mėnesių). Gyvenimo kokybės pagerėjimas buvo vertinamas iki 156 savaitės (36 mėnesių) ir nustatyta, kad pagerėjimas išliko per tą laikotarpį.

V RA tyrime, HAQ neįgalumo indekso pagerėjimas bei SF 36 fizinis komponentas ryškiau pagerėjo ($p < 0,001$), taikant kombinuotą gydymą adalimumabu/metotreksatu, lyginant su metotreksato monoterapija ir adalimumabo monoterapija, ir pagerėjimą vertinant 52-ąją savaitę; toks pagerėjimas išliko iki 104-osios savaitės. Tarp 250 asmenų, kurie užbaigė atvirąjį testinį tyrimą, fizinės funkcijos pagerėjimas išliko 10 metų gydymo laikotarpiu.

Plokštelinė psoriazė vaikams

Adalimumabo veiksmingumas buvo vertintas atsitiktinių imčių dvigubai koduotame kontroliuojamajame tyrime su 114 pacientų vaikų nuo 4 metų amžiaus, sergančių sunkia lėtine plokšteline psoriaze (apibrėžta pagal bendrąjį gydytojo įvertinimą (angl. *Physicians global assessment – PGA*) ≥ 4 balais arba kai įtraukta >20 % kūno paviršiaus ploto, arba įtraukta >10 % kūno paviršiaus ploto su labai storais pakenkimais, arba psoriazės ploto ir sunkumo indeksas (PPSI) (angl. *Psoriasis Area and Severity Index*) ≥ 20 ar ≥ 10 , esant kliniškai reikšmingam veido, lytinių organų arba plaštakų/pėdų pakenkimui), kuriems liga buvo nepakankamai kontroliuojama vietiniu gydymu ir gydymu saulės spinduliais ar fototerapija.

Pacientai vartojo adalimumabo po 0,8 mg/kg kūno svorio dozę kas antrą savaitę (iki 40 mg), po 0,4 mg/kg kas antrą savaitę (iki 20 mg) arba metotreksatą po 0,1–0,4 mg/kg kartą per savaitę (iki 25 mg). 16-ąją savaitę teigiamas atsakas (pvz., PPSI 75) nustatytas didesniai skaičiui atsitiktinai parinktų pacientų, vartojusių adalimumabo 0,8 mg/kg, negu atsitiktinai parinktų pacientų, vartojusių 0,4 mg/kg kas antrą savaitę ar gavusių MTX.

13 lentelė. 16-osios savaitės veiksmingumo rezultatai plokšteline psoriaze sergantiems vaikams

| | MTX ^a N=37 | Adalimumabas 0,8 mg/kg kas antra savaitę N=38 |
|---|--------------------------|---|
| PPSI 75 ^b | 12 (32,4 %) | 22 (57,9 %) |
| PGA: švaru/minimalus pakenkimas ^c | 15 (40,5 %) | 23 (60,5 %) |

^a MTX = metotreksatas

^b $p=0,027$, adalimumabą 0,8 mg/kg lyginant su MTX

^c $p=0,083$, adalimumabą 0,8 mg/kg lyginant su MTX

Pacientams, kuriems nustatytas PPSI 75 ir PGA įvertinimas „švaru/minimalus pakenkimas“, buvo nutrauktas gydymas iki 36 savaičių ir jie buvo stebimi, ar liga tebėra kontroliuojama (t. y. ar PGA nepablogėjo bent 2 balais). Po to pacientai buvo pakartotinai gydomi adalimumabu po 0,8 mg/kg kas antrą savaitę papildomai 16 savaičių ir šio pakartotinio gydymo metu stebėtas atsako dažnis buvo panašus, kaip ir ankstesnio dvigubai koduoto laikotarpio metu: PPSI 75 atsakas gautas 78,9 % (15 iš 19 tiriamųjų) ir PGA įvertinimas „švaru/minimalus pakenkimas“ nustatytas 52,6 % (10 iš 19 tiriamųjų).

Atvirajame tyrimo etape rodikliai PPSI 75 ir PGA „švaru/minimalus pakenkimas“ išliko papildomas 52 savaites, kurių metu nebuvo gauta naujų saugumo duomenų.

Suaugusiųjų plokštelinė psoriazė

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo tiriami dvigubai koduotų atsitiktinių imčių tyrimų metu suaugusiems pacientams, sergantiems lėtine plokšteline psoriaze (kai įtraukta ≥ 10 % kūno paviršiaus ploto ir psoriazės ploto bei sunkumo indeksas (PPSI) ≥ 12 ar ≥ 10), kuriems buvo indikacijų taikyti sisteminį gydymą arba fototerapiją. 73 % pacientų, dalyvavusių I ir II psoriazės tyrimuose,

prieš tai buvo taikytas sisteminis gydymas arba fototerapija. Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas taip pat buvo tiriami atsitiktinių imčių dvigubai koduoto tyrimo metu suaugusiems pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkia lėtine plokšteline psoriaze, kai kartu buvo plaštakų ir (arba) pėdų psoriazė, kuriems buvo indikacijų taikyti sisteminį gydymą (III psoriazės tyrimas).

Psoriazės I tyrimo (REVEAL) trijų gydymo laikotarpių metu buvo vertinama 1 212 pacientų. A laikotarpiu pacientai vartojo placebą arba pradinę adalimumabo 80 mg dozę, po to 40 mg kas antrą savaitę, pradėdami tokį gydymą po savaitės nuo pradinės dozės. Po 16 savaičių gydymo tie pacientai, kurių atsakas buvo vertinamas bent PPSI 75 (PPSI balo pagerėjimas bent 75 %, lyginant su pradiniu), perėjo į B laikotarpį ir atviruoju būdu vartojo adalimumabo po 40 mg kas antrą savaitę. Tie pacientai, kurių atsakas 33-iają savaitę išliko vertinamas \geq PPSI 75 ir kurie iš pradžių A laikotarpiu buvo atsitiktinai paskirti gauti veiklų preparatą, buvo iš naujo atsitiktinai paskirti į C laikotarpį vartoti 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę arba placebą papildomas 19 savaičių. Visų gydymo grupių vidutinis pradinis PPSI balas buvo 18,9 ir pradinis gydytojo bendrojo įvertinimo (PGA) balas svyravo nuo „vidutinio“ (53 % įtrauktų tiriamųjų) iki „sunkaus“ (41 %) ir „labai sunkaus“ (6 %).

II psoriazės tyrimo (CHAMPION) adalimumabo veiksmingumas ir saugumas buvo palyginti su metotreksatu ir placebo 271 pacientui. Pacientai 16 savaičių gavo placebą, pradinę 7,5 mg MTX dozę, kuri po to buvo didinama iki 12-os savaitės iki maksimalios 25 mg dozės, arba pradinę 80 mg adalimumabo dozę, po to po 40 mg kas antrą savaitę (praėjus savaitei po pradinės dozės skyrimo). Duomenų palyginimo apie gydymą adalimumabu ir MTX, skiriant daugiau kaip 16 savaičių, nėra. Tiems pacientams, kurie gavo MTX ir kurių atsakas 8-ąją ir (arba) 12-ąją savaitę buvo vertinamas \geq PPSI 50, doze daugiau didinama nebuvo. Visose gydymo grupėse vidutinis pradinis PPSI balas buvo 19,7 ir pradinis PGA balas svyravo nuo „lengvo“ (<1 %) iki „vidutinio“ (48 %), „sunkaus“ (46 %) ar „labai sunkaus“ (6 %).

Pacientai, dalyvavę visuose II ir III fazės psoriazės tyrimuose, buvo tinkami dalyvauti atvirajame tęstiniame tyrimo, kurio metu adalimumabas buvo vartojamas mažiausiai dar 108 savaites.

I ir II psoriazės tyrimuose pagrindinė vertinama baigtis buvo pacientų, kurie 16-ąją savaitę pasiekė atsaką, vertinamą PPSI 75 nuo tyrimo pradžios, dalis (žr. 14 ir 15 lenteles).

14 lentelė
I psoriazės tyrimas (REVEAL) - veiksmingumo rezultatai 16-ąją savaitę

| | Placebas N=398 n (%) | Adalimumab 40 mg kas antrą savaitę N=814 |
|---|---|---|
| \geqPPSI 75^a | 26 (6,5) | 578 (70,9) ^b |
| PPSI 100 | 3 (0,8) | 163 (20,0) ^b |
| PGA: švaru /minimalus pakenkimas | 17 (4,3) | 506 (62,2) ^b |

^aPacientų, kurių atsakas vertintas PPSI 75, procentinė dalis, apskaičiuota kaip pagal centrus koreguotas dažnis

^b p<0,001, adalimumabą lyginant su placebo

15 lentelė
II psoriazės tyrimas (CHAMPION) veiksmingumo rezultatai 16-ąją savaitę

| | Placebas N=53 n (%) | MTX N=110 n (%) | Adalimumabas 40 mg kas antrą savaitę N=108 n (%) |
|--|--|--|---|
| | | | |

| | | | |
|---|-----------|-----------|--------------------------|
| ≥PPSI 75 | 10 (18,9) | 39 (35,5) | 86 (79,6) ^{a,b} |
| PPSI 100 | 1 (1,9) | 8 (7,3) | 18 (16,7) ^{c,d} |
| PGA: švaru /minimalus pakenkimas | 6 (11,3) | 33 (30,0) | 79 (73,1) ^{a,b} |

^a p<0,001 adalimumabą lyginant su placebo

^b p<0,001 adalimumabą lyginant su metotreksatu

^c p<0,01 adalimumabą lyginant su placebo

^d p<0,05 adalimumabą lyginant su metotreksatu

I psoriazės tyrime 28 % pacientų, kurių atsakas buvo įvertintas PPSI 75 balais ir kurie buvo iš naujo atsitiktinai paskirti vartoti placebo, 33-iąją savaitę nustatytas „adekvataus atsako praradimas“ (PPSI atsako balas po 33-iosios savaitės ir prieš ar 52-ąją savaitę <PPSI 50, lyginant su pradiniu, su mažiausiu PPSI balo padidėjimu 6 punktais, lyginant su 33-iaja savaitę); palyginimui, tokių pacientų buvo 5 %, kurie toliau vartojo adalimumabą (p<0,001). Iš pacientų, kuriems nustatytas adekvataus atsako praradimas po to, kai jie buvo iš naujo atsitiktinai paskirti vartoti placebo, ir kurie po to dalyvavo atvirame tęstiniame tyrime, 38 % (25 iš 66) ir 55 % (36 iš 66) pacientų atitinkamai po 12 ir po 24 savaičių atnaujinus gydymą vėl pasireiškė atsakas, vertinamas PPSI 75.

Iš viso 233 pacientai, kuriems pasireiškė PPSI 75 atsakas 16-ąją savaitę ir 33-iąją savaitę, toliau buvo gydomi adalimumabu 52 savaites I psoriazės tyrimo metu ir po to tęsė gydymą adalimumabu atvirame tęstiniame tyrime. Šiems pacientams po papildomo 108 savaičių atviro gydymo (iš viso 160 savaičių trukmės gydymo) atsako įvertinimų PPSI 75 ir PGA „švaru/minimalus pakenkimas“ dažnis buvo atitinkamai 74,7 % ir 59,0 %. Analizuojant duomenis, kai visi pacientai, kurie iškrito iš tyrimo dėl nepageidaujamų reiškinių ar gydymo neveiksmingumo arba kuriems buvo padidinta dozė, buvo laikomi nereagavusiais į gydymą, šių pacientų atsako vertinimų PPSI 75 ir PGA „švaru/minimalus pakenkimas“ dažnis po papildomų 108 savaičių atviro (viso 160 savaičių) gydymo buvo atitinkamai 69,6 % ir 55,7 %.

Atvirame tęstiniame tyrime 347 pacientams, kuriems pasireiškė stabilus atsakas, buvo vertinamas gydymo nutraukimas ir pakartotinis gydymas. Nutraukus gydymą psoriazės simptomai vėl ilgainiui pasireiškė, o laikotarpio iki atkryčio (apibrėžto kaip PGA pablogėjimas iki „vidutinio“ ar blogesnio) mediana buvo 5 mėnesiai. Gydymo nutraukimo laikotarpiu nė vienam iš šių pacientų nepasireiškė staigus pablogėjimas. Iš viso 76,5 % (218 iš 285) pacientų gydymo atnaujinimo laikotarpiu po 16 savaičių atnaujinto gydymo pasireiškė atsakas, vertinamas PGA „švaru“ ar „minimalus pakenkimas“, nepriklausomai nuo to, ar jiems pasireiškė atkrytis nutraukus gydymą (atitinkamai 69,1 % [123 iš 178] ir 88,8 % [95 iš 107] pacientų, kuriems pasireiškė atkrytis ir kuriems atkryčio nebuvo nutraukus gydymą). Atnaujinus gydymą saugumo savybių pobūdis buvo panašus, kaip ir prieš gydymo nutraukimą.

16-ąją savaitę buvo nustatytas reikšmingas pagerėjimas pagal *DLQI* (angl. *Dermatology Life Quality Index* – dermatologinis gyvenimo kokybės indeksas) nuo tyrimo pradžioje buvusių reikšmių, lyginant su placebo (I ir II tyrimai) ir su MTX (II tyrimas). Taip pat I tyrime buvo pasiektas reikšmingas pagerėjimas pagal SF-36 klausimyno fizinių ir psichinių komponentų bendruosius balus, lyginant su placebo.

Atvirame tęstiniame tyrime iš tų pacientų, kuriems dėl mažesnio nei 50 % PPSI atsako vertinimo buvo padidinta dozė nuo 40 mg kas antrą savaitę iki 40 mg kas savaitę atitinkamai 12 ir 24 savaitę PPSI 75 atsakas buvo pasiektas 26,4 % (92 iš 349) ir 37,8 % (132 iš 349) pacientų.

III psoriazės tyrimo (REACH) metu buvo lyginami adalimumabo veiksmingumas ir saugumas su placebo poveikiu 72 pacientams, kuriems buvo nustatyta vidutinio sunkumo ar sunki lėtinė plokštelinė psoriazė bei plaštakų ir (arba) pėdų psoriazė. Pacientams 16 savaičių buvo skiriama pradinė 80 mg adalimumabo dozė, o vėliau po 40 mg kas antrą savaitę (pradedant po savaitės nuo pradinės dozės vartojimo) arba placebo. 16-ąją savaitę statistiškai reikšmingai didesnei daliai pacientų, kurie vartojo adalimumabą, pasiektas PGA įvertinimas „švaru“ ar „beveik švaru“ plaštakose ir (arba) pėdose, lyginant su placebo vartojusiais pacientais (atitinkamai 30,6 % lyginant su 4,3 % [p = 0,014]).

IV psoriazės tyrimo metu buvo lyginamas adalimumabo ir placebo veiksmingumas bei saugumas 217 suaugusių pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo ir sunki nagų psoriazė. Pacientai, gavę pradinę 80 mg adalimumabo dozę, po to 26 savaites gavo po 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę (pradedant praėjus vienai savaitei nuo pradinės dozės) arba placebo ir toliau atvirai buvo gydomi adalimumabu dar 26 savaites. Nagų psoriazė buvo vertinama pasitelkiant modifikuotą nagų psoriazės sunkumo indeksą (angl., *Modified Nail Psoriasis Severity Index [mNAPSI]*), gydytojo bendrąjį pirštų nagų psoriazės vertinimą (angl. *Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis [PGA-F]*) bei nagų psoriazės sunkumo indeksą (angl. *Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI]*) (žr. 16 lentelę). Nagų psoriazės gydymas adalimumabu buvo naudingas pacientams, kuriems kartu buvo pažeisti skirtingo dydžio odos plotai (KPP $\geq 10\%$ (60 % pacientų), KPP $< 10\%$ ir $\geq 5\%$ (40 % pacientų)).

16 lentelė
IV psoriazės tyrimo veiksmingumo rezultatai 16, 26 ir 52 savaitę

| Vertinamoji baigtis | 16 savaitė Kontroliuojama placebu | | 26 savaitė Kontroliuojama placebu | | 52 savaitė Atviras vartojimas |
|---|---|---|---|---|--|
| | Placebas N=108 | Adalimumabas 40 mg kas antra savaitę N=109 | Placebas N=108 | Adalimumabas 40 mg kas antra savaitę N=109 | Adalimumabas 40 mg kas antra savaitę N=80 |
| \geq mNAPSI 75 (%) | 2,9 | 26,0 ^a | 3,4 | 46,6 ^a | 65,0 |
| PGA-F švaru/minimaliai ir ≥ 2 laipsnio pagerėjimas (%) | 2,9 | 29,7 ^a | 6,9 | 48,9 ^a | 61,3 |
| Bendro pirštų nagų NAPSI pokytis procentais (%) | -7,8 | -44,2 ^a | -11,5 | -56,2 ^a | -72,2 |

a $p < 0,001$, adalimumabą lyginant su placebo

26-tą savaitę adalimumabu gydytiems pacientams dermatologinio gyvenimo kokybės indekso (angl. *Dermatology Life Quality Index [DLQI]*) pagerėjimas buvo statistiškai reikšmingas lyginant su placebo.

Krono liga vaikams

Adalimumabas buvo vertintas daugiacentriniame, randomizuotame, dvigubai koduotame klinikiniame tyrime, skirtame įvertinti išotinamojo ir palaikomojo gydymo veiksmingumą ir saugumą, nuo kūno masės priklausančiomis dozėmis (< 40 kg arba ≥ 40 kg). Tyrime dalyvavo 192 vaikai, nuo 6 iki 17 metų (imtinai) amžiaus, segantys vidutinio sunkumo ir sunkia Krono liga (KL), kurios aktyvumo indeksas vaikams (angl. *Paediatric Crohn's Disease Activity Index - PCDAI*) > 30 . Atrinkti pacientai, kuriems įprastas Krono ligos gydymas buvo neveiksmingas (įskaitant kortikosteroidus ir/ar imunomodulatorius). Pacientai taip pat anksčiau galėjo nereaguoti į infliksimą arba jo netoleruoti.

Visi dalyvaujantys tyrime gavo atvirą išotinamąją terapiją nuo kūno masės priklausančiomis dozėmis: pacientai, sveriantys ≥ 40 kg: 160 mg 0-inę savaitę ir 80 mg 2-ąją savaitę, o pacientai, sveriantys < 40 kg, atitinkamai 80 mg ir 40 mg.

4-ąją savaitę, pacientai priklausomai nuo jų esamos kūno masės, buvo atsitiktinai suskirstyti 1:1 į Mažos dozės arba Standartinės dozės palaikomojo gydymo grupes. Žr. 17 lentelę.

17 lentelė
Palaikomasis gydymas

| Paciento svoris | Low dose | Standartinė dozė |
|-----------------|-------------------------|-------------------------|
| < 40 kg | 10 mg kas antrą savaitę | 20 mg kas antrą savaitę |

| | | |
|---------|-------------------------|-------------------------|
| ≥ 40 kg | 20 mg kas antrą savaitę | 40 mg kas antrą savaitę |
|---------|-------------------------|-------------------------|

Veiksmingumo rezultatai

Pirminė tyrimo vertinamoji baigtis – klinikinė remisija 26-ąją savaitę, apibūdinama PKLAI (PCDAI) balu ≤ 10.

Klinikinės remisijos ir klinikinio atsako (kai PKLAI sumažėjimas mažiausiai 15 balų lyginant su pradiniu) rezultatai pateikti 18 lentelėje. Gydomo kortikosteroidais arba imunomoduliatoriais nutraukimo rodikliai pateikti 19 lentelėje.

18 lentelė
Krono ligos vaikams tyrimas
PKLAI (PCDAI) Klinikinė remisija ir atsakas

| | Standartinė dozė 40/20 mg kas antrą savaitę N = 93 | Maža dozė 20/10 mg kas antrą savaitę N = 95 | p reikšmė* |
|--------------------|---|--|------------|
| 26 savaitė | | | |
| Klinikinė remisija | 38,7 % | 28,4 % | 0,075 |
| Klinikinis atsakas | 59,1 % | 48,4 % | 0,073 |
| 52 savaitė | | | |
| Klinikinė remisija | 33,3 % | 23,2 % | 0,100 |
| Klinikinis atsakas | 41,9 % | 28,4 % | 0,038 |

* p reikšmė lyginant Standartinę dozę su Maža doze

19 lentelė
Krono ligos vaikams tyrimas
Gydymo kortikosteroidais arba imunomoduliatoriais nutraukimas ir fistulės remisija

| | Standartinė dozė 40/20 mg kas antrą savaitę | Maža dozė 20/10 mg kas antrą savaitę | p reikšmė ¹ |
|---|--|--|------------------------|
| Gydymo kortikosteroidais nutraukimas | N=33 | N=38 | |
| 26 savaitė | 84,8 % | 65,8 % | 0,066 |
| 52 savaitė | 69,7 % | 60,5 % | 0,420 |
| Gydymo imunomoduliatoriais nutraukimas² | N=60 | N=57 | |
| 52 savaitė | 30,0 % | 29,8 % | 0,983 |
| Fistulės remisija³ | N=15 | N=21 | |
| 26 savaitė | 46,7 % | 38,1 % | 0,608 |
| 52 savaitė | 40,0 % | 23,8 % | 0,303 |

¹ p reikšmė lyginant Standartinę dozę su Maža doze.

² Gydymas imunosupresantais gali būti nutraukiamas ne anksčiau nei 26 savaitę tyrėjo nuožiūra, jeigu pacientas atitinka klinikinio atsako kriterijus.

³ apibūdinamas visų fistulių, lyginant su pradine būkle, užsidarymu, nustatomu mažiausiai 2 kartus iš eilės.

Statistiškai patikimas kūno masės indekso padidėjimas ir augimo greitis (pagerėjimas) lyginant su pradiniais duomenimis, iki 26 ir 52 savaitės buvo stebimas abiejose gydymo grupėse.

Statistiškai ir klinikinio požiūriu reikšmingas gyvenimo kokybės pagerėjimas (įskaitant IMPACT III), lyginant su pradiniais duomenimis, taip pat buvo stebimas abiejose gydymo grupėse.

Šimtas pacientų (n=100), dalyvavusių Krono ligos vaikams tyrime, toliau tęsė dalyvavimą atviraime ilgalaikiame tęstiniame tyrime. Po 5 gydymo adalimumabu metų 74,0 % (37 iš 50) tyrime likusių pacientų buvo klinikinėje remisijoje ir 92,0 % (46 iš 50) pacientų išlaikė klinikinį atsaką vertinant pagal PKLAI (PCDAI).

Krono liga suaugusiems

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo vertinamas daugiau kaip 1500 pacientų, sergančių vidutinio sunkumo ar sunkia Krono liga (Krono ligos aktyvumo indeksas (angl. Crohn's Disease Activity Index (CDAI)) ≥ 220 ir ≤ 450) atsitiktinės atrankos, dvigubai koduotuose, placebo kontroliuojamuose tyrimuose. Buvo leista kartu vartoti pastovias aminosalicilatų, kortikosteroidų ir (ar) imunitetą moduluojančių preparatų dozes ir 80 % pacientų ir toliau vartojo bent vieną iš šių vaistų.

Klinikinės remisijos pasiekimas (kai CDA I < 150) buvo vertinamas dviejuose tyrimuose, CD I tyrime (CLASSIC I) ir CD II tyrime (GAIN). CD I tyrime 299 TNF-antagonistais anksčiau negydyti pacientai buvo atsitiktinai suskirstyti į keturias grupes: placebo 0-inę savaitę ir 2-ąją savaitę, 160 mg adalimumabo 0-inę savaitę ir 80 mg 2-ąją savaitę, 80 mg 0-inę savaitę ir 40 mg 2-ąją savaitę bei 40 mg 0-inę savaitę ir 20 mg 2-ąją savaitę. CD II tyrimo metu 325 pacientai, kuriems nebuvo atsako į gydymą infliksimabu ar jo netoleravo, atsitiktinai suskirstyti į grupes, kuriose vartojo arba 160 mg adalimumabo 0-inę savaitę ir 80 mg 2-ąją savaitę arba placebo 0-inę savaitę ir 2-ąją savaitę. Pacientai, kuriems iš pat pradžių nebuvo gautas atsakas į gydymą, į tyrimą nebuvo įtraukti ir todėl nebuvo toliau vertinti.

Klinikinės remisijos palaikymas buvo vertinamas CD III tyrime (CHARM). Atviraime CD III tyrime 854 pacientai vartojo 80 mg 0-inę savaitę ir 40 mg 2-ąją savaitę. 4-ąją savaitę pacientai atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes, kuriose vartojo po 40 mg kas antrą savaitę, 40 mg kas savaitę ar placebo, iš viso tyrimas truko 56 savaites. Pacientų, kuriems buvo gautas klinikinis atsakas (CDAI sumažėjo ≥ 70), duomenys 4-ąją savaitę buvo atskirti ir analizuojami atskirai nuo tų pacientų duomenų, kuriems 4-ąją savaitę nebuvo gautas klinikinis atsakas. Laipsniškai mažinti kortikosteroidų dozę buvo leista po 8 savaitės.

CD I ir CD II tyrimuose gautas remisijos pasiekimo ir gauto atsako dažnis pateiktas 20 lentelėje.

20 lentelė
Pasiekta klinikinė remisija ir atsakas
(pacientų procentas)

| | CD I tyrimas: Infliksimabo nevartoję pacientai | | | CD II tyrimas: Infliksimabą vartoję pacientai | |
|--------------------------------|--|------------------------------------|--------------------------------|---|------------------------------------|
| | Placebas N=74 | Adalimumabas 80/40 mg N = 75 | Adalimumabas 160/80 mg N=76 | Placebas N=166 | Adalimumabas 160/80 mg N=159 |
| 4-ąją savaitę | | | | | |
| Klinikinė remisija | 12 % | 24 % | 36 %* | 7 % | 21 %* |
| Klinikinis atsakas (PA-100) | 24 % | 37 % | 49 %** | 25 % | 38 %** |

Visos p-vertės gautos lyginant adalimumabo grupės duomenis su placebo grupės duomenimis.

* p < 0,001

** p < 0,01

Iki 8-osios savaitės panašus remisijos dažnis stebėtas vartojant 160/80 mg ir 80/40 mg pradinę dozę, o nepageidaujami reiškiniai buvo dažnesni 160/80 mg dozę vartojusiųjų grupėje.

CD III tyrimo 4-ąją savaitę 58 % (499/854) pacientų buvo gautas klinikinis atsakas ir jų duomenys vertinti pirminės analizės metu. Iš tų, kuriems buvo gautas klinikinis atsakas 4-ąją savaitę, 48 % buvo anksčiau gydyti TNF-antagonistais. Remisijos palaikymo ir atsako dažnis pateikti 21 lentelėje.

Klinikinės remisijos rezultatai buvo sąlyginai pastovūs, nepriklausomai nuo ankstesnio TNF antagonistų vartojimo.

56 savaitę su liga susijęs hospitalizacijų ir chirurginių intervencijų skaičius statistiškai reikšmingai sumažėjo adalimumabu gydytų pacientų grupėje lyginant su placebo grupe.

21 lentelė
Klinikinės remisijos ir atsako palaikymas
(pacientų procentas)

| | Placebas | 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę | 40 mg adalimumabo kas savaitę |
|---|--------------|---|-------------------------------------|
| 26-oji savaitė | N=170 | N=172 | N=157 |
| Klinikinė remisija | 17 % | 40 %* | 47 %* |
| Klinikinis atsakas (PA-100) | 27 % | 52 %* | 52 %* |
| Pacientai, remisijos metu nevartoję steroidų ≥ 90 dienų ^a | 3 % (2/66) | 19 % (11/58)** | 15 % (11/74)** |
| 56-oji savaitė | N=170 | N=172 | N=157 |
| Klinikinė remisija | 12 % | 36 %* | 41 %* |
| Klinikinis atsakas (PA-100) | 17 % | 41 %* | 48 %* |
| Pacientai, remisijos metu nevartoję steroidų ≥ 90 dienų ^a | 5 % (3/66) | 29 % (17/58)* | 20 % (15/74)** |

* $p < 0,001$ lyginant adalimumabo grupės duomenis su placebo grupės duomenimis

** $p < 0,02$ lyginant adalimumabo grupės duomenis su placebo grupės duomenimis

^a Vartoję kortikosteroidus tyrimo pradžioje

Iš pacientų, kuriems nebuvo gautas atsakas 4-ąją savaitę, 43 % palaikomąjį gydymą adalimumabu gaunančių pacientų atsakas pasireiškė iki 12-osios savaitės, lyginant su 30 % palaikomąjį gydymą placebo gavusių pacientų. Šie rezultatai rodo, kad kai kuriems pacientams, kuriems atsakas nebuvo gautas iki 4-osios savaitės, gali būti naudinga tęsti palaikomąjį gydymą iki 12-osios savaitės. Gydymą tęsiant ilgiau kaip 12 savaičių, atsako dažnis nėra reikšmingai didesnis (žr. 4.2 skyrių).

117/276 pacientų iš I CD (Crohn's disease) tyrimo ir 272/777 pacientų iš II ir III CD tyrimo buvo stebimi mažiausiai 3 metus atviro gydymo adalimumabu metu. Atitinkamai 88 ir 189 pacientams išliko klinikinė remisija. Klinikinis atsakas (CR-100) išsilaikė atitinkamai 102 ir 233 pacientams.

Gyvenimo kokybė

CD I ir CD II tyrimuose 4 -ąją savaitę statistikai reikšmingai pagerėjo ligai specifinio uždegiminės žarnyno ligos klausimyno (angl. inflammatory bowel disease questionnaire (IBDQ)) bendrasis balas adalimumabo 80/40 mg ir 160/80 mg vartojusių pacientų grupėje, lyginant su placebo grupe, taip pat jis pagerėjo 26-ąją ir 56-ąją CD III tyrimo savaitę adalimumabą vartojusių grupėje, lyginant su placebo grupe.

Vaikų uveitas

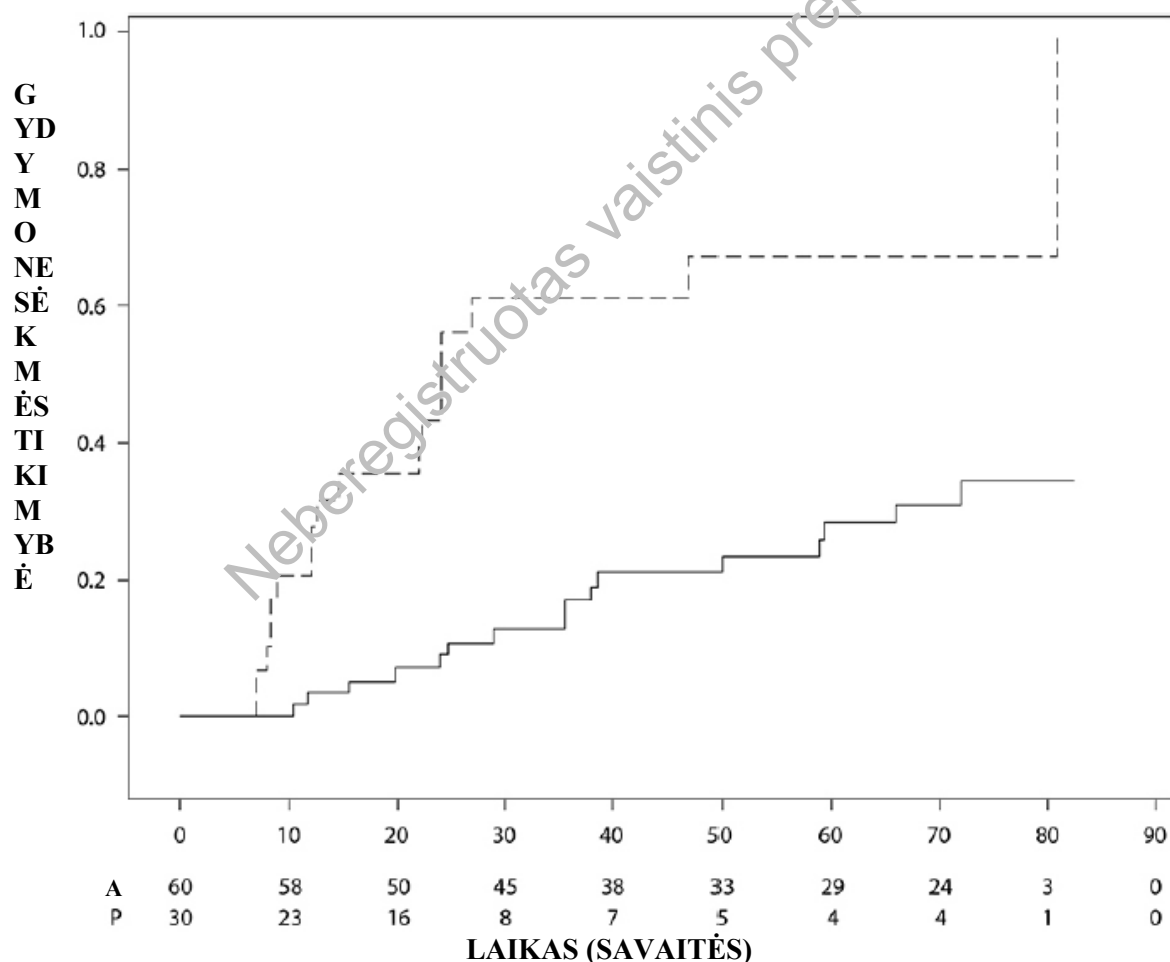
Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas atsitiktinių imčių dvigubai koduoto kontroliuojamo tyrimo su 90-čia vaikų nuo 2 iki < 18 metų, kurie sirgo su aktyviu jaunatviniu idiopatinio artritu susijusiu neinfekciniu priekiniu uveitu ir kuriems bent 12 savaičių trukmės gydymas metotreksatu buvo neveiksmingas, metu. Pacientai gavo placebo arba 20 mg adalimumabo (jei svėrė < 30 kg) ar 40 mg adalimumabo (jei svėrė ≥ 30 kg) kas antrą savaitę kartu su jiems skirta pradine metotreksato doze.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo laikas iki gydymo nesėkmės. Gydymo nesėkmę apibrėžiantys kriterijai buvo akies uždegimo pablogėjimas ar ilgalaikis negerėjimas, dalinis pagerėjimas su ilgalaikių akių ligų išsivystymu arba kartu esančių akių ligų pablogėjimas, nenumatytų vaistinių preparatų vartojimas ir ilgalaikis gydymo nutraukimas.

Klinikinis atsakas

Adalimumabas, lyginant su placebo, reikšmingai pailgino laiką iki gydymo nesėkmės (žr. pav. 3, $p < 0,0001$ iš *log rank* testo). Laiko mediana iki gydymo nesėkmės buvo 24,1 savaitės tiriamiesiems, gydytiems placebo, kai tuo tarpu laiko mediana iki gydymo nesėkmės tiriamiesiems, gydytiems adalimumabu, nustatyta nebuvo, nes mažiau nei pusė iš šių tiriamųjų patyrė gydymo nesėkmę. Adalimumabas reikšmingai sumažino gydymo nesėkmės riziką 75 %, lyginant su placebo, ką rodo rizikos santykis (ang. *hazard ratio*, HR = 0,25 [95 % PI: 0,12, 0,49]).

1 pav.: Kaplan-Meier kreivės, apibendrinančios laiką iki gydymo nesėkmės vaikų uveito tyrime



Gydymas

Placebas Adalimumabas

Pastaba: P = Placebas (riziką turinčių reiškinių skaičius); H = adalimumabas (riziką turinčių reiškinių skaičius).

Uveitas suaugusiems

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas suaugusiems pacientams, sergantiems neinfekciniu viduriniu uveitu, užpakaliniu uveitu ir panuveitu, neįskaitant pacientų, kuriems yra izoliuotas priekinis uveitas, buvo vertinamas dviejų atsitiktinių imčių dvigubai koduotų placebo kontroliuojamų tyrimų (UV I ir II) metu. Pacientai gavo pradinę 80 mg placebo arba adalimumabo dozę ir vėliau kas antrą savaitę, pradėdami nuo kitos savaitės po pradinės dozės, gavo po 40 mg. Kartu buvo leidžiama vartoti pastovias vieno nebiologinio imunosupresanto dozes.

UV I tyrimo metu buvo vertinama 217 pacientų, sergančių aktyviu uveitu nepaisant gydymo kortikosteroidais (per burną vartojamu prednizolonu, 10-60 mg per parą). Visi pacientai tyrimo pradžioje gavo standartinę 2 savaitių 60 mg per parą prednizolono dozę, o vėliau – privalomą dozę mažinimo grafiką, pagal kurį kortikosteroidų vartojimas visai nutraukiamas iki 15 savaitės.

UV II tyrimo metu buvo vertinami 226 pacientai, sergantys neaktyviu uveitu ir tyrimo pradžioje jiems nuolat reikėjo vartoti kortikosteroidus (per burną vartojamą prednizoloną po 10-35 mg per parą) ligai kontroliuoti. Vėliau pacientai privalomai pagal grafiką mažino dozę ir iki 19 savaitės kortikosteroidų vartojimas buvo visai nutrauktas.

Pagrindinė vertinamoji abiejų tyrimų baigtis buvo laikas iki gydymo nesėkmės. Gydymo nesėkmė buvo apibrėžta kaip daugiakomponentė pasekmė, susidedanti iš uždegiminių gydlainės ir tinklainės ir (arba) uždegiminių tinklainės kraujagyslių pažeidimų, priekinės kameros (PK) ląstelių laipsnio, stiklakūnio drumstumo (SD) laipsnio ir geriausio koreguoto regos aštrumo (GKRA).

Klinikinis atsakas

Abiejų tyrimų rezultatai parodė statistiškai reikšmingą gydymo nesėkmės rizikos sumažėjimą pacientams, gydomiems adalimumabu, palyginti su pacientais, gaunančiais placebo (žr. 22 lentelę). Abu tyrimai parodė ankstyvą ir ilgalaikį adalimumabo poveikį, palyginti su placebo, vertinant gydymo nesėkmės dažnį (žr. 2 pav.).

22 lentelė
Laikas iki gydymo nesėkmės tyrimų UV I ir UV II metu

| Analizė gydymas | N | Nesėkmė N (%) | Vidutinis laikas iki nesėkmės (mėnesiai) | ŠSa | PI 95 % ŠSa | p reikšmė b |
|--|-----|---------------|--|------|-------------|-------------|
| Laikas iki gydymo nesėkmės 6 savaitę ar po 6 savaitės tyrimo UV I metu | | | | | | |
| Pirminė analizė (ITT) | | | | | | |
| Placebas | 107 | 84 (78,5) | 3,0 | -- | -- | -- |
| Adalimumabas | 110 | 60 (54,5) | 5,6 | 0,50 | 0,36, 0,70 | < 0,001 |
| Laikas iki gydymo nesėkmės 2 savaitę ar po 2 savaitės tyrimo UV II metu | | | | | | |
| Pirminė analizė (ITT) | | | | | | |
| Placebas | 111 | 61 (55,0) | 8,3 | -- | -- | -- |
| Adalimumabas | 115 | 45 (39,1) | NAc | 0,57 | 0,39, 0,84 | 0,004 |

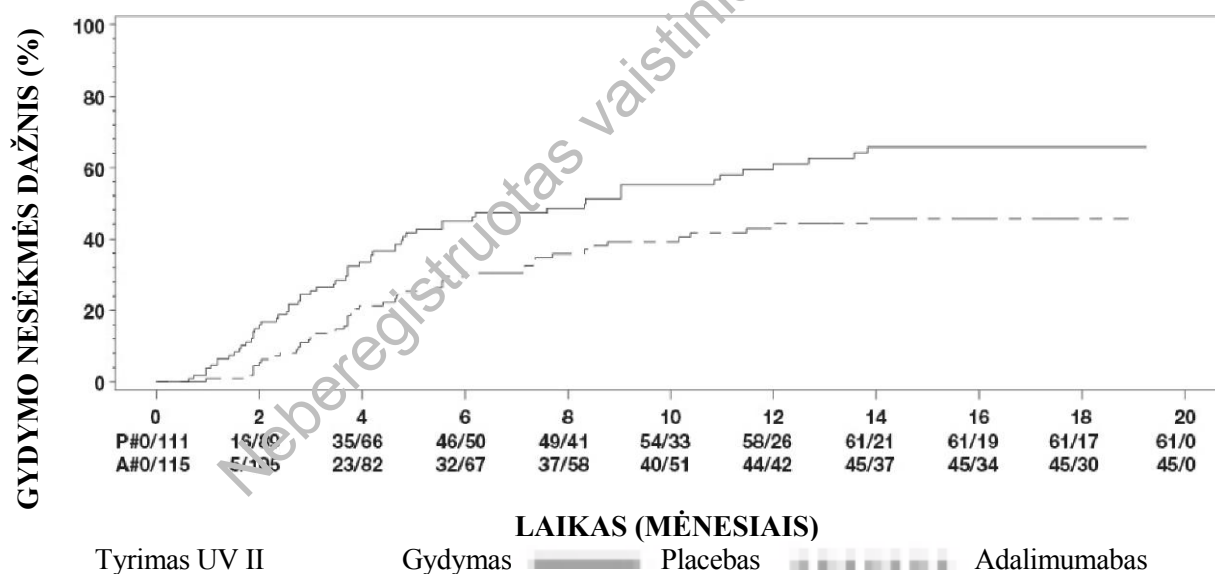
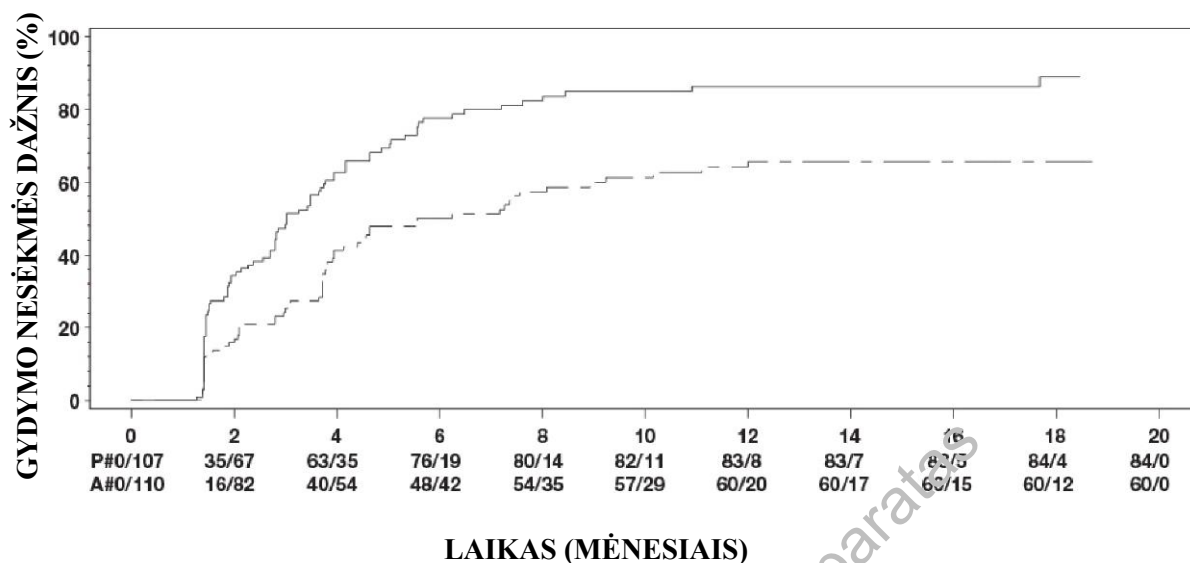
Gydymo nesėkmė 6 savaitę ar vėliau (tyrimo UV I metu) arba 2 savaitę ar vėliau (tyrimo UV II metu) buvo įskaičiuojama kaip įvykis. Pacientų nebedalyvavimas tyrime dėl priežasčių, kitų nei gydymo nesėkmė, buvo cenzūruojamas jų atsisakymo dalyvauti tyrime metu.

^a Šansų santykis (ŠS), palyginus adalimumabą ir placebo, vertinant proporcingą šansų regresiją, kai veiksnys yra gydymas.

^bDvipusio p vertė iš log rank

^cNA = neapskaičiuojama. Mažiau nei pusei rizikos grupės asmenų nustatytas įvykis.

2 pav.: Kaplan-Meier kreivės, apibendrinančios laiką iki gydymo nesėkmės 6 savaitę ar vėliau (UV tyrimas) arba 2 savaitę (UV II tyrimas)



Pastaba: P # = placebo (įvykių skaičius/riziką turinčių įvykių skaičius); A # = adalimumabas (įvykių skaičius/riziką turinčių įvykių skaičius).

Tyrimo UV I metu statistiškai reikšmingi skirtumai adalimumabo naudai palyginus su placebo buvo pastebėti kiekvienam gydymo nesėkmės komponentui. Tyrimo UV II metu buvo pastebėti tik statistiškai reikšmingi regėjimo aštrumo skirtumai, tačiau kitų komponentų skaičiai buvo palankesni adalimumabui.

Buvo nuspręsta, kad iš 417 tiriamųjų, dalyvavusių ilgalaikiuose nekontroliuojamuose tyrimuose UV I ir UV II, 46 tiriamieji netinka dalyvauti tyrime (pvz., jiems dėl kataraktos operacijos ar vitrektomijos pasireiškė antrinės diabetinės retinopatijos komplikacijos) ir jie nebuvo įtraukti į pagrindinę veiksmingumo analizę. Iš 371 likusio paciento, 276 vertintini pacientai pasiekė 78-ąją atvirojo gydymo adalimumabu savaitę. Remiantis stebėjimo duomenimis, 222 (80,4 %) pacientams, kartu

vartojantiems $\leq 7,5$ mg steroidų dozę per parą, bei 184 (66,7 %) steroidų nevartojantiems pacientams, ligos pasireiškimo nebuvo (nebuvo aktyvių uždegiminių pažeidimų, PK ląstelių laispmis $\leq 0,5+$, SD laispmis $\leq 0,5+$). 88,4 % akių 78 savaitę GKRA pagerėjo arba išliko toks pat (< 5 raidžių pablogėjimas). Tarp pacientų, kurie pasitraukė iš tyrimo anksčiau nei 78 savaitę, 11 % dalyvavimą tyrime nutraukė dėl nepageidaujamo poveikio reiškinių, 5 % dėl nepakankamo atsako į gydymą adalimumabu.

Gyvenimo kokybė

Abiejuose klinikiniuose tyrimuose buvo vertinamos su regos funkcionavimu susijusios pasekmės, apie kurias pranešė pacientai, naudojant NEI VFQ-25. Adalimumabas skaitine verte buvo pranašesnis vertinant daugumą subskalių, kuriomis tyrimo UV I metu buvo nustatyti statistiškai reikšmingi bendro regėjimo, akių skausmo, artimojo regėjimo, psichikos sveikatos bei bendrojo įvertinimo vidurkio skirtumai, ir bendro regėjimo bei psichikos sveikatos vidurkio skirtumai tyrimo UV II metu. Su regėjimu susijęs poveikis nebuvo pranašesnis, taikant gydymą adalimumabu, palyginus su placebo, skaitinėmis vertėmis vertinant spalvinį regėjimą tyrimo UV I metu ir spalvinį regėjimą, periferinį ir artimąjį regėjimą – tyrimo UV II metu.

Imunogeniškumas

Gydymo adalimumabu metu gali atsirasti antikūnų prieš adalimumabą. Prieš adalimumabą veikiančių antikūnų susidarymas yra susijęs su klirensu padidėjimu ir adalimumabo efektyvumo sumažėjimu. Akivaizdžios koreliacijos tarp antikūnų prieš adalimumabą buvimo ir nepageidaujamo poveikio pasireiškimo nėra.

Vaikų populiacija

Europos Vaistų Agentūra atidėjo įsipareigojimą pateikti adalimumabo tyrimų su vienu ar daugiau opiniu kolytu sergančių vaikų populiacijos pogrupių duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija ir pasiskirstymas

4-17 metų pacientams, sergantiems juveniliniu idiopatinio poliartritu (JIA), skiriant vaistinio preparato po 24 mg/m² (maksimali dozė 40 mg) po oda kas antrą savaitę, vidutinė pusiausvyrinė mažiausia adalimumabo koncentracija serume (tirta nuo 20 iki 48 savaitės) buvo $5,6 \pm 5,6$ µg/mL (102 % CV), kai kartu su adalimumabu metotreksato nevirtota, ir $10,9 \pm 5,2$ µg/mL (47,7% CV), kai kartu vartota metotreksato.

JIA sergančių 2-2, vidutinė mažiausia adalimumabo koncentracija serume esant pusiausvyrinei apykaitai, skiriant adalimumabą be metotreksato, buvo $6,0 \pm 6,1$ µg/ml (101 % CV) ir $7,9 \pm 5,6$ µg/ml (71,2 % CV) kartu vartojant metotreksatą.

6-17 metų pacientams, sergantiems su entezitu susijusiu artritu, skiriant preparato po 24 mg/m² (iki maksimalios 40 mg dozės) po oda kas antrą savaitę, vidutinė mažiausia (tirta 24 savaitę) adalimumabo koncentracija serume esant pusiausvyrinei apykaitai, buvo $8,8 \pm 6,6$ µg/mL, kai adalimumabo vartota be metotreksato, ir $11,8 \pm 4,3$ µg/ml, kai kartu vartota metotreksato.

Kas antrą savaitę vaikams, sergantiems lėtine plokšteline psoriaze, leidžiant po oda 0,8 mg/kg (daugiausiai iki 40 mg) dozę, nusistovėjus apykaitai vidutinė \pm SD adalimumabo mažiausioji koncentracija dozė buvo maždaug $7,4 \pm 5,8$ µg/ml (79 % CV).

Adalimumabo ekspozicija paauglių, kuriems yra supūliavęs hidradenitas, organizme buvo prognozuota naudojant populiacijos farmakokinetinį modeliavimą ir imitavimą, remiantis

farmakokinetikos rodmenų persikryžavimu vaikams, sergantiems kitomis ligomis (vaikų psoriaze, jaunatviniu idiopatininiu artritu, Krono liga ir su entezitu susijusiu artritu). Rekomenduojamas vaistinio preparato dozavimas paaugliams, sergantiems supūliavusiu hidradenitu, yra 40 mg kas antrą savaitę. Kadangi kūno dydis gali paveikti adalimumabo ekspoziciją, paaugliams, kurių kūno masė didesnė, ir tiems, kurių reakcija į gydymą yra nepakankama, gali būti naudinga vartoti suaugusiesiems rekomenduojamą 40 mg dozę kas savaitę.

Vaikams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkia Krono liga (CD), atvira įsotinamoji adalimumabo dozė buvo 160/80 mg arba 80/40 mg 0-inę ir 2-ąją savaitę, priklausomai nuo kūno masės, kai riba yra 40 kg. 4-ąją savaitę pacientai buvo atsitiktine tvarka 1:1 suskirstyti į gydymo grupes – standartinės dozės (40/20 mg kas antrą savaitę) arba mažos dozės (20/10 mg kas antrą savaitę), priklausomai nuo kūno masės. Vidutinė (\pm SD) adalimumabo koncentracija serume 4-ąją savaitę buvo $15,7 \pm 6,6$ μ g/mL pacientams ≥ 40 kg (160/80 mg) ir $10,6 \pm 6,1$ μ g/ml pacientams < 40 kg (80/40 mg).

Pacientai, kurie tęsė atsitiktinės atrankos būdu parinktą gydymą, vidutinė (\pm SD) adalimumabo koncentracija 52 savaitę buvo $9,5 \pm 5,6$ μ g/ml standartinės dozės grupėje ir $3,5 \pm 2,2$ μ g/ml mažos dozės grupėje. Vidutinė koncentracija buvo palaikoma pacientams, kurie tęsė gydymą adalimumabu kas antrą savaitę 52 savaites. Pacientų, kuriems dozė buvo padidinta nuo kas antros savaitės iki kiekvienos savaitės, vidutinė (\pm SD) adalimumabo koncentracija serume 52-ąją savaitę buvo $15,3 \pm 11,4$ μ g/ml (40/20 mg, kas savaitę) ir $6,7 \pm 3,5$ μ g/ml (20/10 mg, kas savaitę).

Adalimumabo ekspozicija uveitu sergančių vaikų, organizme buvo prognozuota, naudojant populiacijos farmakokinetinį modeliavimą ir imitavimą, remiantis lyžminiais farmakokinetikos rodmenimis vaikams, sergantiems kitomis ligomis (vaikų psoriaze, jaunatviniu idiopatininiu artritu, vaikų Krono liga ir su entezitu susijusiu artritu). Klinikinių įsotinamosios dozės < 6 metų vaikams ekspozicijos duomenų nėra. Prognozuojama ekspozicija rodo, kad, neskiriant metotreksato dėl įsotinamosios dozės, pradžioje gali padidėti sisteminė ekspozicija.

Ekspozicijos ir atsako santykis vaikų populiacijoje
Remiantis klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo jaunatviniu idiopatininiu artritu (jaunatviniu idiopatininiu poliartritu ir su entezitu susijusiu artritu) sergantys pacientai, duomenimis buvo nustatytas ekspozicijos ir atsako santykis tarp vaistinio preparato koncentracijos kraujo plazmoje ir PedACR 50 (pagerėjimas mažiausiai 50 %, vertinant pagal Amerikos reumatologijos koledžo kriterijus) atsako. Adalimumabo koncentracija kraujo plazmoje, kuri sukelia pusę didžiausios PedACR 50 atsako tikimybės (EC50), buvo 3 μ g/ml (95 % pasikliautinis intervalas: 1-6 μ g/ml).

Ekspozicijos-atsako santykis tarp adalimumabo koncentracijos ir veiksmingumo vaikų, sergančių sunkia lėtine plokšteline psoriaze, organizme buvo nustatytas pagal PPSI 75 (pagerėjimas 75 %, vertinant psoriazės pažeistą odos plotą ir ligos sunkumą) ir PGA (gydytojo bendro įvertinimo) kriterijus, kai oda buvo atitinkamai švari arba minimaliai pažeista. Odos švarumas arba minimalus jos pažeidimas pagal PPSI 75 ir PGA didėjo, didinant adalimumabo koncentracijas, kartu su panašiu EC50, kuris buvo maždaug 4,5 μ g/ml (95 % pasikliautinis intervalas: atitinkamai 0,4-47,6 ir 1,9-10,5).

Suaugusieji

Sušvirkštos į poodį vienkartinės 40 mg adalimumabo dozės absorbcija ir pasiskirstymas vyksta lėtai. Didžiausia koncentracija serume susidaro praėjus maždaug 5 dienoms po vaisto vartojimo. Absoliutaus adalimumabo biologinio įsisavinimo vidurkis, nustatytas per 3 vienkartinės poodinės 40 mg dozės tyrimus, buvo 64 %. Po vienkartinės intraveninės 0,25 – 10 mg/kg dozės koncentracija buvo proporcinga dozei. Po 0,5 mg/kg (apie 40 mg) dozės klirensas buvo 11 – 15 ml/val, pasiskirstymo tūris (V_{ss}) – 5 - 6 litrai ir vidutinis galutinės eliminacijos fazės pusperiodis – apytikriai 2 savaitės. Keliems reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams adalimumabo koncentracija sinoviniame skystyje sudarė 31 – 96 % koncentracijos serume.

Kai reumatoidiniu artritu (RA) sergantiems pacientams 40 mg adalimumabo buvo švirksčiama į poodį kas antrą savaitę, vidutinė pastovi koncentracija buvo atitinkamai maždaug 5 µg/ml (kai kartu nevirta metotreksato) ir 8 – 9 µg/ml (kai kartu vartota metotreksato). Adalimumabo mažiausias lygis serume (esant pusiausvyrinei apykaitai) didėjo apytikriai proporcingai dozei po 20 mg, 40 mg ir 80 mg dozių, vartojamų kas antrą savaitę ir kas savaitę į poodį.

Psoriaze sergantiems suaugusiems pacientams monoterapijai skiriant po 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę, vidutinė pusiausvyrinė koncentracija buvo 5 µg/ml.

Suaugusiems pacientams, sergantiems supūliavusiu hidradenitu, po 160 mg adalimumabo dozės 0-ąją savaitę ir 80 mg 2-ąją savaitę, 2-ąją ir 4-ąją savaitę pasiekiami mažiausia adalimumabo koncentracija serume būna maždaug 7–8 µg/ml. Gydomiems 40 mg adalimumabo doze kas savaitę, 12–36 savaitę vidutinė mažiausia pusiausvyrinė koncentracija siekė maždaug 8–10 µg/ml.

Krono liga sergantiems pacientams pradinio periodu, po įsotinamosios 80 mg adalimumabo dozės 0-ąją savaitę ir 40 mg adalimumabo dozės 2-ąją savaitę, mažiausia adalimumabo koncentracija serume būna maždaug 5,5 µg/ml. Pradinio periodu, po įsotinamosios 160 mg adalimumabo dozės 0-ąją savaitę ir 80 mg adalimumabo dozės 2-ąją savaitę, mažiausia adalimumabo koncentracija serume būna maždaug 12 µg/ml. Krono liga sergantiems pacientams, kurie vartojo palaikomąją 40 mg adalimumabo dozę kas antrą savaitę, vidutinė pusiausvyrinė mažiausia koncentracija buvo maždaug 7 µg/ml.

Uveitu sergantiems pacientams įsotinamoji dozė yra 80 mg adalimumabo 0-ąją savaitę, vėliau pradant 1-ąją savaitę kas antrą savaitę skiriant 40 mg adalimumabo buvo pasiekta maždaug 8-10 µg/ml vidutinė pusiausvyrinė koncentracija.

Populiacijos farmakokinetikos ir farmakokinetikos/farmakodinamikos modeliavimas ir imitavimas numatė panašią adalimumabo ekspoziciją ir veiksmingumą pacientams, vartojantiems 80 mg kas antrą savaitę, ir tiems, kurie vartojo po 40 mg kas savaitę (įskaitant pacientus, sergančius RA, supūliavusiu hidradenitu, OK, KL ar Ps, paauglius, sergančius supūliavusiu hidradenitu ir ≥ 40 kg sveriančius vaikus, sergančius KL).

Eliminacija

Populiacinės 1300 RA sergančių pacientų farmakokinetikos tyrimai parodė, kad, didėjant kūno svoriui, adalimumabo klirensas turi tendenciją didėti. Atsižvelgus į kūno svorio skirtumus, paaiškėjo, kad lytis ir amžius turėjo mažai įtakos adalimumabo klirensui. Laisvojo adalimumabo (nesusijungusio su antikūnais prieš adalimumabą, AAA) koncentracija serume buvo mažesnė pacientams, kuriems nustatyta AAA.

Kepenų arba inkstų funkcijos sutrikimas

Nėra atliktų adalimumabo tyrimų pacientams, kuriems yra sutrikusi kepenų arba inkstų veikla.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikiniai duomenys, gauti vienkartinės dozės toksiškumo, kartotinių dozių toksiškumo ir genotoksiškumo tyrimų metu, neatskleidė ypatingo pavojaus žmogui.

Toksiškumo embriono-vaisiaus vystymuisi/perinataliniam vystymuisi tyrimai buvo atlikti su cynomologous beždžionėmis, kurioms duota 0 mg/kg, 30 mg/kg ir 100 mg/kg (9-17 beždžionių grupėje) ir nebuvo nustatyta, kad adalimumabas darytų žalingą poveikį vaisiui. Nei kancerogeniškumo tyrimai, nei standartiniai vaisingumo ir ponatalinio toksiškumo įvertinimo tyrimai su adalimumabu neatlikti, nes nebuvo tinkamų modelių antikūnams, kuriems būdingas ribotas kryžminis reaktyvumas su graužikų TNF ir neutralizuojančių antikūnų pas graužikus atsiradimas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio-divandenilio fosfatas dihidratas
Dinatrio fosfatas dihidratas
Manitolis
Natrio chloridas
Citrinų rūgštis monohidratas
Natrio citratas
Polisorbatas 80
Natrio hidroksidas (pH koregavimui)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2°C – 8°C). Negalima užšaldyti. Flakoną laikyti jo išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Kromeja 40 mg/0,8 ml injekcinis tirpalas vaikams gali būti laikomas ne aukštesnėje kaip 25° C temperatūroje ne daugiau kaip 14 dienų. Flakonas turi būti apsaugotas nuo šviesos ir turi būti sunaikintas, jei bus nepanaudotas per 14 dienų.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Kromeja 40 mg/0,8 ml injekcinis tirpalas vaikams vienkartiniam flakone.

0,8 ml tirpalo flakone (I tipo stiklo) su guminiu kamščiu (iš sintetinės gumos) ir aluminio plomba. Kiekvienoje dėžutėje yra 1 flakonas, 1 sterilus injekcinis švirkštas, 1 sterili adata, 1 flakono adapteris ir 2 alkoholiu suvilgyti tamponai.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1357/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2019 m. balandžio 2 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

II PRIEDAS

- A. **BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-
Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI),
ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. **TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. **KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. **SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-ių) veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo (preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinamų saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Paciento priminimo kortelė (suaugusiems ir vaikams) apima šiuos pagrindinius elementus:

- infekcijas, įskaitant tuberkuliozę
- vėžį
- nervų sistemos problemas
- skiepijimą

Neberegistruotas vaistinis preparatas

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Neberegistruotas vaistinis preparatas

A. ŽENKLINIMAS

Neberegistruotas vaistinis preparatas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kromeya 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
adalimumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename 0,8 ml užpildytame švirkšte yra 40 mg adalimumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio-divandenilio fosfatas dihidratas, dinatrio fosfatas dihidratas, manitolis, natrio chloridas, citrinų rūgštis monohidratas, natrio citratas, polisorbatas 80, natrio hidroksidas ir injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
2 užpildyti švirkštai
2 alkoholiu suvilgyti tamponai
6 užpildyti švirkštai
6 alkoholiu suvilgyti tamponai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti po oda.
Vartoti tik vieną kartą.

Atidaryti čia

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.
Kitos laikymo sąlygos nurodytos pakuotės lapelyje.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Kromeja 40 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:

SN:

NN:

Nebereģistruotas vaistinis preparāts

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

ŠVIRKŠTAS/ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Kromeja 40 mg injekcija
adalimumabum
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,8 ml

6. KITA

Neberegiuotas vaistinis preparatas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kromeya 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
adalimumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename 0,8 ml užpildytame švirkštiklyje yra 40 mg adalimumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio-divandenilio fosfatas dihidratas, dinatrio fosfatas dihidratas, manitolis, natrio chloridas, citrinų rūgštis monohidratas, natrio citratas, polisorbato 80, natrio hidroksidas ir injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

2 užpildyti švirkštikliai

2 alkoholiu suvilgyti tamponai

6 užpildyti švirkštikliai

6 alkoholiu suvilgyti tamponai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti po oda.

Vartoti tik vieną kartą.

Atidaryti čia

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.
Kitos laikymo sąlygos nurodytos pakuotės lapelyje.

Užpildytą švirkštiklį laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Kromeya 40 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:

SN:

NN:

Nebereģistruotas vaistinis preparāts

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

ŠVIRKŠTIKLIO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Kromeja 40 mg injekcija
adalimumabum
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,8 ml

6. KITA

Neberegištuotas vaistinis preparatas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kromeya 40 mg/0,8 ml injekcinis tirpalas vaikams
adalimumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename 0,8 ml flakone yra 40 mg adalimumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio-divandenilio fosfatas dihidratas, dinatrio fosfatas dihidratas, manitolis, natrio chloridas, citrinų rūgštis monohidratas, natrio citratas, polisorbato 80, natrio hidroksidas ir injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

1 flakonas
1 sterilus injekcinis švirkštas
1 sterili adata
1 flakono adapteris
2 alkoholiu suvilgyti tamponai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti po oda.
Vartoti tik vieną kartą.

Atidaryti čia

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.
Kitos laikymo sąlygos nurodytos pakuotės lapelyje.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (TAI)

EU/1/19/1357/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Kromeja 40 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:

SN:

NN:

Nebereģistruotas vaistinis preparāts

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

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

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETA)

40 mg/0,8 ml

6. KITA

Vartoti tik vieną kartą.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Nebereģistruotas vaistinie preparatas

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Kromeya 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte adalimumabas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Gydytojas Jums įteiks paciento priminimo kortelę, kurioje yra svarbios informacijos apie saugumo priemones. Apie tai reikia žinoti prieš pradėdant gydytis Kromeya ir gydantis šiuo vaistu. Šią paciento priminimo kortelę turėkite su savimi gydymo metu ir 4 mėnesius po paskutinės Jūsų (arba Jūsų vaiko) Kromeya injekcijos.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Kromeya ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Kromeya
3. Kaip vartoti Kromeya
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Kromeya
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
7. Vartojimo instrukcija

1. Kas yra Kromeya ir kam jis vartojamas

Kromeya veiklioji medžiaga yra adalimumabas, kuris veikia organizmo imuninę (apsaugos) sistemą.

Kromeya skirtas toliau išvardytoms uždegiminėms ligoms gydyti:

- reumatoidinį artritą
- jaunatvinį idiopatinį poliartritą,
- su entezitu susijusį artritą,
- ankilozuojantį spondilitą,
- ašinį spondiloartritą be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių,
- psoriazinį artritą,
- psoriazę,
- Krono ligą,
- opinį kolitą,
- neinfekcinį uveitą.

Kromeya veiklioji medžiaga yra adalimumabas, žmogaus monokloninis antikūnas. Monokloniniai antikūnai – tai baltymai, kurie organizme jungiasi su specifiniais taikiniai

Adalimumabo taikiny – baltymas, vadinamas naviko nekrozės faktoriumi (TNF α), dalyvaujantis imuninės (apsaugos) sistemos veikloje, ir jo padaugėja, kai sergama aukščiau išvardytomis uždegiminėmis ligomis. Prisijungdamas prie TNF α Kromeya mažina uždegiminį šių ligų procesą.

Reumatoidinis artritas

Reumatoidinis artritas – tai uždegiminė sąnarių liga.

Kromeja vartojamas suaugusiųjų reumatoidinio artrito gydymui. Jeigu Jums yra vidutinio sunkumo ar sunkus aktyvus reumatoidinis artritas, pirmiausia gali paskirti kitą ligą modifikuojantį vaistą, pvz., metotreksatą. Jeigu šių vaistų poveikis yra nepakankamas, reumatoidiniam artritui gydyti paskirs Kromeja.

Kromeja taip pat gali būti vartojamas gydant sunkios formos, aktyvų ir progresuojantį reumatoidinį artritą, kuris iki tol nebuvo gydomas metotreksatu.

Kromeja gali sulėtinti ligos sukeltą sąnarių kremzlės ir kaulo struktūrinį pakenkimą ir pagerinti fizinę funkciją.

Paprastai Kromeja yra vartojamas kartu su metotreksatu. Jeigu gydytojas nuspręs, kad metotreksato nereikia, Kromeja galima vartoti vieną.

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas ir su entezitu susijęs artritas

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas ir su entezitu susijęs artritas yra uždegiminės sąnarių ligos, kurios paprastai pasireiškia vaikystėje.

Kromeja vartojamas vaikų ir paauglių nuo 2 metų iki 17 metų jaunatvinio idiopatinio poliartrito gydymui bei vaikų ir paauglių nuo 6 metų iki 17 metų amžiaus su entezitu susijusio artrito gydymui. Jums galėjo būti skiriama kitų ligos eigą modifikuojančių vaistų, tokių kaip metotreksatas. Jei nebuvo tinkamo atsako į šiuos vaistus, jaunatvinio idiopatinio poliartrito ir su entezitu susijusio artrito gydymui Jums bus paskirtas Kromeja.

Ankilozuojantis spondilitas ir ašinis spondiloartritas be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių

Ankilozuojantis spondilitas ir ašinis spondiloartritas be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių – tai stuburo uždegiminės ligos.

Kromeja vartojamas ankilozuojančio spondilito ir ašinio spondiloartrito be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių suaugusiųjų gydymui. Jeigu sergate ankilozuojančiu spondilitu ar ašiniu spondiloartritu be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių, Jums pirmiausia paskirs kitų vaistų. Jeigu gydant šiais vaistais nebus gautas pakankamas atsakas, ligos požymiams ir simptomams sumažinti, Jums paskirs Kromeja.

Psoriazinis artritas

Psoriazinis artritas yra su psoriaze susijusi sąnarių uždegiminė liga.

Kromeja vartojamas suaugusiųjų psoriazinio artrito gydymui. Kromeja gali sulėtinti ligos sukeltą sąnario kremzlės bei kaulo pažeidimo progresavimą ir pagerinti fizinę funkciją.

Plokštelinė psoriazė suaugusiems ir vaikams

Plokštelinė psoriazė yra uždegiminė odos liga, kurios metu ant odos atsiranda raudoni sluoksniuoti su plutele ir padengti sidabriniais žvynais plotai. Plokštelinė psoriazė gali pažeisti ir nagus, dėl to jie ima trupėti, sustorėja ir atstoja nuo nago guolio, o tai gali būti skausminga. Manoma, kad psoriazė sukelia imuninės sistemos sutrikimas, dėl kurio padidėja odos ląstelių gamyba.

Kromeja vartojamas suaugusiųjų vidutinio sunkumo ir sunkiai plokštelinei psoriazei gydyti. Kromeja taip pat skiriamas gydyti sunkią plokštelinę psoriazė vaikams ir paaugliams nuo 4 iki 17 metų amžiaus, kuriems vietinis gydymas ir fototerapija buvo neveiksmingi ar kuriems šie gydymo metodai netinka.

Krono liga suaugusiems ir vaikams

Krono liga yra uždegiminė virškinimo trakto liga.

Kromeya vartojamas suaugusiųjų ir vaikų nuo 6 metų iki 17 metų amžiaus Krono ligos gydymui. Jeigu sergate Krono liga, pirmiausia Jus gydys kitais vaistais. Jei tie vaistai nesukels pakankamo atsako, Krono ligos požymiams ir simptomams palengvinti Jums paskirs Kromeya.

Opinis kolitas

Opinis kolitas yra uždegiminė žarnų liga.

Kromeya vartojamas suaugusiųjų opinio kolito gydymui. Jeigu sergate opiniu kolitu, Jums pirmiausia bus skiriami kiti vaistai. Jeigu nebus pakankamo atsako į paskirtus vaistus, Jums bus skiriamas Kromeya tam, kad sumažintų Jūsų ligos požymius ir simptomus.

Neinfekcinis uveitas suaugusiems ir vaikams

Neinfekcinis uveitas yra uždegiminė liga, paveikianti tam tikras akies dalis. Šis uždegimas sukelia regėjimo pablogėjimą ir/ar drumsčių (juodų taškelių ar plonų linijų, judančių regėjimo lauke) atsiradimą. Kromeya veikia mažindamas šį uždegimą.

Kromeya vartojamas:

- suaugusiems pacientams, sergantiems neinfekciniu uveitu su uždegimu, paveikiančiu užpakalinę akies dalį, gydyti.
- vyresniems kaip 2 metų vaikams, sergantiems lėtinio neinfekciniu uveitu, su uždegimu, paveikiančiu priekinę akies dalį, gydyti.

2. Kas žinotina prieš vartojant Kromeya

Kromeya vartoti negalima:

- jeigu yra alergija adalimumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- jeigu Jums yra sunki infekcija, įskaitant tuberkuliozę, sepsį (kraujo infekciją) ar kitas oportunistines infekcijas (neįprastas infekcijas, susijusias su susilpnėjusia imunine sistema). Svarbu pasakyti gydytojui, jei Jums yra infekcijos simptomų, pvz. karščiavimas, žaizdos, nuovargis, dantų problemos (žr. „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).
- jeigu yra vidutinis ar sunkus širdies nepakankamumas. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu Jums buvo arba yra sunki širdies liga (žr. „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Kromeya

Alerginės reakcijos

- Jeigu yra alerginių reakcijų, pvz., spaudimas krūtinėje, švokštimas, svaigimas, tinimas ar išbėrimas – daugiau Kromeya nešvirkškite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją, nes retais atvejais šios reakcijos gali būti pavojingos gyvybei.

Infekcijos

- Jeigu yra infekcija, taip pat ilgalaikė ar lokalizuota (pvz., kojos opa) – prieš pradėdami vartoti Kromeja, pasitarkite su gydytoju. Jeigu kuo nors abejojate, kreipkitės į gydytoją.
- Vartodami Kromeja, galite daug greičiau įgyti infekciją. Ši rizika gali padidėti, jeigu Jūsų plaučių funkcija yra sutrikusi. Tai gali būti sunkios infekcijos, tokios kaip tuberkuliozė, virusinės, grybelinės, parazitinės ir bakterinės kilmės infekcijos, kitos oportunistinės infekcijos ir sepsis (kraujo infekcija), kurios retais atvejais gali būti pavojingos gyvybei. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu atsirado tokių simptomų, kaip karščiavimas, žaizdos, nuovargis ar dantų problemos. Gydytojas gali rekomenduoti laikinai nutraukti Kromeja vartojimą.

Tuberkuliozė (TB)

- Buvo pranešta apie tuberkuliozės atvejus vartojant adalimumabą, todėl gydytojas, prieš paskirdamas Kromeja, Jus ištirs dėl tuberkuliozės. Tai apims išsamų medicininį įvertinimą, taip pat ir Jūsų medicininę anamnezę, įskaitant atitinkamų patikros tyrimų (pvz., rentgenologinio krūtinės ląstos ištyrimo ir tuberkulino testo) paskyrimą. Apie šių tyrimų atlikimą ir rezultatus turi būti pažymėta paciento priminimo kortelėje. Labai svarbu pasakyti gydytojui, jeigu sirgote tuberkulioze ar artimai bendravote su sergančiuoju tuberkulioze. Gydomo metu gali atsirasti tuberkuliozė, net jei Jūs gavote prevencinį gydymą dėl tuberkuliozės. Jeigu tuberkuliozės (nuolatinis kosulys, mažėjantis kūno svoris, apatija, nedidelis karščiavimas) ar bet kokios kitos infekcijos simptomų atsiranda gydantis arba po gydymo, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Su kelionėmis susijusios infekcijos/pasikartojančios infekcijos

- Pasitarkite su gydytoju, jei gyvenate ar keliaujate į regionus, kur grybelinės infekcijos, tokios kaip histoplazmozė, kokcidioidomikozė ar blastomikozė yra dažnos.
- Pasakykite gydytojui, jeigu buvo pasikartojanti infekcija ar būklės, didinančios infekcijų riziką.

Hepatito B virusas

- Pasakykite gydytojui, jei esate hepatito B viruso (HBV) nešiotojas, jei sergate aktyvia HBV forma ar jeigu manote, kad Jums yra rizika užsikrėsti HBV. Gydytojas patikrins Jus dėl HBV. Adalimumabo vartojimas gali sukelti HBV pakartotinį suaktyvėjimą asmenims, kurie yra šio viruso nešiotojai. Kai kuriems retai pasitaikančiais atvejais, ypač tuomet, kai vartojate kitus vaistus, slopinančius imuninę sistemą, HBV pakartotinis suaktyvėjimas gali būti pavojingas gyvybei.

Asmenys, vyresni nei 65 metų

- Jeigu esate vyresnis nei 65 metų amžiaus, vartodamas Kromeja, galite būti imlesnis infekcijoms. Kol esate gydomas Kromeja, Jūs ir Jūsų gydytojas turėtumėte atkreipti ypatingą dėmesį į infekcijos požymius. Jeigu Jums atsirado infekcijų simptomų, tokių kaip karščiavimas, žaizdos, nuovargio jausmas ar dantų problemos, svarbu apie tai pasakyti gydytojui.

Operacijos ar odontologinės procedūros

- Jeigu planuojate operuotis ar gydyti dantis, prašome įspėti savo gydytoją, kad Jūs vartojate Kromeja. Gydytojas gali rekomenduoti laikinai nutraukti Kromeja vartojimą.

Demielinizuojančios ligos

- Jeigu sergate ar Jums išsivysto demielinizuojanti liga (liga, kuri pažeidžia nervus dengiančius dangalus, pvz., išsėtinė sklerozė), gydytojas nuspręs, ar Jums skirti ir ar tęsti gydymą Kromeja. Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jei Jums pasireiškia tokie simptomai, kaip regėjimo pokyčiai, rankų ir kojų silpnumas ar sustingimas, ar dilgčiojimas bet kurioje kūno vietoje.

Vakcinos

- Kai kuriose vakcinose yra gyvų, bet susilpnintų ligas sukeliančių bakterijų ar virusų formų, todėl jų negalima skirti gydant Kromeja, nes tai sukelia infekcijas. Prieš skiepydamiesi bet kuria vakcina, pasitarkite su gydytoju. Jei yra galimybė, vaikus rekomenduojama paskiepyti visais skiepais pagal galiojantį skiepų kalendorių prieš pradėdant gydytis Kromeja. Jei Jūs vartojote Kromeja nėštumo metu, Jūsų kūdikiui bus didesnis infekcijos pavojus maždaug penkis mėnesius nuo paskutinės dozės, kurią gavote nėštumo metu. Svarbu, kad pasakytumėte savo kūdikio gydytojams ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams, kad Jūs vartojote Kromeja nėštumo metu, kad jie galėtų nuspręsti, kada skiepyti Jūsų kūdikį.

Širdies nepakankamumas

- Svarbu pasakyti gydytojui, jei sirgote ar sergate sunkia širdies liga. Jeigu Jums yra nesunkus širdies nepakankamumas ir Jūs gydotės Kromeja, gydytojas atidžiai stebės Jūsų širdies būklę. Jeigu Jums naujai išsivystė ar paūmėjo esamas širdies nepakankamumo simptomai (pvz., dusulys ar pėdų tinimas), nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Karščiavimas, mėlynės, kraujavimas arba blyškumas

- Kai kuriems pacientams organizme gaminasi nepakankamai kraujo ląstelių, kurios padeda organizmui kovoti su infekcijomis arba padeda stabdyti kraujavimą. Jei Jums atsirado karščiavimas, kuris lengvai nepraeina, mėlynių ar jei per greitai prasideda kraujavimas, ar jeigu atrodote labai išblyškęs, nedelsiant susisieki su gydytoju. Gali būti, kad gydytojas nuspręs nutraukti gydymą.

Vėžys

- Labai retais atvejais yra buvę tam tikrų vėžio rūšių vaikams ir suaugusiems pacientams, vartojantiems adalimumabą ar kitus TNF blokuojančius vaistus. Žmonėms, sergantiems sunkesne reumatoidinio artrito forma ilgesnį laiką, gali būti didesnė nei vidutinė rizika susirgti limfoma ir leukemija (vėžys, kuris pažeidžia kraujo ląsteles ir kaulų čiulpus). Jeigu Jūs gydomas Kromeja, gali padidėti rizika susirgti limfoma, leukemija ar kitu vėžiu. Retais atvejais, adalimumabą vartojantiems pacientams pasireiškė specifiskas ir sunkus limfomos tipas. Kai kurie iš šių pacientų taip pat buvo gydomi azatioprinu ar 6-merkaptopurinu. Pasakykite savo gydytojui, jei kartu su Kromeja vartojate azatiopriną ar 6-merkaptopuriną.
- Be to, buvo stebimi melanominio odos vėžio atvejai pacientams, vartojantiems Kromeja. Jei gydymo metu arba po gydymo atsirastų naujų odos pažeidimų arba jei esami pažeidimai pasikeistų, pasakykite gydytojui.
- Kitokie nelimfominiai vėžiniai susirgimai pasitaikė pacientams, kurie sirgo tam tikra plaučių liga, vadinama lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL), ir buvo gydomi kitu TNF blokuojančiu vaistu. Jei sergate LOPL arba jei daug rūkote, turėtumėte aptarti su gydytoju, ar gydymas TNF blokuojančiais vaistais Jums tinka.
- Retais atvejais gydymas Kromeja gali sukelti į vilkligę panašų sindromą. Susisieki su savo gydytoju, jei pasireikštų nepraeinantis nepaaiškinamas išbėrimas, karščiavimas, sąnarių skausmas ar nuovargis.

Vaikams ir paaugliams

- Vakcinacija: prieš pradėdant vartoti Kromeja, vaikai, jeigu tai yra įmanoma, turi būti paskiepyti visomis reikiamomis vakcinomis.
- Kromeja vaikams, sergantiems jaunatviniu idiopatinio poliartritu, jeigu jie yra jaunesni nei 2 metų amžiaus, vartoti negalima.

- Nenaudokite 40 mg užpildyto švirkšto arba 40 mg užpildyto švirkštiklio, jei rekomenduojama vartoti kitas nei 40 mg dozes.

-

Kiti vaistai ir Kromeja

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Kromeja galima vartoti kartu su metotreksatu ar tam tikrais ligą modifikuojančiais vaistais nuo reumato (sulfasalazinu, hidroksichlorokvinu, leflunomidu ir injekciniais aukso preparatais), kortikosteroidais arba skausmą malšinančiais vaistais, įskaitant nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU).

Kromeja negalima vartoti su vaistais, kuriuose yra veikliosios medžiagos anakinros ar abatacepto, nes padidėja sunkios infekcijos rizika. Adalimumabo, taip pat ir kitų TNF antagonistų ir anakinros arba abatacepto derinys nerekomenduojamas dėl galimos didesnės infekcijų rizikos, įskaitant sunkias infekcijas ir kitas galimas farmakologines sąveikas. Jei kiltų klausimų, kreipkitės į gydytoją.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Rekomenduojama vengti pastoti ir vartoti tinkamą kontracepciją vartojant Kromeja ir mažiausiai 5 mėnesius po paskutinės Kromeja injekcijos. Jei pastojote, kreipkitės į gydytoją.

Nėštumo metu Kromeja vartoti galima, tik jei yra būtina.

Remiantis nėščių moterų tyrimu, lyginant nėštumo metu vartojusias adalimumabą moteris ir tas, kurios sirgo tokia pat liga ir adalimumabo nevarėjo, didesnės apsigimimų rizikos nepastebėta.

Kromeja galima vartoti žindymo laikotarpiu.

Jeigu Jūs vartojote Kromeja nėštumo metu, Jūsų kūdikiui gali būti didesnis infekcijos pavojus. Svarbu, kad prieš skiepijant kūdikį pasakytumėte savo kūdikio gydytojams ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams, kad Jūs nėštumo metu vartojote Kromeja (daugiau informacijos žr. skyriuje apie vakcinas).

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Kromeja gali nežymiai paveikti gebėjimą vairuoti, važiuoti dviračiu ar valdyti mechanizmus. Jausmas, kad sukasi kambarys, ir regos sutrikimai gali atsirasti pavartojus Kromeja.

Kromeja sudėtyje yra natrio

Šio vaisto sudėtyje yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg) 0,8 ml dozėje, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Kromeja

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kromeja švirkščiamas po oda. Pacientams, kuriems reikalinga mažesnė nei 40 mg dozė, reikia naudoti 40 mg Kromeja flakoną.

Rekomenduojamos Kromeya dozės kiekvienai patvirtintai indikacijai pateiktos toliau lentelėje.

| Reumatoidinis artritas, psoriazinis artritas, ankilozuojantis spondilitas arba ašinis spondiloartritas be radiologinių ankilozinio spondilito požymių | | |
|--|-------------------------------------|---|
| Amžius ar kūno masė | Kiek ir kaip dažnai vartoti? | Pastabos |
| Suaugusieji | 40 mg kas antrą savaitę | Reumatoidinio artrito atveju, vartodami Kromeya, toliau tęskite gydymą metotreksatu. Jeigu gydytojas nuspręs, kad metotreksato vartoti nereikia, Kromeya galima vartoti vieną. Jeigu sergate reumatoidiniu artritu ir kartu su Kromeya nevartojate metotreksato, gydytojas gali nuspręsti skirti Kromeya 40 mg kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę. |

| Jaunatvinis idiopatinis poliartritas | | |
|--|-------------------------------------|-----------------|
| Amžius ar kūno masė | Kiek ir kaip dažnai vartoti? | Pastabos |
| Vyresni kaip 2 metų amžiaus vaikai, paaugliai ir suaugusieji, sveriantys 30 kg ir daugiau | 40 mg kas antrą savaitę | Nėra |
| Vyresni kaip 2 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys nuo 10 kg bet mažiau nei 30 kg | 20 mg kas antrą savaitę | Nėra |

| Su entezitu susijęs artritas | | |
|--|-------------------------------------|-----------------|
| Amžius ar kūno masė | Kiek ir kaip dažnai vartoti? | Pastabos |
| Vyresni kaip 6 metų amžiaus vaikai, paaugliai ir suaugusieji, sveriantys 30 kg ir daugiau | 40 mg kas antrą savaitę | Nėra |
| Vyresni kaip 6 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys nuo 15 kg bet mažiau nei 30 kg | 20 mg kas antrą savaitę | Nėra |

| Plokštelinė psoriazė | | |
|--|--|--|
| Amžius ar kūno masė | Kiek ir kaip dažnai vartoti? | Pastabos |
| Suaugusieji | Pradinė dozė 80 mg (dvi 40 mg injekcijos vieną dieną), vėliau skiriant po 40 mg kas antrą savaitę, pradėdant praėjus savaitei laiko praėjus nuo pradinės dozės. Kromeya švirkškite tokį laikotarpį, kokį nurodė gydytojas. | Jeigu ši dozė nepakankamai veiksminga, gydytojas gali padidinti dozę iki 40 mg kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę. |
| 4–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys 30 kg arba daugiau | Pradinė dozė yra 40 mg, po savaitės skiriant po 40 mg. Po to įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę. | Nėra |
| 4–17 metų vaikai ir paaugliai, | Pradinė dozė yra 20 mg, po | Nėra |

| | | |
|---|--|--|
| sveriantys nuo 15 kg bet mažiau nei 30 kg | savaitės skiriant po 20 mg. Po to įprastinė dozė yra 20 mg kas antrą savaitę. | |
|---|--|--|

| Krono liga | | |
|--|---|--|
| Amžius ar kūno masė | Kiek ir kaip dažnai vartoti? | Pastabos |
| Vaikai, vyresni nei 6 metų amžiaus, paaugliai ir suaugusieji, sveriantys ne mažiau nei 40 kg | Pradinė dozė yra 80 mg, po dviejų savaitių skiriama 40 mg. Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, Jūsų gydytojas gali paskirti pradinę dozę 160 mg (keturios 40 mg injekcijos per 1 parą arba 2 injekcijos per parą dvi paras iš eilės), po dviejų savaitių skiriama 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per 1 parą). Po to įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę. | Jeigu ši dozė nepakankamai veiksminga, gydytojas gali padidinti dozę iki 40 mg kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę. |
| 6–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys mažiau nei 40 kg | Pradinė dozė yra 40 mg, po dviejų savaitių skiriama 20 mg. Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, Jūsų gydytojas gali paskirti pradinę dozę 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per 1 parą), po dviejų savaitių skiriama 40 mg. Po to įprastinė dozė yra 20 mg kas antrą savaitę. | Jeigu ši dozė nepakankamai veiksminga, gydytojas gali padidinti dozę iki 20 mg kas savaitę. |

| Opinis kolitas | | |
|----------------------------|--|--|
| Amžius ar kūno masė | Kiek ir kaip dažnai vartoti? | Pastabos |
| Suaugusieji | Pradinė dozė yra 160 mg (vartojama kaip keturios 40 mg injekcijos per parą arba kaip dvi injekcijos per parą dvi paras iš eilės) po dviejų savaitių skiriama 80 mg dozė (vartojama kaip dvi 40 mg injekcijos per parą). Po to įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę. | Jeigu ši dozė nepakankamai veiksminga, gydytojas gali padidinti dozę iki 40 mg kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę. |

| Neinfekcinis uveitas | | |
|---|---|---|
| Amžius ar kūno masė | Kiek ir kaip dažnai vartoti? | Pastabos |
| Suaugusieji | Pradinė dozė 80 mg (dvi 40 mg injekcijos vieną dieną), vėliau skiriant po 40 mg kas antrą savaitę, pradedant praėjus savaitei laiko praėjus nuo pradinės dozės. Kromeya švirkškite tokį laikotarpį, kokį nurodė gydytojas. | Kortikosteroidai ar kiti vaistai, veikiantys imuninę sistemą gali būti tęsiami vartojant Kromeya. Kromeya taip pat galima vartoti. |
| Vyresni kaip 2 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys mažiau kaip 30 kg | 20 mg kas antra savaitę | Jūsų gydytojas gali skirti 40 mg pradinę dozę, kuri gali būti vartojama likus savaitei iki įprastinės dozės. Kromeya rekomenduojama vartoti kartu su metotreksatu. |
| Vyresni kaip 2 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys 30 kg ir daugiau | 40 mg kas antrą savaitę | Jūsų gydytojas gali skirti 80 mg pradinę dozę, kuri gali būti vartojama likus savaitei iki įprastinės dozės. Kromeya rekomenduojama vartoti kartu su metotreksatu. |

Vartojimo metodas ir būdas

Kromeya vartojamas leidžiant po oda (poodinė injekcija).

Išsamūs nurodymai, kaip sušvirkšti Kromeya, pateikiami 7 skyriuje „Vartojimo instrukcijos“.

Ką daryti pavartojus per didelę Kromeya dozę?

Jei atsitiktinai Kromeya švirkštėte dažniau, negu Jums nurodė gydytojas ar vaistininkas, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar vaistininką ir pasakykite, kad pavartojote per daug vaisto. Visada su savimi pasiimkite vaisto išorinę dėžutę, net jei ji tuščia.

Pamiršus pavartoti Kromeya

Jei pamiršote išvirkšti vaistą, kitą Kromeya dozę švirkškite iš karto prisiminę. Kitą dozę švirkškite tą dieną, kuri nustatyta pagal pradinį dozavimo režimą, neatsižvelgdami į tai, kad buvote pamiršę dozę.

Nustojus vartoti Kromeya

Jeigu nusprendėte nutraukti Kromeya vartojimą, aptarkite tai su savo gydytoju. Nutraukus gydymą gali vėl pasireikšti Jūsų simptomai.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Dauguma šių reiškinių yra nesunkūs ar vidutinio sunkumo. Tačiau kai kurie jų gali būti sunkūs ir juos reikia gydyti. Šalutinis poveikis gali atsirasti mažiausiai iki 4 mėnesių po paskutiniosios Kromeya injekcijos.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote kurį nors iš toliau išvardytų alerginių reakcijų ar širdies nepakankamumo požymių:

- sunkų išbėrimą, dilgėlinę,
- patinusį veidą, plaštakas, pėdas,
- pasunkėjusį kvėpavimą, rijimą,
- dusulį, pasireiškiantį fizinio aktyvumo metu arba gulantis, arba pėdų tinimą.

Kuo greičiau pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote kurį nors iš toliau išvardytų požymių:

- infekcijos požymių, pvz., karščiavimą, negalavimą, žaizdas, dantų problemas, deginimą šlapinantis, silpnumo ar nuovargio pojūtį, kosulį;
- nervų sistemos pažeidimo simptomų, tokių kaip dilgčiojimas, tirpimas, dvejinimasis akyse, rankų ar kojų silpnumas;
- odos vėžio požymių, tokių kaip gumbelis ar atvira žaizda, kuri neužgyja;
- kraujo ligų požymių ir simptomų, tokių kaip užsitęsęs karščiavimas, kraujosruvos, kraujavimas, blyškumas.

Toliau išvardyti šalutiniai poveikiai buvo pastebėti vartojant adalimumabą.

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- injekcijos vietos reakcijos (įskaitant skausmą, tinimą, paraudimą ar niežulį);
- kvėpavimo takų infekcijos (įskaitant peršalimą, slogą, sinusų uždegimą, pneumoniją);
- galvos skausmas;
- pilvo skausmas;
- pykinimas ir vėmimas;
- išbėrimas;
- raumenų skausmas.

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- sunkios infekcijos (įskaitant kraujo užkrėtimą ir gripą);
- žarnyno infekcijos (įskaitant gastroenteritą);
- odos infekcijos (įskaitant celiulitą ir juosinę pūslelinę);
- ausų infekcijos;
- burnos ertmės infekcijos (įskaitant dantų infekcijas ir burnos opas);
- lytinių takų infekcijos;
- šlapimo takų infekcijos;
- grybelinės infekcijos;
- sąnarių infekcijos;
- gerybiniai augliai;
- odos vėžys;
- alerginės reakcijos (įskaitant sezonines alergijas);
- dehidracija;
- nuotaikos svyravimai (įskaitant depresiją);
- nerimas;
- miego sutrikimas;
- jutimų sutrikimai, tokie kaip dilgčiojimas, diegimas ar tirpimas;
- migrena;
- nervinių šaknelių užspaudimas (įskaitant nugaros apatinės dalies skausmą ir kojų skausmą);
- regėjimo sutrikimai;
- akių uždegimas;
- akių vokų uždegimas ir akių tinimas;
- vertigo (galvos svaigimo ar sukimosi pojūtis);
- stipraus širdies plakimo jautimas;
- aukštas kraujo spaudimas;
- karščio pylimas;

- hematomos (kraujo sanakaupa ne kraujagyslėse su krešuliais);
- kosulys;
- astma;
- dusulys;
- kraujavimas iš virškinimo trakto;
- dispepsija (nevirškinimas, pilvo pūtimas, rėmuo);
- gastroezofaginio reflukso liga;
- sausumo sindromas (įskaitant akių ir burnos sausumą);
- niežulys;
- niežtintis išbėrimas;
- kraujosruvos;
- odos uždegimas (toks kaip egzema);
- kojų ir rankų nagų lūžinėjimas;
- padidėjęs prakaitavimas;
- plaukų slinkimas;
- psoriazė ar psoriazės paūmėjimas;
- raumenų spazmai;
- kraujas šlapime;
- inkstų problemos;
- krūtinės skausmas;
- edema (skysčių susikaupimas kūne, sukeliantis patinimą);
- karščiavimas;
- trombocitų kiekio sumažėjimas, dėl ko padidėja kraujavimo ir kraujosruvų rizika;
- sutrikęs gijimas.

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- oportunistinės infekcijos (įskaitant tuberkuliozė ir kitas infekcijas, kai sumažėja atsparumas ligoms);
- neurologinės infekcijos (įskaitant virusinį meningitą);
- akių infekcijos;
- bakterinės infekcijos;
- divertikulitas (storosios žarnos uždegimas ir infekcija);
- vėžys, įskaitant vėžį, pažeidžiantį limfinę sistemą (limfoma) ir melanoma (odos vėžio rūšis);
- imuninės sistemos sutrikimai, kurie gali pažeisti plaučius, odą ir limfmazgius (dažniausiai pasireiškiantys kaip sarkoidozė);
- vaskulitas (kraujagyslių uždegimas);
- tremoras;
- neuropatija (nervų pažeidimas);
- insultas;
- dvejinimasis akyse;
- klausos netekimas, zvimbimas ausyse;
- nereguliaraus širdies plakimo jautimas (lyg būtų praleistas širdies tvinksnis, jautimas);
- širdies problemos, dėl kurių gali pasidaryti sunku kvėpuoti ar pradėti tinti kulkšnys;
- miokardo infarktas;
- didžiųjų kraujagyslių sienelių išsiplėtimas, venų uždegimas ir trombozė, kraujagyslių užsikimšimas;
- plaučių ligos, dėl kurių gali būti sunku kvėpuoti (įskaitant uždegimą);
- plaučių embolija (plaučių arterijos užsikimšimas);
- skystis pleuroje (nenormalus skysčių kaupimasis pleuroje);
- kasos uždegimas, dėl kurio gali atsirasti stiprūs nugaros ir pilvo skausmai;
- sunkumas ryjant;
- veido edema (tinimas);
- tulžies pūslės uždegimas, tulžies pūslės akmenligė;
- kepenų suriebėjimas (riebalų susikaupimas kepenų ląstelėse);

- naktinis prakaitavimas;
- randai;
- nenormalus raumenų silpnumas;
- sisteminė raudonoji vilkligė (įskaitant odos, širdies, plaučių, sąnarių ir kitų organų sistemų uždegimą);
- miego sutrikimai;
- impotencija;
- uždegimai.

Reti (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1000 žmonių):

- leukemija (vėžys, pažeidžiantis kraują ir kaulų čiulpus);
- sunki alerginė reakcija su šoku;
- išsėtinė sklerozė;
- nervų sutrikimai (tokie kaip nervų uždegimas ir Guillain-Barre sindromas, kuris sąlygoja raumenų silpnumą, nenormalius jutimus, dilgčiojimą rankose ir viršutinėje kūno dalyje);
- širdies sustojimas;
- plaučių fibrozė (plaučių audinio surandėjimas);
- žarnyno perforacija (skylė žarnos sienelėje);
- hepatitas (kepenų uždegimas);
- hepatito B reaktyvacija;
- autoimuninis hepatitas (savo organizmo imuninės sistemos sukeltas kepenų uždegimas);
- odos vaskulitas (odos kraujagyslių uždegimas);
- Stevens-Johnson sindromas (gyvybei pavojinga reakcija su į gripą panašiais simptomais ir išbėrimu pūslelėmis);
- veido edema (patinimas), susijęs su alergine reakcija;
- daugiaformė eritema (uždegiminis odos išbėrimas);
- į vilkligę panašus sindromas;
- angioneurozinė edema (vietinis odos patinimas);
- lichenoidinė odos reakcija (rausvai violetinis niežtintis odos išbėrimas).

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis):

- hepatospleninė T-ląstelių limfoma (retas kraujo vėžys, dažniausiai mirtina liga);
- Merkelio ląstelių karcinoma (odos vėžio rūšis);
- kepenų nepakankamumas;
- būklės, vadinamos dermatomiozitu, pablogėjimas (pasireiškia odos išbėrimu kartu su raumenų silpnumu).

Kai kurie šalutiniai poveikiai, stebėti vartojant adalimumabą, gali būti besimptomiai ir gali būti nustatyti tik atlikus kraujo tyrimus. Įskaitant šiuos.

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- mažas baltųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje;
- mažas raudonųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje;
- lipidų kiekio kraujyje padidėjimas;
- padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas.

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- didelis baltųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje;
- mažas trombocitų kiekis kraujyje;
- padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje;
- nenormalus natrio kiekis kraujyje;
- mažas kalcio kiekis kraujyje;
- mažas fosfatų kiekis kraujyje;
- didelis gliukozės kiekis kraujyje;

- didelis laktatdehidrogenazės kiekis kraujyje;
- autoantikūnai randami kraujyje;
- mažas kalio kiekis kraujyje.

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- padidėjęs bilirubino kiekis (kepenų tyrimas iš kraujo).

Reti (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1000 žmonių):

- mažas baltųjų, raudonųjų kraujo kūnelių ir trombocitų kiekis kraujyje.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos nemokamu telefonu 8 800 73568 arba užpildyti interneto svetainėje www.vvkt.lt esančią formą ir pateikti ją Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos vienu iš šių būdų: raštu (adresu Žirmūnų g. 139A, LT-09120 Vilnius), nemokamu fakso numeriu 8 800 20131, el. paštu NepageidaujamaR@vvkt.lt, taip pat per Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos interneto svetainę (adresu <http://www.vvkt.lt>). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Kromeya

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės/dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Kitos galimos laikymo sąlygos:

Kai yra reikalinga (pvz., kai Jūs keliaujate), atskiras Kromeya užpildytas švirkštas gali būti laikomas kambario temperatūroje (iki 25 °C) daugiausia 14 dienų – užtikrinkite, kad jis būtų apsaugotas nuo šviesos.

Kai tik užpildytas švirkštas išimamas iš šaldytuvo ir laikomas kambario temperatūroje, **jis privalo būti sunaudotas per 14 dienų arba turi būti išmestas**, net ir tuo atveju, jei jis vėl buvo įdėtas į šaldytuvą.

Jūs turite užsirašyti datą, kada švirkštas pirmą kartą buvo išimtas iš šaldytuvo, bei datą, kada švirkštas turi būti išmestas.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite gydytojo ar vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Kromeya sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra adalimumabas. Kiekviename 0,8 ml tirpalo užpildytame švirkšte yra 40 mg adalimumabo.

- Pagalbinės medžiagos yra natrio-divandenilio fosfatas dihidratas, dinatrio fosfatas dihidratas, manitolis, natrio chloridas, citrinų rūgštis monohidratas, natrio citratas, polisorbato 80, natrio hidroksidas ir injekcinis vanduo.

Kromeya išvaizda ir kiekis pakuotėje

Kromeya 40 mg injekcinis tirpalas (injekcija) užpildytame švirkšte yra sterilus 0,8 ml skaidrus, bespalvis 40 mg adalimumabo tirpalas.

Kromeya užpildytas švirkštas tiekiamas stikliniame švirkšte su adatos apsauga ir pirštų antbriauniais. Kiekvienoje pakuotėje yra 2 arba 6 užpildyti švirkštai ir 2 arba 6 alkoholiu suvilgyti tamponai.

Kromeya yra tiekiamas flakonuose, užpildytuose švirkštuose ir užpildytuose švirkštikliuose.

Registruotojas

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

Gamintojas

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
Austrija

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

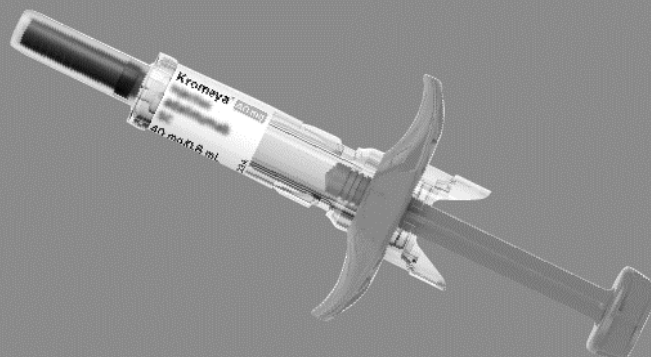
7. Vartojimo instrukcija

Prieš švirkdami Kromeya, įsitikinkite, kad perskaitėte, suprantate ir laikotės šių vartojimo instrukcijų. Jūsų sveikatos priežiūros specialistaspirmą kartą turėtų parodyti, kaip tinkamai paruošti ir švirkšti Kromeya, naudojant užpildytą švirkštą. Jei turite klausimų, kreipkitės į savo sveikatos priežiūros specialistą.

7. Vartojimo instrukcija

Kromeya[®]

Adalimumabo vienkartinio
vartojimo užpildytas švirkštas,
skirtas injekcijoms po oda
40 mg



Pastaba: paveikslėliai naudojami tik iliustravimo tikslams

Atidžiai perskaitykite visas šias instrukcijas, prieš pradėdami naudoti Kromeya užpildytą švirkštą.

Svarbi informacija

- Kromeya užpildytą švirkštą naudokite tik jei sveikatos priežiūros specialistas Jus išmokė, kaip tinkamai naudoti užpildytą švirkštą.
- Kromeya užpildytas švirkštas skirtas naudoti tik vieną kartą.
- Kromeya užpildytas švirkštas turi permatomą adatos apsaugą, kuri baigus injekciją uždengia adatą.
- Jaunesniems kaip 12 metų vaikams patenks leisti vaistą draudžiama, jiems injekciją turi atlikti apmokytas suaugęs žmogus.
- Kromeya užpildytą švirkštą ir aštrių atliekų talpyklę laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- **Negalima** kratyti. Kratant gali būti sugadintas užpildytas švirkštas ir vaistas.
- **Negalima** naudoti Kromeya užpildyto švirkšto, jei skystis yra drumstas, jo spalva pakitusi arba jame yra dalelių ar gabalėlių. Skystis turi būti skaidrus ir bespalvis.
- **Negalima** bandyti suaktyvinti permatomos adatos apsaugos prieš injekciją.
- **Negalima** kišti pirštų į permatomos adatos apsaugos angą.
- **Negalima** naudoti Kromeya užpildyto švirkšto, jei jis buvo užšaldytas ar paliktas tiesioginėje saulės šviesoje.
- **Negalima** naudoti Kromeya užpildyto švirkšto, jei jis buvo numestas ar suspaustas, kadangi jis gali būti pažeistas, net jei to nesimato. Naudokite naują švirkštą.

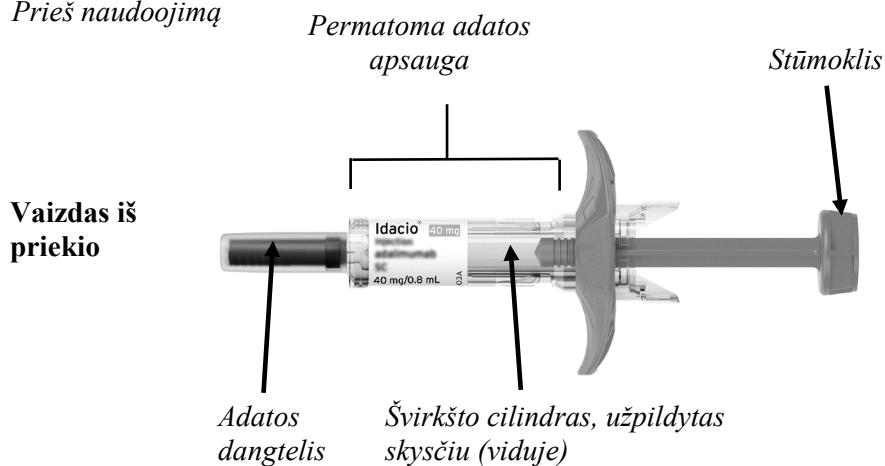
Informacija apie laikymą

- Užpildytą švirkštą laikykite gamintojo dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Užpildytą švirkštą laikykite šaldytuve (2 °C – 8 °C temperatūroje).

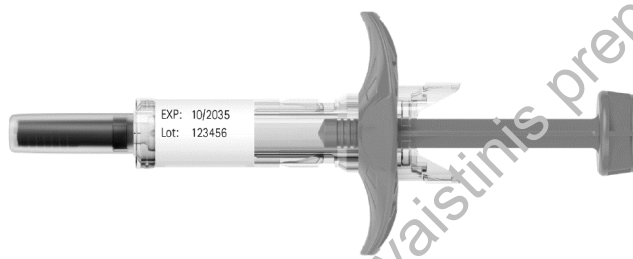
- Jei reikia (pavyzdžiui, keliaujant), atskirą užpildytą švirkštą galima laikyti kambario temperatūroje iki 14 dienų.

Susipažinkite su Kromeja užpildytu švirkštu

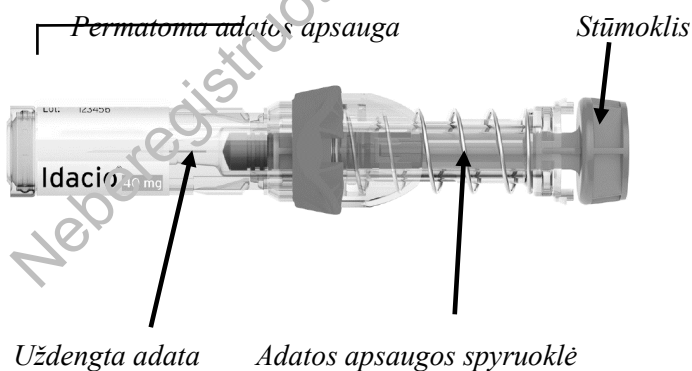
Prieš naudojimą



Vaizdas iš kitos pusės



Po naudojimo



| | |
|-------------------|--------------------------------|
| 1 žingsnis | Pasiruoškite injekcijai |
|-------------------|--------------------------------|

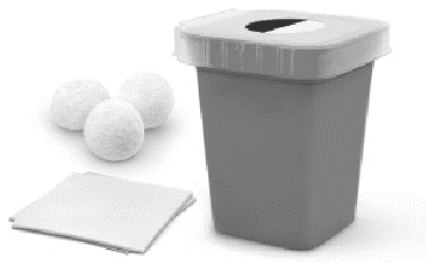
Kiekvienoje Kromeja užpildytų švirkštų dėžutėje yra du arba šeši švirkštai.

1.1 Paruoškite švarų plokščią paviršių, pavyzdžiui, stalą ar stalviršį, gerai apšviestoje aplinkoje.

1.2 Jums taip pat reikia (A paveikslas):

- alkoholiu suvilgyto tampono (yra dėžutėje),
- vatos ar marlės ir
- aštrių atliekų talpyklės.

Atidarykite aštrių atliekų talpyklę, kad ji būtų paruošta naudoti.

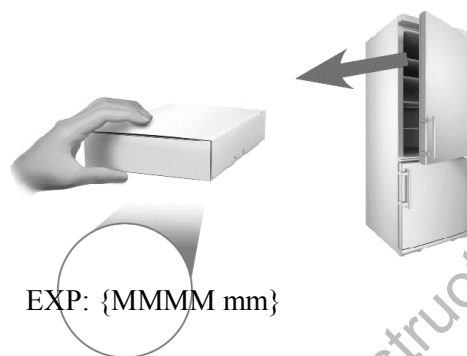


A paveikslas

1.3 Dėžutę išimkite iš šaldytuvo (B paveikslas).

1.4 Dėžutės šone patikrinkite tinkamumo laiką (B paveikslas).

Įspėjimas! Negalima naudoti, jei tinkamumo laikas pasibaigęs.

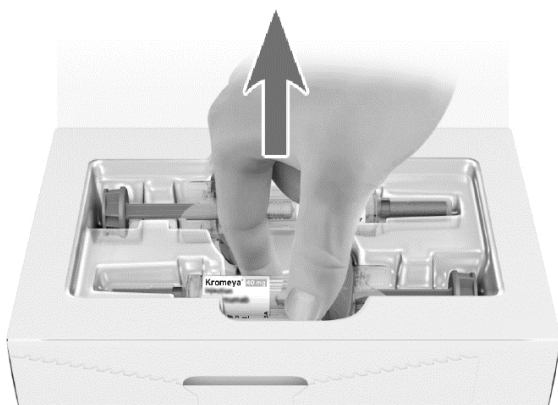


B paveikslas

1.5 **Dėmesio! Negalima** imti švirkšto už stūmoklio ar adatos dangtelio, nes tai gali pažeisti švirkštą ar suaktyvinti permatomą adatos apsaugą. Išimkite švirkštą iš gamintojo dėžutės:

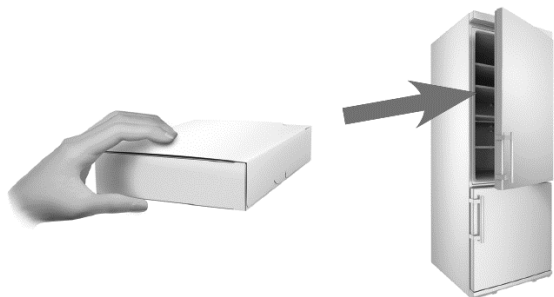
- dviem pirštais suimkite vidurinę permatomos adatos apsaugos dalį,
- keldami aukštyr ištraukite švirkštą iš pakuotės (C paveikslas).

Padėkite jį ant švaraus plokščio paviršiaus.



C paveikslas

1.6 Gamintojo dėžutėje likusį (-ius) švirkštą (-us) įdėkite atgal į šaldytuvą (D paveikslas). Kaip laikyti nenaudotą (-us) švirkštą (-us), žr. „Informacija apie laikymą“.



D paveikslas

1.7 Švirkštą palikite kambario temperatūroje 30 minučių, kad vaistas sušiltų. Šalto vaisto injekcija gali būti skausminga (E paveikslas).



E paveikslas

Įspėjimas! Negalima švirkšto šildyti kitaip, pavyzdžiui, mikrobangų krosnelėje, karštame vandenyje ar tiesioginėje saulės šviesoje.

Įspėjimas! Negalima nuimti adatos dangtelio, kol švirkštas yra paliktas pasiekti kambario temperatūrą.

| | |
|------------|---------------------|
| 2 žingsnis | Nusiplaukite rankas |
|------------|---------------------|

2.1 Rankas gerai nusiplaukite muilu ir vandeniu (F paveikslas) bei jas nusausinkite.

Įspėjimas! Jei dėvite pirštines, rankas vis tiek reikia nusiplauti.

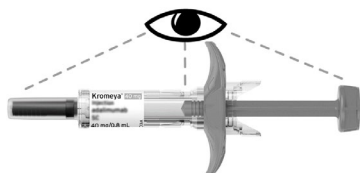


F paveikslas



3.1 Patikrinkite švirkštą, kad įsitikintumėte, jog:

- Švirkštas, permatoma adatos apsauga ir adatos dangtelis nėra įtrūkę ar pažeisti (G paveikslas).



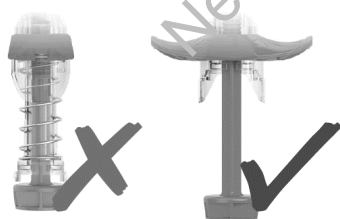
G paveikslas

- Adatos dangtelis yra saugiai uždėtas (H paveikslas).



H paveikslas

- Adatos apsaugos spyruoklė nėra atsipalaidavusi (I paveikslas).



I paveikslas

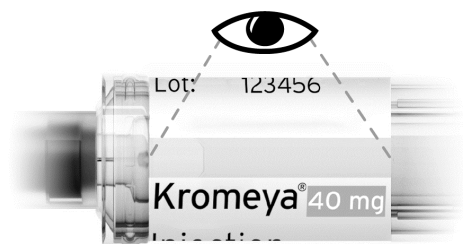
Įspėjimas! Negalima naudoti švirkšto, jei yra bet kokių jo pažeidimo požymių.

Jei jų yra, švirkštą išmeskite į aštrių atliekų talpyklę ir kreipkitės į savo sveikatos priežiūros specialistą ar vaistininką.

3.2 Patikrinkite skystį, kad įsitikintumėte, jog:

- Skystis yra skaidrus, bespalvis ir jame nėra dalelių (J paveikslas).

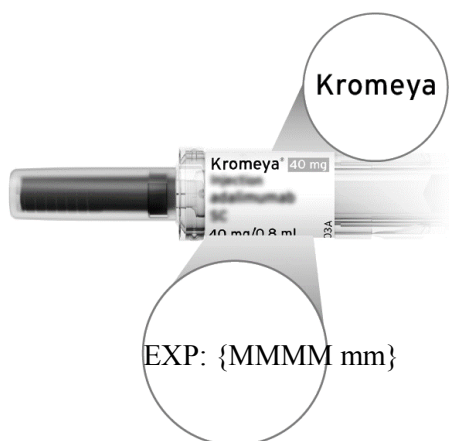
Įspėjimas! Negalima naudoti švirkšto, jei skystyje yra dalelių, jis yra drumstas, jo spalva pakitusi arba jame yra gabalėlių.



J paveikslas

3.3 Patikrinkite etiketę, kad įsitikintumėte, jog:

- Ant švirkšto užrašytas pavadinimas „Kromeya“ (K paveikslas).
- Ant švirkšto nurodytas tinkamumo laikas nėra pasibaigęs (K paveikslas).



K paveikslas

Įspėjimas! Negalima naudoti švirkšto, jei:

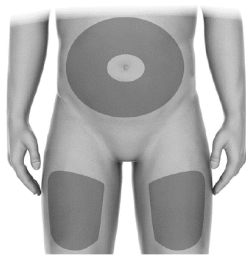
- Ant švirkšto užrašytas pavadinimas yra ne „Kromeya“.
- Ant švirkšto nurodytas tinkamumo laikas yra pasibaigęs.

Jei taip yra, švirkštą išmeskite į aštrių atliekų talpyklę ir kreipkitės į savo sveikatos priežiūros specialistą ar vaistininką.

| | |
|------------|------------------------------|
| 4 žingsnis | Pasirinkite injekcijos vietą |
|------------|------------------------------|

4.1 Pasirinkite injekcijos vietą (L paveikslas):

- Viršutinėje šlaunų dalyje
- Pilve (injekcijos vieta nuo bambos turi būti nutolusi ne mažiau kaip 5 centimetrus)



L paveikslas

4.2 Kiekvieną kartą pasirinkite skirtingą vietą (ne mažiau kaip 2,5 centimetro nuo paskutinės injekcijos vietos), kad sumažėtų paraudimas, dirginimas ar kitokie odos sutrikimai.

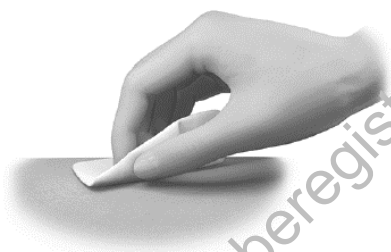
Įspėjimas! Negalima švirkšti vaisto į skaudamą (jautrią), paraudusią, sukietėjusią ar surandėjusią vietą, kraujosruvą, arba sritį, kur yra strijų.

Įspėjimas! Jeigu sergate žvyneline, neleiskite vaisto į bet kokią pažeidimo apimtą vietą ar paraudusią, sustorėjusią, iškilusią ar pleiskanotą vietą.

| | |
|-------------------|------------------------------------|
| 5 žingsnis | Nuvalykite injekcijos vietą |
|-------------------|------------------------------------|

5.1 Injekcijos vietos odą nušluostykite alkoholiu suvilgytu tamponu, kad ją nuvalytumėte. (M paveikslas)

Įspėjimas! Negalima pūsti į nuvalytą injekcijos vietą ar ją liesti.



M paveikslas

| | |
|-------------------|---------------------------|
| 6 žingsnis | Atlikite injekciją |
|-------------------|---------------------------|

6.1 Nuimkite adatos dangtelį

- Švirkštą visada laikykite už skaidrios adatos apsaugos.
- Švirkštą laikykite stačiai ir traukdami nuimkite adatos dangtelį (N paveikslas).



N paveikslas

Adatos gale galite matyti kelis lašus skysčio.

- Adatos dangtelį išmeskite.

Įspėjimas! Negalima liesti adatos.

6.2 Suimkite odą

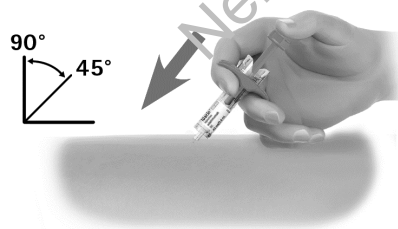
- Švirkštą laikykite kaip pieštuką.
- Kita ranka švelniai suimkite odą (nespausdami), kad vaisto nebūtų suleista į raumenis (O paveikslas).



O paveikslas

6.3 Įsmeikite adatą

- Greitu trumpu judesiu įsmeikite adatą iki galo į odą 45-90° kampu (P paveikslas).

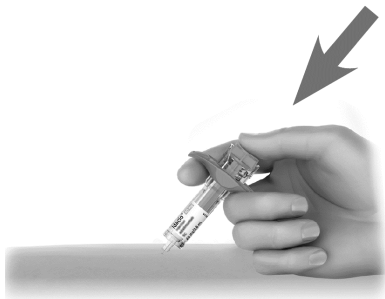


P paveikslas

- Įsmeigę adatą, atleiskite suimtą odą.

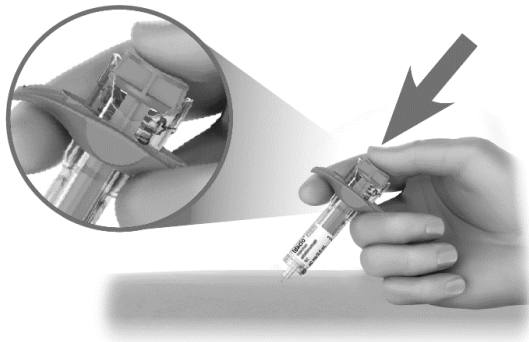
6.4 Suleiskite

- Nykščiu švelniai spauskite stūmoklį iki galo (Q paveikslas).



Q paveikslas

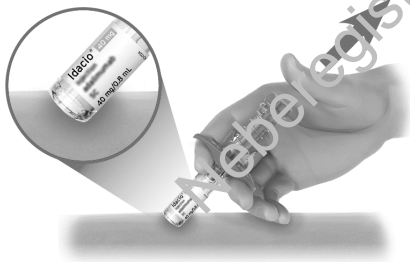
- Stūmoklį dar kartą paspauskite, kad būtumėte tikri, jog suleista visa dozė (R paveikslas).
- Švirkštą laikykite tvirtai jo nejudindami ir tuo pačiu kampu (R paveikslas).



R paveikslas

Negalima išraukti adatos iš odos, kai stūmoklis nustumiamas iki galo.

Lėtai atleiskite nykštį. Tai leis adatai įsistatyti į permatomą adatos apsaugą, kuri uždengs visą adatą (S paveikslas).



S paveikslas

Įspėjimas! Kreipkitės į savo sveikatos priežiūros specialistą ar vaistininką, jei:

- Nesuleidote visos dozės arba
- Permatoma adatos apsauga po injekcijos nesusiaktyvino.

Įspėjimas! Negalima kartotinai naudoti švirkštą, jei injekcija buvo atlikta ne iki galo.

Negalima bandyti ant adatos vėl uždėti dangtelio, nes taip galite susižeisti adata.

6.5 Jei injekcijos vietoje atsiranda kraujas ar skysčio, odą švelniai prispauskite vata ar marle (T paveikslas).



T paveikslas

| | |
|------------|------------------------------|
| 7 žingsnis | Panaudotą švirkštą išmeskite |
|------------|------------------------------|

7.1 Panaudotą švirkštą išmeskite į aštrių atliekų talpyklę iš karto po injekcijos (U paveikslas).



U paveikslas

Įspėjimas! Aštrių atliekų talpyklę laikykite vaikams nepasiekiamoje vietoje.

Įspėjimas! Negalima švirkšto išmesti su buitinėmis atliekomis.

Jei Jūs neturite aštrių atliekų talpyklės, galite naudoti buitinių atliekų talpyklę, jei ji:

- Pagaminta iš sunkaus plastiko;
- Gali būti uždaryta sandariu, dūriams atspariu dangteliu; tai neleis aštrioms priemonėms išlysti,
- Vertikali ir naudojimo metu stabili,
- Atspari skysčių pratekėjimui
- Tinkamai pažymėta įspėjant, kad talpyklėje yra pavojingų atliekų.

7.2 Kai aštrių atliekų talpyklė yra beveik pilna, Jūs turėsite vykdyti vietinių gairių reikalavimus, kad aštrių atliekų talpyklę tinkamai išmestumėte.

Negalima perdirbti panaudotos aštrių atliekų talpyklės.

8 žingsnis

Įrašykite duomenis apie injekciją

8.1 Kad būtų lengviau atsiminti kada ir kur reikia atlikti kitą injekciją, turite užsirašyti injekcijų datas ir vietas bei tuos užrašus saugoti (V paveikslas).



V paveikslas

Neberegistruotas vaistinis preparatas

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Kromeya 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje adalimumabas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Gydytojas Jums įteiks paciento priminimo kortelę, kurioje yra svarbios informacijos apie saugumo priemones. Apie tai reikia žinoti prieš pradėdamas gydytis Kromeya ir gydantis šiuo vaistu. Šią paciento priminimo kortelę turėkite su savimi gydymo metu ir 4 mėnesius po paskutinės Jūsų (arba Jūsų vaiko) Kromeya injekcijos.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Kromeya ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Kromeya
3. Kaip vartoti Kromeya
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Kromeya
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
7. Vartojimo instrukcija

1. Kas yra Kromeya ir kam jis vartojamas

Kromeya veiklioji medžiaga yra adalimumabas, kuris veikia organizmo imuninę (apsaugos) sistemą.

Kromeya skirtas toliau išvardytoms uždegiminėms ligoms gydyti:

- reumatoidinį artritą,
- jaunatvinį idiopatinį poliartritą,
- su entezitu susijusį artritą,
- ankilozuojantį spondilitą,
- ašinį spondiloartritą be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių,
- psoriazinį artritą,
- psoriazę,
- Krono ligą,
- opinį kolitą,
- neinfekcinį uveitą.

Kromeya veiklioji medžiaga yra adalimumabas, žmogaus monokloninis antikūnas. Monokloniniai antikūnai – tai baltymai, kurie organizme jungiasi su specifiniais taikiniai

Adalimumabo taikiny – baltymas, vadinamas naviko nekrozės faktoriumi (TNF α), dalyvaujantis imuninės (apsaugos) sistemos veikloje, ir jo padaugėja, kai sergama aukščiau išvardytomis uždegiminėmis ligomis. Prisijungdamas prie TNF α Kromeya mažina uždegiminį šių ligų procesą.

Reumatoidinis artritas

Reumatoidinis artritas – tai uždegiminė sąnarių liga.

Kromeja vartojamas suaugusiųjų reumatoidinio artrito gydymui. Jeigu Jums yra vidutinio sunkumo ar sunkus aktyvus reumatoidinis artritas, pirmiausia gali paskirti kitą ligą modifikuojantį vaistą, pvz., metotreksatą. Jeigu šių vaistų poveikis yra nepakankamas, reumatoidiniam artritui gydyti paskirs Kromeja.

Kromeja taip pat gali būti vartojamas gydant sunkios formos, aktyvų ir progresuojantį reumatoidinį artritą, kuris iki tol nebuvo gydomas metotreksatu.

Kromeja gali sulėtinti ligos sukeltą sąnarių kremzlės ir kaulo struktūrinį pakenkimą ir pagerinti fizinę funkciją.

Paprastai Kromeja yra vartojamas kartu su metotreksatu. Jeigu gydytojas nuspręs, kad metotreksato nereikia, Kromeja galima vartoti vieną.

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas ir su entezitu susijęs artritas

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas ir su entezitu susijęs artritas yra uždegiminės sąnarių ligos, kurios paprastai pasireiškia vaikystėje.

Kromeja vartojamas vaikų ir paauglių nuo 2 metų iki 17 metų jaunatvinio idiopatinio poliartrito gydymui bei vaikų ir paauglių nuo 6 metų iki 17 metų amžiaus su entezitu susijusio artrito gydymui. Jums galėjo būti skiriama kitų ligos eigą modifikuojančių vaistų, tokių kaip metotreksatas. Jei nebuvo tinkamo atsako į šiuos vaistus, jaunatvinio idiopatinio poliartrito ir su entezitu susijusio artrito gydymui Jums bus paskirtas Kromeja.

Ankilozuojantis spondilitas ir ašinis spondiloartritas be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių

Ankilozuojantis spondilitas ir ašinis spondiloartritas be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių – tai stuburo uždegiminės ligos.

Kromeja vartojamas ankilozuojančio spondilito ir ašinio spondiloartrito be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių suaugusiųjų gydymui. Jeigu sergate ankilozuojančiu spondilitu ar ašiniu spondiloartritu be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių, Jums pirmiausia paskirs kitų vaistų. Jeigu gydat šiais vaistais nebus gautas pakankamas atsakas, ligos požymiams ir simptomams sumažinti Jums paskirs Kromeja.

Psoriazinis artritas

Psoriazinis artritas yra su psoriaze susijusi sąnarių uždegiminė liga.

Kromeja vartojamas suaugusiųjų psoriazinio artrito gydymui. Kromeja gali sulėtinti ligos sukeltą sąnario kremzlės bei kaulo pažeidimo progresavimą ir pagerinti fizinę funkciją.

Plokštelinė psoriazė suaugusiems ir vaikams

Plokštelinė psoriazė yra uždegiminė odos liga, kurios metu ant odos atsiranda raudoni sluoksniuoti su plutele ir padengti sidabriniais žvynais plotai. Plokštelinė psoriazė gali pažeisti ir nagus, dėl to jie ima trupėti, sustorėja ir atstoja nuo nago guolio, o tai gali būti skausminga. Manoma, kad psoriazė sukelia imuninės sistemos sutrikimas, dėl kurio padidėja odos ląstelių gamyba.

Kromeja vartojamas suaugusiųjų vidutinio sunkumo ir sunkiai plokštelinei psoriazei gydyti. Kromeja taip pat skiriamas gydyti sunkią plokštelinę psoriazė vaikams ir paaugliams nuo 4 iki 17 metų

amžiaus, kuriems vietinis gydymas ir fototerapija buvo neveiksmingi ar kuriems šie gydymo metodai netinka.

Krono liga suaugusiems ir vaikams

Krono liga yra uždegiminė virškinimo trakto liga.

Kromeja vartojamas suaugusiųjų ir vaikų nuo 6 metų iki 17 metų amžiaus Krono ligos gydymui. Jeigu sergate Krono liga, pirmiausia Jus gydys kitais vaistais. Jei tie vaistai nesukels pakankamo atsako, Krono ligos požymiams ir simptomams palengvinti Jums paskirs Kromeja.

Opinis kolitas

Opinis kolitas yra uždegiminė žarnų liga.

Kromeja vartojamas suaugusiųjų opinio kolito gydymui. Jeigu sergate opinio kolitu, Jums pirmiausia bus skiriami kiti vaistai. Jeigu nebus pakankamo atsako į paskirtus vaistus, Jums bus skiriamas Kromeja tam, kad sumažintų Jūsų ligos požymius ir simptomus.

Neinfekcinis uveitas suaugusiems ir vaikams

Neinfekcinis uveitas yra uždegiminė liga, paveikianti tam tikras akies dalis. Šis uždegimas sukelia regėjimo pablogėjimą ir/ar drumsčių (juodų taškelių ar plonų linijų, judančių regėjimo lauke) atsiradimą. Kromeja veikia mažindamas šį uždegimą.

Kromeja vartojamas:

- suaugusiems pacientams, sergantiems neinfekciniu uveitu su uždegimu, paveikiančiu užpakalinę akies dalį, gydyti.
- vyresniems kaip 2 metų vaikams, sergantiems lėtiniu neinfekciniu uveitu, su uždegimu, paveikiančiu priekinę akies dalį, gydyti.

2. Kas žinotina prieš vartojant Kromeja

Kromeja vartoti negalima:

- jeigu yra alergija adalimumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- jeigu Jums yra sunki infekcija, įskaitant tuberkuliozę, sepsį (kraujo infekciją) ar kitas oportunistines infekcijas (neįprastas infekcijas, susijusias su susilpnėjusia imunine sistema). Svarbu pasakyti gydytojui, jei Jums yra infekcijos simptomų, pvz. karščiavimas, žaizdos, nuovargis, dantų problemos (žr. „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).
- jeigu yra vidutinis ar sunkus širdies nepakankamumas. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu Jums buvo arba yra sunki širdies liga (žr. „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Kromeja.

Alerginės reakcijos

- Jeigu yra alerginių reakcijų, pvz., spaudimas krūtineje, švokštimas, svaigimas, tinimas ar išbėrimas – daugiau Kromeja nešvirkškite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją, nes retais atvejais

šios reakcijos gali būti pavojingos gyvybei.

Infekcijos

- Jeigu yra infekcija, taip pat ilgalaikė ar lokalizuota (pvz., kojos opa) – prieš pradėdami vartoti Kromea, pasitarkite su gydytoju. Jeigu kuo nors abejojate, kreipkitės į gydytoją.
- Vartodami Kromea, galite daug greičiau įgyti infekciją. Ši rizika gali padidėti, jeigu Jūsų plaučių funkcija yra sutrikusi. Tai gali būti sunkios infekcijos, tokios kaip tuberkuliozė, virusinės, grybelinės, parazitinės ir bakterinės kilmės infekcijos, kitos oportunistinės infekcijos ir sepsis (kraujo infekcija), kurios retais atvejais gali būti pavojingos gyvybei. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu atsirado tokių simptomų, kaip karščiavimas, žaizdos, nuovargis ar dantų problemos. Gydytojas gali rekomenduoti laikinai nutraukti Kromea vartojimą.

Tuberkuliozė (TB)

- Buvo pranešta apie tuberkuliozės atvejus vartojant adalimumabą, todėl gydytojas, prieš paskirdamas Kromea, Jus ištirs dėl tuberkuliozės. Tai apims išsamų medicininį įvertinimą, taip pat ir Jūsų medicininę anamnezę, įskaitant atitinkamų patikros tyrimų (pvz., rentgenologinio krūtinės ląstos ištyrimo ir tuberkulino testo) paskyrimą. Apie šių tyrimų atlikimą ir rezultatus turi būti pažymėta paciento priminimo kortelėje. Labai svarbu pasakyti gydytojui, jeigu sirgote tuberkulioze ar artimai bendravote su sergančiuoju tuberkulioze. Gydomo metu gali atsirasti tuberkuliozė, net jei Jūs gavote prevencinį gydymą dėl tuberkuliozės. Jeigu tuberkuliozės (nuolatinis kosulys, mažėjantis kūno svoris, apatija, nedidelis karščiavimas) ar bet kokios kitos infekcijos simptomų atsiranda gydantis arba po gydymo, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Su kelionėmis susijusios infekcijos/pasikartojančios infekcijos

- Pasitarkite su gydytoju, jei gyvenate ar keliaujate į regionus, kur grybelinės infekcijos, tokios kaip histoplazmozė, kokcidioidomikozė ar blastomikozė yra dažnos.
- Pasakykite gydytojui, jeigu buvo pasikartojanti infekcija ar būklės, didinančios infekcijų riziką.

Hepatito B virusas

- Pasakykite gydytojui, jei esate hepatito B viruso (HBV) nešiotojas, jei sergate aktyvia HBV forma ar jeigu manote, kad Jums yra rizika užsikrėsti HBV. Gydytojas patikrins Jus dėl HBV. Adalimumabo vartojimas gali sukelti HBV pakartotinį suaktyvėjimą asmenims, kurie yra šio viruso nešiotojai. Kai kuriais retais pasitaikančiais atvejais, ypač tuomet, kai vartojate kitus vaistus, slopinančius imuninę sistemą, HBV pakartotinis suaktyvėjimas gali būti pavojingas gyvybei.

Asmenys, vyresni nei 65 metų

- Jeigu esate vyresnis nei 65 metų amžiaus, vartodamas Kromea, galite būti imlesnis infekcijoms. Kol esate gydomas Kromea, Jūs ir Jūsų gydytojas turėtumėte atkreipti ypatingą dėmesį į infekcijos požymius. Jeigu Jums atsirado infekcijų simptomų, tokių kaip karščiavimas, žaizdos, nuovargio jausmas ar dantų problemos, svarbu apie tai pasakyti gydytojui.

Operacijos ar odontologinės procedūros

- Jeigu planuojate operuotis ar gydyti dantis, prašome įspėti savo gydytoją, kad Jūs vartojate Kromea. Gydytojas gali rekomenduoti laikinai nutraukti Kromea vartojimą.

Demielinizuojančios ligos

- Jeigu sergate ar Jums išsivysto demielinizuojanti liga (liga, kuri pažeidžia nervus dengiančius

dangalus, pvz., išsėtinė sklerozė), gydytojas nuspręs, ar Jums skirti ir ar tęsti gydymą Kromeja. Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jei Jums pasireiškia tokie simptomai, kaip regėjimo pokyčiai, rankų ir kojų silpnumas ar sustingimas, ar dilgčiojimas bet kurioje kūno vietoje.

Vakcinos

- Kai kuriose vakcinose yra gyvų, bet susilpnintų ligas sukeliančių bakterijų ar virusų formų, todėl jų negalima skirti gydant Kromeja, nes tai sukelia infekcijas. Prieš skiepydamiesi bet kuria vakcina, pasitarkite su gydytoju. Jei yra galimybė, vaikus rekomenduojama paskiepyti visais skiepais pagal galiojantį skiepų kalendorių prieš pradėdant gydytis Kromeja. Jei Jūs vartojote Kromeja nėštumo metu, Jūsų kūdikiui bus didesnis infekcijos pavojus maždaug penkis mėnesius nuo paskutinės dozės, kurią gavote nėštumo metu. Svarbu, kad pasakytumėte savo kūdikio gydytojams ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams, kad Jūs vartojote Kromeja nėštumo metu, kad jie galėtų nuspręsti, kada skiepyti Jūsų kūdikį.

Širdies nepakankamumas

- Svarbu pasakyti gydytojui, jei sergate ar sergate sunkia širdies liga. Jeigu Jums yra nesunkus širdies nepakankamumas ir Jūs gydotės Kromeja, gydytojas atidžiai stebės Jūsų širdies būklę. Jeigu Jums naujai išsivystė ar paūmėjo esamas širdies nepakankamumo simptomai (pvz., dusulys ar pėdų tinimas), nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Karščiavimas, mėlynės, kraujavimas arba blyškumas

- Kai kuriems pacientams organizme gaminasi nepakankamai kraujo ląstelių, kurios padeda organizmui kovoti su infekcijomis arba padeda stabdyti kraujavimą. Jei Jums atsirado karščiavimas, kuris lengvai nepraeina, mėlynių ar jei per greitai prasideda kraujavimas, ar jeigu atrodote labai išblyškęs, nedelsiant susisiekite su gydytoju. Gali būti, kad gydytojas nuspręs nutraukti gydymą.

Vėžys

- Labai retais atvejais yra buvę tam tikrų vėžio rūšių vaikams ir suaugusiems pacientams, vartojantiems adalimumabą ar kitus TNF blokuojančius vaistus. Žmonėms, sergantiems sunkesne reumatoidinio artrito forma ilgesnį laiką, gali būti didesnė nei vidutinė rizika susirgti limfoma ir leukemija (vėžys, kuris pažeidžia kraujo ląsteles ir kaulų čiulpus). Jeigu Jūs gydomas Kromeja, gali padidėti rizika susirgti limfoma, leukemija ar kitu vėžiu. Retais atvejais, adalimumabą vartojantiems pacientams pasireiškė specifiskas ir sunkus limfomos tipas. Kai kurie iš šių pacientų taip pat buvo gydomi azatioprinu ar 6-merkaptopurinu. Pasakykite savo gydytojui, jei kartu su Kromeja vartojate azatiopriną ar 6-merkaptopuriną.
- Be to, buvo stebimi nemelanominio odos vėžio atvejai pacientams, vartojantiems Kromeja. Jei gydymo metu arba po gydymo atsirastų naujų odos pažeidimų arba jei esami pažeidimai pasikeistų, pasakykite gydytojui.
- Kitokie nelimfominiai vėžiniai susirgimai pasitaikė pacientams, kurie sirgo tam tikra plaučių liga, vadinama lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL), ir buvo gydomi kitu TNF blokuojančiu vaistu. Jei sergate LOPL arba jei daug rūkote, turėtumėte aptarti su gydytoju, ar gydymas TNF blokuojančiais vaistais Jums tinka.
- Retais atvejais gydymas Kromeja gali sukelti į vilkligę panašų sindromą. Susisiekite su savo gydytoju, jei pasireikštų nepraeinantis nepaaiškinamas išbėrimas, karščiavimas, sąnarių skausmas ar nuovargis.

Vaikams ir paaugliams

- Vakcinacija: prieš pradėdant vartoti Kromeja, vaikai, jeigu tai yra įmanoma, turi būti paskiepyti

visomis reikiamomis vakcinomis.

- Kromeya vaikams, sergantiems jaunatviniu idiopatinium poliartritu, jeigu jie yra jaunesni nei 2 metų amžiaus, vartoti negalima.
- Nenaudokite 40 mg užpildyto švirkšto arba 40 mg užpildyto švirkštiklio, jei rekomenduojama vartoti kitas nei 40 mg dozes.

Kiti vaistai ir Kromeya

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Kromeya galima vartoti kartu su metotreksatu ar tam tikrais ligą modifikuojančiais vaistais nuo reumato (sulfasalazinu, hidrokсихlorokvinu, leflunomidu ir injekciniais aukso preparatais), kortikosteroidais arba skausmą malšinančiais vaistais, įskaitant nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU).

Kromeya negalima vartoti su vaistais, kuriuose yra veikliosios medžiagos anakinros ar abatacepto, nes padidėja sunkios infekcijos rizika. Adalimumabo, taip pat ir kitų TNF antagonistų ir anakinros arba abatacepto derinys nerekomenduojamas dėl galimos didesnės infekcijų rizikos, įskaitant sunkias infekcijas ir kitas galimas farmakologines sąveikas. Jei kiltų klausimų, kreipkitės į gydytoją.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Rekomenduojama vengti pastoti ir vartoti tinkamą kontracepciją naudojant Kromeya ir mažiausiai 5 mėnesius po paskutinės Kromeya injekcijos. Jei pastojote, kreipkitės į gydytoją.

Nėštumo metu Kromeya vartoti galima, tik jei yra būtina.

Remiantis nėščių moterų tyrimu, lyginant nėštumo metu vartojusias adalimumabą moteris ir tas, kurios sirgo tokia pat liga ir adalimumabo nevarėjo, didesnės apsigimimų rizikos nepastebėta.

Kromeya galima vartoti žindymo laikotarpiu.

Jeigu Jūs vartojote Kromeya nėštumo metu, Jūsų kūdikiui gali būti didesnis infekcijos pavojus. Svarbu, kad prieš skiepijant kūdikį pasakytumėte savo kūdikio gydytojams ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams, kad Jūs nėštumo metu vartojote Kromeya (daugiau informacijos žr. skyriuje apie vakcinas).

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Kromeya gali nežymiai paveikti gebėjimą vairuoti, važiuoti dviračiu ar valdyti mechanizmus. Jausmas, kad sukasi kambarys, ir regos sutrikimai gali atsirasti pavartojus Kromeya.

Kromeya sudėtyje yra natrio

Šio vaisto sudėtyje yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg) 0,8 ml dozėje, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Kromeya

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kromeja švirksčiamas po oda. Pacientams, kuriems reikalinga mažesnė nei 40 mg dozė, reikia naudoti 40 mg Kromeja flakoną.

Rekomenduojamos Kromeja dozės kiekvienai patvirtintai indikacijai pateiktos toliau lentelėje.

| Reumatoidinis artritas, psoriazinis artritas, ankilozuojantis spondilitas arba ašinis spondiloartritas be radiologinių ankilozinio spondilito požymių | | |
|--|-------------------------------------|---|
| Amžius ar kūno masė | Kiek ir kaip dažnai vartoti? | Pastabos |
| Suaugusieji | 40 mg kas antrą savaitę | Reumatoidinio artrito atveju, vartodami Kromeja, toliau tęskite gydymą metotreksatu. Jeigu gydytojas nuspręs, kad metotreksato vartoti nereikia, Kromeja galima vartoti vieną. Jeigu sergate reumatoidiniu artritu ir kartu su Kromeja nevarvojate metotreksato, gydytojas gali nuspręsti skirti Kromeja 40 mg kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę. |

| Jaunatvinis idiopatinis poliartritas | | |
|--|-------------------------------------|-----------------|
| Amžius ar kūno masė | Kiek ir kaip dažnai vartoti? | Pastabos |
| Vyresni kaip 2 metų amžiaus vaikai, paaugliai ir suaugusieji, sveriantys 30 kg ir daugiau | 40 mg kas antrą savaitę | Nėra |
| Vyresni kaip 2 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys nuo 10 kg bet mažiau nei 30 kg | 20 mg kas antrą savaitę | Nėra |

| Su entezitu susijęs artritas | | |
|--|-------------------------------------|-----------------|
| Amžius ar kūno masė | Kiek ir kaip dažnai vartoti? | Pastabos |
| Vyresni kaip 6 metų amžiaus vaikai, paaugliai ir suaugusieji, sveriantys 30 kg ir daugiau | 40 mg kas antrą savaitę | Nėra |
| Vyresni kaip 6 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys nuo 15 kg bet mažiau nei 30 kg | 20 mg kas antrą savaitę | Nėra |

| Plokštelinė psoriazė | | |
|--|---|--|
| Amžius ar kūno masė | Kiek ir kaip dažnai vartoti? | Pastabos |
| Suaugusieji | Pradinė dozė 80 mg (dvi 40 mg injekcijos vieną dieną), vėliau skiriant po 40 mg kas antrą savaitę, pradedant praėjus savaitei laiko praėjus nuo pradinės dozės. Kromeja švirkskite tokį laikotarpį, kokį nurodė gydytojas. | Jeigu ši dozė nepakankamai veiksminga, gydytojas gali padidinti dozę iki 40 mg kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę. |
| 4–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys 30 kg arba daugiau | Pradinė dozė yra 40 mg, po savaitės skiriant po 40 mg. | Nėra |

| | | |
|--|---|------|
| | Po to įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę. | |
| 4–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys nuo 15 kg bet mažiau nei 30 kg | Pradinė dozė yra 20 mg, po savaitės skiriant po 20 mg. Po to įprastinė dozė yra 20 mg kas antrą savaitę. | Nėra |

| Krono liga | | |
|--|---|--|
| Amžius ar kūno masė | Kiek ir kaip dažnai vartoti? | Pastabos |
| Vaikai, vyresni nei 6 metų amžiaus, paaugliai ir suaugusieji, sveriantys ne mažiau nei 40 kg | Pradinė dozė yra 80 mg, po dviejų savaitių skiriama 40 mg. Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, Jūsų gydytojas gali paskirti pradinę dozę 160 mg (keturios 40 mg injekcijos per 1 parą arba 2 injekcijos per parą dvi paras iš eilės), po dviejų savaitių skiriama 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per 1 parą). Po to įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę. | Jeigu ši dozė nepakankamai veiksminga, gydytojas gali padidinti dozę iki 40 mg kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę. |
| 6–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys mažiau nei 40 kg | Pradinė dozė yra 40 mg, po dviejų savaitių skiriama 20 mg. Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, Jūsų gydytojas gali paskirti pradinę dozę 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per 1 parą), po dviejų savaitių skiriama 40 mg. Po to įprastinė dozė yra 20 mg kas antrą savaitę. | Jeigu ši dozė nepakankamai veiksminga, gydytojas gali padidinti dozę iki 20 mg kas savaitę. |

| Opinis kolitas | | |
|----------------------------|--|--|
| Amžius ar kūno masė | Kiek ir kaip dažnai vartoti? | Pastabos |
| Suaugusieji | Pradinė dozė yra 160 mg (vartojama kaip keturios 40 mg injekcijos per parą arba kaip dvi injekcijos per parą dvi paras iš eilės) po dviejų savaitių skiriama 80 mg dozę (vartojama kaip dvi 40 mg injekcijos per parą). Po to įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę. | Jeigu ši dozė nepakankamai veiksminga, gydytojas gali padidinti dozę iki 40 mg kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę. |

| Neinfekcinis uveitas | | |
|---|---|---|
| Amžius ar kūno masė | Kiek ir kaip dažnai vartoti? | Pastabos |
| Suaugusieji | Pradinė dozė 80 mg (dvi 40 mg injekcijos vieną dieną), vėliau skiriant po 40 mg kas antrą savaitę, pradedant praėjus savaitei laiko praėjus nuo pradinės dozės. Kromeya švirkškite tokį laikotarpį, kokį nurodė gydytojas. | Kortikosteroidai ar kiti vaistai, veikiantys imuninę sistemą gali būti tęsiami vartojant Kromeya. Kromeya taip pat galima vartoti. |
| Vyresni kaip 2 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys mažiau kaip 30 kg | 20 mg kas antra savaitę | Jūsų gydytojas gali skirti 40 mg pradinę dozę, kuri gali būti vartojama likus savaitei iki įprastinės dozės. Kromeya rekomenduojama vartoti kartu su metotreksatu. |
| Vyresni kaip 2 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys 30 kg ir daugiau | 40 mg kas antrą savaitę | Jūsų gydytojas gali skirti 80 mg pradinę dozę, kuri gali būti vartojama likus savaitei iki įprastinės dozės. Kromeya rekomenduojama vartoti kartu su metotreksatu. |

Vartojimo metodas ir būdas

Kromeya vartojamas leidžiant po oda (poodinė injekcija).

Išsamūs nurodymai, kaip sušvirkšti Kromeya, pateikiami 7 skyriuje „Vartojimo instrukcijos“.

Ką daryti pavartojus per didelę Kromeya dozę?

Jei atsitiktinai Kromeya švirkštėte dažniau, negu Jums nurodė gydytojas ar vaistininkas, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar vaistininką ir pasakykite, kad pavartojote per daug vaisto. Visada su savimi pasiimkite vaisto išorinę dėžutę, net jei ji tuščia.

Pamiršus pavartoti Kromeya

Jei pamiršote išvirkšti vaistą, kitą Kromeya dozę švirkškite iš karto prisiminę. Kitą dozę švirkškite tą dieną, kuri nustatyta pagal pradinį dozavimo režimą, neatsižvelgdami į tai, kad buvote pamiršę dozę.

Nustojus vartoti Kromeya

Jeigu nusprendėte nutraukti Kromeya vartojimą, aptarkite tai su savo gydytoju. Nutraukus gydymą gali vėl pasireikšti Jūsų simptomai.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Dauguma šių reiškinių yra nesunkūs ar vidutinio sunkumo. Tačiau kai kurie jų gali būti sunkūs ir juos reikia gydyti. Šalutinis poveikis gali atsirasti mažiausiai iki 4 mėnesių po paskutiniosios Kromeya injekcijos.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote kurį nors iš toliau išvardytų alerginių reakcijų ar širdies nepakankamumo požymių:

- sunkų išbėrimą, dilgėlinę,
- patinusį veidą, plaštakas, pėdas,
- pasunkėjusį kvėpavimą, rijimą,
- dusulį, pasireiškiantį fizinio aktyvumo metu arba gulantis, arba pėdų tinimą.

Kuo greičiau pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote kurį nors iš toliau išvardytų požymių:

- infekcijos požymių, pvz., karščiavimą, negalavimą, žaizdas, dantų problemas, deginimą šlapinantis, silpnumo ar nuovargio pojūtį, kosulį;
- nervų sistemos pažeidimo simptomų, tokių kaip dilgčiojimas, tirpimas, dvejinimasis akyse, rankų ar kojų silpnumas;
- odos vėžio požymių, tokių kaip gumbelis ar atvira žaizda, kuri neužgyja;
- kraujo ligų požymių ir simptomų, tokių kaip užsitęsęs karščiavimas, kraujosruvos, kraujavimas, blyškumas.

Toliau išvardyti šalutiniai poveikiai buvo pastebėti vartojant adalimumabą.

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- injekcijos vietos reakcijos (įskaitant skausmą, tinimą, paraudimą ar niežulį);
- kvėpavimo takų infekcijos (įskaitant peršalimą, slogą, sinusų uždegimą, pneumoniją);
- galvos skausmas;
- pilvo skausmas;
- pykinimas ir vėmimas;
- išbėrimas;
- raumenų skausmas.

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- sunkios infekcijos (įskaitant kraujo užkrėtimą ir gripą);
- žarnyno infekcijos (įskaitant gastroenteritą);
- odos infekcijos (įskaitant celiulitą ir juosinę pūslelinę);
- ausų infekcijos;
- burnos ertmės infekcijos (įskaitant dantų infekcijas ir burnos opas);
- lytinių takų infekcijos;
- šlapimo takų infekcijos;
- grybelinės infekcijos;
- sąnarių infekcijos;
- gerybiniai augliai;
- odos vėžys;
- alerginės reakcijos (įskaitant sezonines alergijas);
- dehidracija;
- nuotaikos svyravimai (įskaitant depresiją);
- nerimas;
- miego sutrikimas;
- jutimų sutrikimai, tokie kaip dilgčiojimas, diegimas ar tirpimas;
- migrena;
- nervinių šaknelių užspaudimas (įskaitant nugaros apatinės dalies skausmą ir kojų skausmą);
- regėjimo sutrikimai;
- akių uždegimas;
- akių vokų uždegimas ir akių tinimas;
- vertigo (galvos svaigimo ar sukimosi pojūtis);
- stipraus širdies plakimo jautimas;
- aukštas kraujo spaudimas;
- karščio pylimas;

- hematomos (kraujo sanakaupa ne kraujagyslėse su krešuliais);
- kosulys;
- astma;
- dusulys;
- kraujavimas iš virškinimo trakto;
- dispepsija (nevirškinimas, pilvo pūtimas, rėmuo);
- gastroezofaginio reflukso liga;
- sausumo sindromas (įskaitant akių ir burnos sausumą);
- niežulys;
- niežtintis išbėrimas;
- kraujosruvos;
- odos uždegimas (toks kaip egzema);
- kojų ir rankų nagų lūžinėjimas;
- padidėjęs prakaitavimas;
- plaukų slinkimas;
- psoriazė ar psoriazės paūmėjimas;
- raumenų spazmai;
- kraujas šlapime;
- inkstų problemos;
- krūtinės skausmas;
- edema (skysčių susikaupimas kūne, sukkeliantis patinimą);
- karščiavimas;
- trombocitų kiekio sumažėjimas, dėl ko padidėja kraujavimo ir kraujosruvų rizika;
- sutrikęs gijimas.

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- oportunistinės infekcijos (įskaitant tuberkuliozė ir kitas infekcijas, kai sumažėja atsparumas ligoms);
- neurologinės infekcijos (įskaitant virusinį meningitą);
- akių infekcijos;
- bakterinės infekcijos;
- divertikulitas (storosios žarnos uždegimas ir infekcija);
- vėžys, įskaitant vėžį, pažeidžiantį limfinę sistemą (limfoma) ir melanoma (odos vėžio rūšis);
- imuninės sistemos sutrikimai, kurie gali pažeisti plaučius, odą ir limfmazgius (dažniausiai pasireiškiantys kaip sarkoidozė);
- vaskulitas (kraujagyslių uždegimas);
- tremoras;
- neuropatija (nervų pažeidimas);
- insultas;
- dvejinimasis akyse;
- klausos netekimas, zvimbimas ausyse;
- nereguliaraus širdies plakimo jautimas (lyg būtų praleistas širdies tvinksnis, jautimas);
- širdies problemos, dėl kurių gali pasidaryti sunku kvėpuoti ar pradėti tinti kulkšnys;
- miokardo infarktas;
- didžiųjų kraujagyslių sienelių išsiplėtimas, venų uždegimas ir trombozė, kraujagyslių užsikimšimas;
- plaučių ligos, dėl kurių gali būti sunku kvėpuoti (įskaitant uždegimą);
- plaučių embolija (plaučių arterijos užsikimšimas);
- skystis pleuroje (nenormalus skysčių kaupimasis pleuroje);
- kasos uždegimas, dėl kurio gali atsirasti stiprūs nugaros ir pilvo skausmai;
- sunkumas ryjant;
- veido edema (tinimas);
- tulžies pūslės uždegimas, tulžies pūslės akmenligė;
- kepenų suriebėjimas (riebalų susikaupimas kepenų ląstelėse);

- naktinis prakaitavimas;
- randai;
- nenormalus raumenų silpnumas;
- sisteminė raudonoji vilkligė (įskaitant odos, širdies, plaučių, sąnarių ir kitų organų sistemų uždegimą);
- miego sutrikimai;
- impotencija;
- uždegimai.

Reti (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1000 žmonių):

- leukemija (vėžys, pažeidžiantis kraują ir kaulų čiulpus);
- sunki alerginė reakcija su šoku;
- išsėtinė sklerozė;
- nervų sutrikimai (tokie kaip nervų uždegimas ir Guillain-Barre sindromas, kuris sąlygoja raumenų silpnumą, nenormalius jutimus, dilgčiojimą rankose ir viršutinėje kūno dalyje);
- širdies sustojimas;
- plaučių fibrozė (plaučių audinio surandėjimas);
- žarnyno perforacija (skylė žarnos sienelėje);
- hepatitas (kepenų uždegimas);
- hepatito B reaktyvacija;
- autoimuninis hepatitas (savo organizmo imuninės sistemos sukeltas kepenų uždegimas);
- odos vaskulitas (odos kraujagyslių uždegimas);
- Stevens-Johnson sindromas (gyvybei pavojinga reakcija su į gripą panašiais simptomais ir išbėrimu pūslelėmis);
- veido edema (patinimas), susijęs su alergine reakcija;
- daugiaformė eritema (uždegiminis odos išbėrimas);
- į vilkligę panašus sindromas;
- angioneurozinė edema (vietinis odos patinimas);
- lichenoidinė odos reakcija (rausvai violetinis niežtintis odos išbėrimas).

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis):

- hepatospleninė T-ląstelių limfoma (retas kraujo vėžys, dažniausiai mirtina liga);
- Merkelio ląstelių karcinoma (odos vėžio rūšis);
- kepenų nepakankamumas;
- būklės, vadinamos dermatomiozitu, pablogėjimas (pasireiškia odos bėrimu kartu su raumenų silpnumu).

Kai kurie šalutiniai poveikiai, stebėti vartojant adalimumabą, gali būti besimptomiai ir gali būti nustatyti tik atlikus kraujo tyrimus. Įskaitant šiuos:

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- mažas baltųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje;
- mažas raudonųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje;
- lipidų kiekio kraujyje padidėjimas;
- padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas.

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- didelis baltųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje;
- mažas trombocitų kiekis kraujyje;
- padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje;
- nenormalus natrio kiekis kraujyje;
- mažas kalcio kiekis kraujyje;
- mažas fosfatų kiekis kraujyje;
- didelis gliukozės kiekis kraujyje;

- didelis laktatdehidrogenazės kiekis kraujyje;
- autoantikūnai randami kraujyje;
- mažas kalio kiekis kraujyje.

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- padidėjęs bilirubino kiekis (kepenų tyrimas iš kraujo).

Reti (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1000 žmonių):

- mažas baltųjų, raudonųjų kraujo kūnelių ir trombocitų kiekis kraujyje.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos nemokamu telefonu 8 800 73568 arba užpildyti interneto svetainėje www.vvkt.lt esančią formą ir pateikti ją Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos vienu iš šių būdų: raštu (adresu Žirmūnų g. 139A, LT-09120 Vilnius), nemokamu fakso numeriu 8 800 20131, el. paštu NepageidaujamaR@vvkt.lt, taip pat per Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos interneto svetainę (adresu <http://www.vvkt.lt>). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Kromeja

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės/dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštiklį laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Kitos galimos laikymo sąlygos:

Kai yra reikalinga (pvz., kai Jūs keliaujate), atskiras Kromeja užpildytas švirkštiklis gali būti laikomas kambario temperatūroje (iki 25 °C) daugiausia 14 dienų – užtikrinkite, kad jis būtų apsaugotas nuo šviesos.

Kai tik užpildytas švirkštiklis išimamas iš šaldytuvo ir laikomas kambario temperatūroje, **jis privalo būti sunaudotas per 14 dienų arba turi būti išmestas**, net ir tuo atveju, jei jis vėl buvo įdėtas į šaldytuvą.

Jūs turite užsirašyti datą, kada švirkštiklis pirmą kartą buvo išimtas iš šaldytuvo, bei datą, kada švirkštiklis turi būti išmestas.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite gydytojo ar vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Kromeja sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra adalimumabas. Kiekviename 0,8 ml tirpalo užpildytame švirkštiklyje yra 40 mg adalimumabo.

- Pagalbinės medžiagos yra natrio-divandenilio fosfatas dihidratas, dinatrio fosfatas dihidratas, manitolis, natrio chloridas, citrinų rūgštis monohidratas, natrio citratas, polisorbato 80, natrio hidroksidas ir injekcinis vanduo.

Kromeya išvaizda ir kiekis pakuotėje

Kromeya 40 mg injekcinis tirpalas (injekcija) užpildytame švirkštiklyje yra sterilus 0,8 ml skaidrus, bespalvis 40 mg adalimumabo tirpalas.

Kromeya užpildytame švirkštiklyje yra užpildytas švirkštas su Kromeya. Kiekvienoje pakuotėje yra 2 arba 6 užpildyti švirkštikliai ir 2 arba 6 alkoholiu suvilgyti tamponai.

Kromeya yra tiekiamas flakonuose, užpildytuose švirkštuose ir užpildytuose švirkštikliuose.

Registruotojas

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

Gamintojas

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
Austrija

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

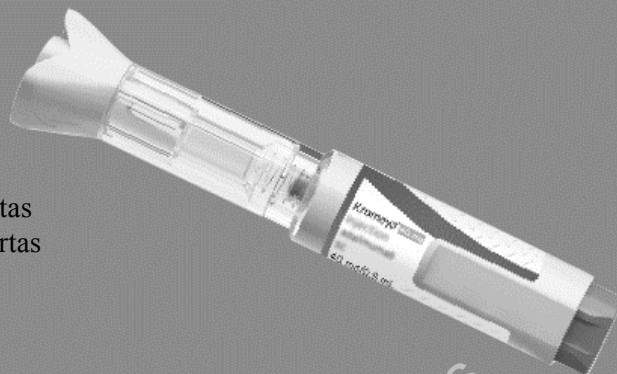
7. Vartojimo instrukcija

Prieš švirkdami Kromeya, įsitikinkite, kad perskaitėte, suprantate ir laikotės šių vartojimo instrukcijų. Jūsų sveikatos priežiūros specialistas pirmą kartą turėtų parodyti, kaip tinkamai paruošti ir švirkšti Kromeya, naudojant užpildytą švirkštiklį. Jei turite klausimų, kreipkitės į savo sveikatos priežiūros specialistą.

7. Vartojimo instrukcija

Kromeya[®]

Vienkartinio vartojimo užpildytas
švirkštiklis (adalimumabo), skirtas
injekcijoms po oda
40 mg



Pastaba: paveikslėliai naudojami tik iliustravimo tikslams

Atidžiai perskaitykite visas šias instrukcijas, prieš pradėdami naudoti Kromeya užpildytą švirkštiklį.

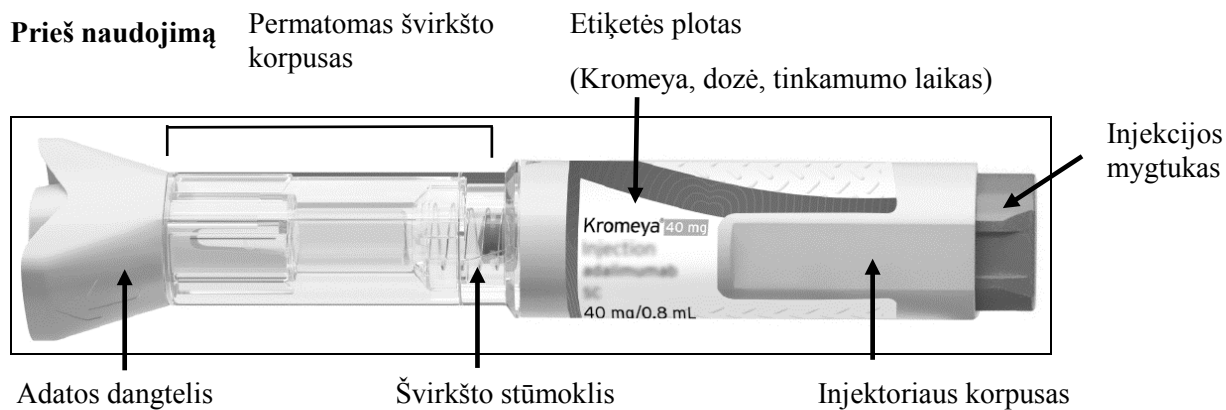
Svarbi informacija

- Kromeya užpildytą švirkštiklį naudokite tik jei sveikatos priežiūros specialistas Jus išmokė, kaip jį tinkamai naudoti.
- Kromeya užpildytas švirkštiklis tiekiamas paruoštas naudoti ir naudojamas vieną kartą visai adalimumabo dozei suleisti.
- Visada vaistą leiskite taip, kaip Jus išmokė sveikatos priežiūros specialistas.
- Jaunesniems kaip 12 metų vaikams patiems leisti vaistą draudžiama, jiems injekciją turi atlikti apmokytas suaugęs žmogus.
- Kromeya užpildytą švirkštiklį laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- **Negalima** kišti pirštą į apsaugos angą.
- **Negalima** naudoti Kromeya užpildyto švirkštiklio, jei jis buvo užšaldytas ar paliktas tiesioginėje saulės šviesoje.
- Jei kiltų klausimų ar abejonių, pasitarkite su savo sveikatos priežiūros specialistu.

Informacija apie laikymą

- Užpildytą švirkštiklį laikykite gamintojo dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Užpildytą švirkštiklį laikykite šaldytuve (2 °C – 8 °C temperatūroje).
- Jei reikia (pavyzdžiui, keliaujant), atskirą užpildytą švirkštiklį galima laikyti kambario temperatūroje iki 14 dienų.

Susipažinkite su Kromeya užpildytu švirkštikliu



Po naudojimo

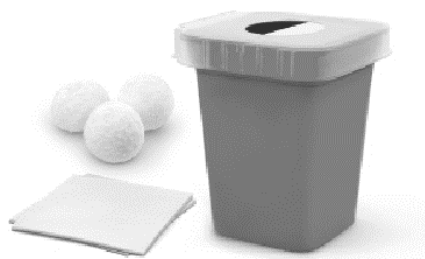


Kiekvienoje Kromeya užpildytų švirkštiklių dėžutėje yra du arba šeši švirkštikliai.

1.1 Paruoškite švarų plokščią paviršių, pavyzdžiui, stalą ar stalviršį, gerai apšviestoje aplinkoje.

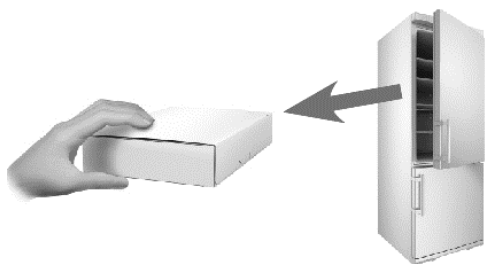
1.2 Jums taip pat reikia (A paveikslas):

- alkoholiu suvilgyto tampono (yra dėžutėje)
- vatos ar marlės ir
- aštrių atliekų talpyklės.



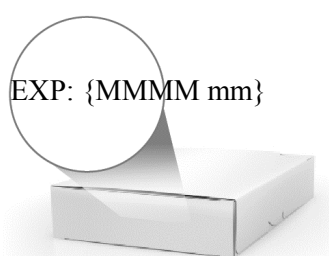
A paveikslas

1.3 Dėžutę išimkite iš šaldytuvo (B paveikslas).



B paveikslas

1.4 Dėžutės šone patikrinkite tinkamumo laiką (C paveikslas).

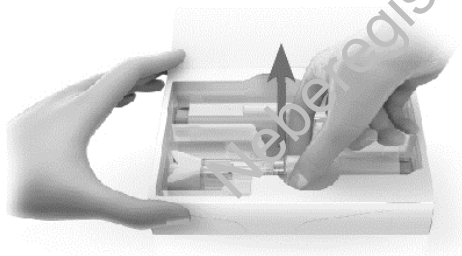


C paveikslas

Įspėjimas! Negalima naudoti, jei tinkamumo laikas pasibaigęs.

1.5 Užpildytą švirškstiklį išimkite iš gamintojos dėžutės:

- dviem pirštais suimkite etiketės vietoje
- keldami aukštyr ištraukite užpildytą švirškstiklį iš pakuotės (D paveikslas).

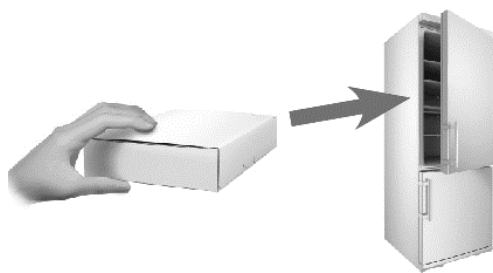


D paveikslas

Padėkite jį ant švaraus plokščio paviršiaus.

1.6 Gamintojo dėžutėje likusį (-ius) užpildytą (-us) švirškstiklį (-ius) įdėkite atgal į šaldytuvą (E paveikslas).

Kaip laikyti nenaudotą (-us) užpildytą (-us) švirškstiklį (-ius), žr. „Informacija apie laikymą“.



E paveikslas

1.7 Užpildytą švirkštiklį palikite kambario mažiausiai 30 minučių, kad vaistas sušiltų (F paveikslas).



F paveikslas

Šalto vaisto injekcija gali būti skausminga.

Įspėjimas! Negalima užpildyto švirkštiklio šildyti kitaip (pavyzdžiui, mikrobangų krosnelėje, karštame vandenyje ar tiesioginėje saulės šviesoje).

Įspėjimas! Negalima nuimti adatos dangtelio, kol nesate pasiruošę injekcijai.

2 žingsnis

Nusiplaukite rankas

2.1 Rankas nusiplaukite muilu ir vandeniu (G paveikslas) bei jas gerai nusausinkite.

Įspėjimas! Jei dėvite pirštines, rankas vis tiek reikia nusiplauti.



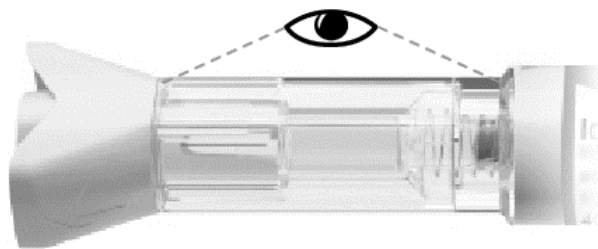
G paveikslas

3 žingsnis

Patikrinkite užpildytą švirkštinį

3.1 Patikrinkite permatomą švirkšto korpusą ir įsitinkinkite, kad:

- Skystis yra skaidrus, bespalvis ir jame nėra dalelių (H paveikslas)
- Stiklinis švirkštas nėra įtrūkęs ar pažeistas (H paveikslas)



Permatomas švirkšto korpusas

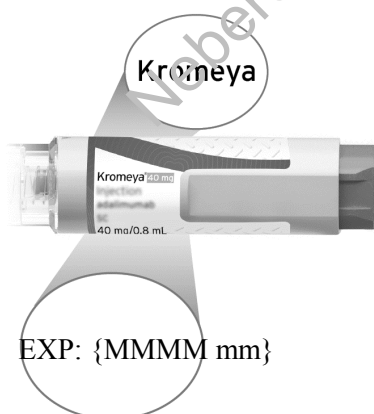
H paveikslas

Įspėjimas! Negalima naudoti užpildyto švirkštiklio, jei skystyje yra dalelių, jis yra drumstas, jo spalva pakitusi, jame yra gabalėlių arba yra bet kokių pažeidimo požymių.

Jei jų yra, švirkštinį išmeskite į aštrių atliekų talpyklę ir kreipkitės į savo sveikatos priežiūros specialistą ar vaistininką.

3.2 Patikrinkite etiketę, kad įsitikintumėte, jog:

- Ant užpildyto švirkštiklio užrašytas pavadinimas „Kromeja“ (I paveikslas).
- Ant užpildyto švirkštiklio nurodytas tinkamumo laikas nėra pasibaigęs (I paveikslas).



I paveikslas

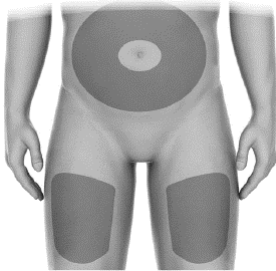
Įspėjimas! Negalima naudoti užpildyto švirkštiklio, jei etiketėje pavadinimas yra ne „Kromeja“ ir (arba) nurodytas tinkamumo laikas yra pasibaigęs.

Jei taip yra, užpildytą švirkštinį išmeskite į aštrių atliekų talpyklę ir kreipkitės į savo sveikatos priežiūros specialistą ar vaistininką.

| | |
|------------|------------------------------|
| 4 žingsnis | Pasirinkite injekcijos vietą |
|------------|------------------------------|

4.1 Pasirinkite injekcijos vietą (J paveikslas):

- Viršutinėje šlaunų dalyje
- Pilve (injekcijos vieta nuo bambos turi būti nutolusi ne mažiau kaip 5 centimetrus)



J paveikslas

4.2 Kiekvieną kartą pasirinkite skirtingą vietą (ne mažiau kaip 2,5 centimetro nuo paskutinės injekcijos vietos), kad sumažėtų paraudimas, dirginimas ar kitokie odos sutrikimai.

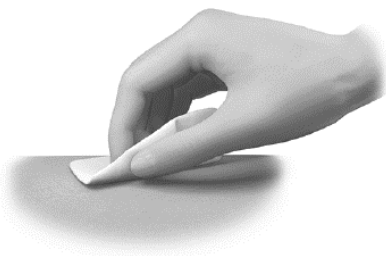
Įspėjimas! Negalima švirškinti vaisto į skaudamą (jautrią), paraudusią, sukietėjusią ar surandėjusią vietą, kraujosruvą, arba sritį, kur yra strijų.

Įspėjimas! Jeigu sergate žvyneline, **neleiskite** vaisto į bet kokią pažeidimo apimtą vietą ar paraudusią, sustorėjusią, iškilusią ar pleiskanotą vietą.

| | |
|------------|-----------------------------|
| 5 žingsnis | Nuvalykite injekcijos vietą |
|------------|-----------------------------|

5.1 Injekcijos vietos odą nušluostykite alkoholiu suvilgytu tamponu, kad ją nuvalytumėte (K paveikslas).

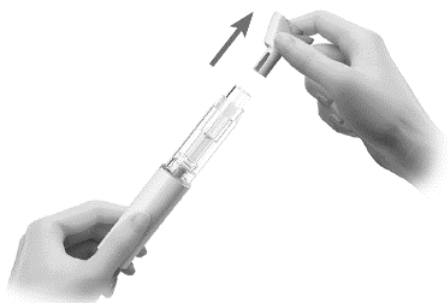
Įspėjimas! Negalima pūsti į nuvalytą injekcijos vietą ar ją liesti.



K paveikslas

6.1 Nuimkite adatos dangtelį

- Užpildytą švirkštiklį laikykite stačiai ir traukdami nuimkite adatos dangtelį (L paveikslas).



L paveikslas

Adatos gale galite matyti kelis lašus skysčio.

- Adatos dangtelį išmeskite.

Įspėjimas! Negalima sukuti dangtelio.

Įspėjimas! Negalima vėl uždėti dangtelio ant užpildyto švirkštiklio.

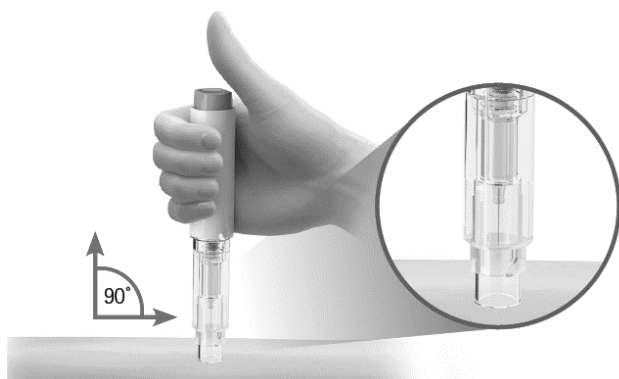
6.2 Užpildyto švirkštiklio padėtis

- Užpildytą švirkštiklį laikykite taip, kad matytumėte permatomą švirkšto korpusą.
- Nykštį laikykite virš geltono injekcijos mygtuko (jo neliesdami) (M paveikslas).



M paveikslas

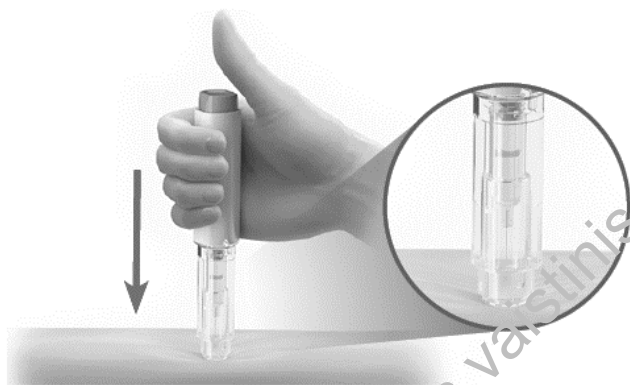
- Užpildytą švirkštiklį pridėkite prie odos 90° kampu (N paveikslas).



N paveikslas

Prieš injekciją

- Užpildytą švirkštinį tvirtai spauskite prie odos ir laikykite, kol apsauga visiškai nusispaus. Tai atrakins injekcijos mygtuką (O paveikslas).

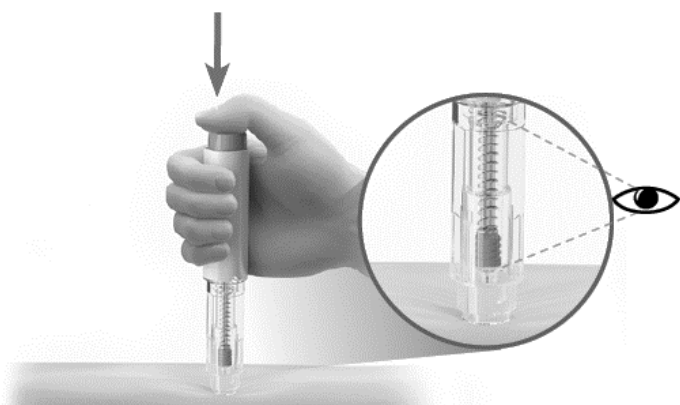


O paveikslas

Prieš injekciją

6.3 Injekcijos atlikimas

- Paspauskite injekcijos mygtuką (P paveikslas). Išgirsite garsų kliktelėjimą, kuris rodo, kad injekcija prasidėjo.
- Toliau **TVIRTAI** laikykite užpildytą švirkštinį.
- **STEBĖKITE** švirkšto stūmoklį, kad įsitikintumėte, jog jis nusistūmė iki pat dugno (P paveikslas).



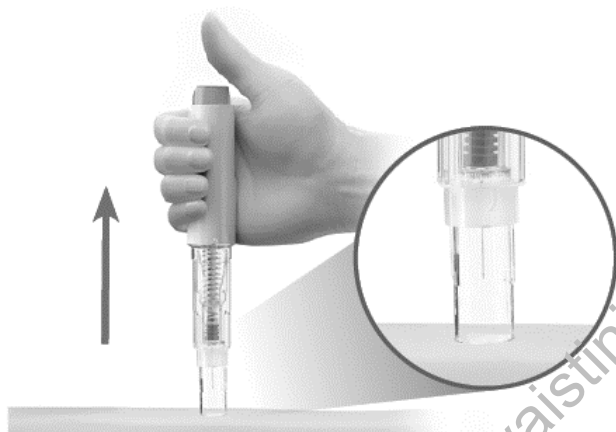
P paveikslas

Po injekcijos

Įspėjimas! Negalima pakelti užpildyto švirkštiklio nuo odos tol, kol stūmoklis nebus nustumtas iki pat dugno ir nebus suleistas visas skystis.

- Kai švirkšto stūmoklis nusistumia iki dugno ir nebejuda, palaikykite dar 5 sekundes.
- Užpildytą švirkštiklį pakelkite nuo odos (Q paveikslas).

Apsauga nuslys žemyn ir užsirakins reikiamoje vietoje, kad apsaugotų Jus nuo adatos (Q paveikslas).



Q paveikslas

Įspėjimas! Jei kiltų bet kokių problemų kreipkitės į savo sveikatos priežiūros specialistą arba vaistininką.

6.4 Jei ant odos atsiranda kraujas ar skysčio, injekcijos vietą švelniai prispauskite vata ar marle (R paveikslas).



R paveikslas

7 žingsnis

Išmeskite užpildytą švirkštilį

7.1 Panaudotą užpildytą švirkštilį išmeskite į aštrių atliekų talpyklę iš karto po injekcijos (S paveikslas).



S paveikslas

Įspėjimas! Aštrių atliekų talpyklę laikykite vaikams nepasiekiamoje vietoje.

Įspėjimas! Negalima užpildyto švirkščiklio išmesti su buitinėmis atliekomis.

Jei Jūs neturite aštrių atliekų talpyklės, galite naudoti buitinių atliekų talpyklę, jei ji:

- Pagaminta iš sunkaus plastiko,
- Gali būti uždaryta sandariu, dūriams atspariu dangteliu; tai neleis aštrioms priemonėms išlysti,
- Vertikali ir naudojimo metu stabili,
- Atspari skysčių pratekėjimui
- Tinkamai pažymėta įspėjant, kad talpyklėje yra pavojingų atliekų.

7.2 Kai aštrių atliekų talpyklė yra beveik pilna, Jūs turėsite vykdyti vietinių gairių reikalavimus, kad aštrių atliekų talpyklę tinkamai išmestumėte.

Negalima perdirbti panaudotos aštrių atliekų talpyklės.

8 žingsnis

Įrašykite duomenis apie injekciją

8.1 Kad būtų lengviau atsiminti kada ir kur reikia atlikti kitą injekciją, turite užsirašyti injekcijų datas ir vietas bei tuos užrašus saugoti (T paveikslas).



T paveikslas

Neberegiŝtruotas vaistinis preparatas

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Kromeya 40 mg/0,8 ml injekcinis tirpalas vaikams adalimumabas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Gydytojas Jums įteiks paciento priminimo kortelę, kurioje yra svarbios informacijos apie saugumo priemones. Apie tai reikia žinoti prieš pradėdamas gydytis Kromeya ir gydantis šiuo vaistu. Šią paciento priminimo kortelę turėkite su savimi gydymo metu ir 4 mėnesius po paskutinės Jūsų (arba Jūsų vaiko) Kromeya injekcijos.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Kromeya ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš pradėdamas Jūsų vaikui vartoti Kromeya
3. Kaip vartoti Kromeya
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Kromeya
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
7. Vartojimo instrukcija

1. Kas yra Kromeya ir kam jis vartojamas

Kromeya veiklioji medžiaga yra adalimumabas, kuris veikia organizmo imuninę (apsaugos) sistemą.

Kromeya skirtas toliau išvardytoms uždegiminėms ligoms gydyti:

- jaunatvinį idiopatinį poliartritą,
- su entezitu susijusį artritą,
- plokštelinę psoriazę vaikams,
- supūliavusių hidradenitą paaugliams,
- Krono ligą vaikams,
- uveitą vaikams.

Kromeya veiklioji medžiaga yra adalimumabas, žmogaus monokloninis antikūnas. Monokloniniai antikūnai – tai baltymai, kurie organizme jungiasi su specifiniais taikininiais

Adalimumabo taikinytis – baltymas, vadinamas naviko nekrozės faktoriumi (TNF α), dalyvaujantis imuninės (apsaugos) sistemos veikloje, ir jo padaugėja, kai sergama aukščiau išvardytomis uždegiminėmis ligomis. Prisijungdamas prie TNF α Kromeya mažina uždegiminį šių ligų procesą.

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas ir su entezitu susijęs artritas

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas ir su entezitu susijęs artritas yra uždegiminės sąnarių ligos, kurios paprastai pasireiškia vaikystėje.

Kromeya vartojamas jaunatvinio idiopatinio poliartrito ir su entezitu susijusio artrito gydymui. Jūsų vaikui galėjo būti skiriama kitų ligos eigą modifikuojančių vaistų, tokių kaip metotreksatas. Jei nebuvo tinkamo atsako į šiuos vaistus, jaunatvinio idiopatinio poliartrito ir su entezitu susijusio artrito gydymui Jūsų vaikui bus paskirtas Kromeya.

Plokštelinė psoriazė vaikams

Plokštelinė psoriazė yra uždegiminė odos liga, kurios metu ant odos atsiranda raudoni sluoksniuoti su plutele ir padengti sidabriniais žvynais plotai. Plokštelinė psoriazė gali pažeisti ir nagus, dėl to jie ima trupėti, sustorėja ir atstoja nuo nago guolio, o tai gali būti skausminga. Manoma, kad psoriazė sukelia imuninės sistemos sutrikimas, dėl kurio padidėja odos ląstelių gamyba.

Kromeya skiriamas gydyti sunkią plokštelinę psoriazė vaikams ir paaugliams nuo 4 iki 17 metų amžiaus, kuriems vietinis gydymas ir fototerapija buvo neveiksmingi ar kuriems šie gydymo metodai netinka.

Krono liga vaikams

Krono liga yra uždegiminė virškinimo trakto liga.

Kromeya vartojamas vaikų nuo 6 metų iki 17 metų amžiaus Krono ligos gydymui. Pirmiausia Jūsų vaikui skirs kitus vaistus. Jei tie vaistai nesukels pakankamo atsako, Krono ligos požymiams ir simptomams palengvinti Jūsų vaikui paskirs Kromeya.

Uveitas vaikams

Neinfekcinis uveitas yra uždegiminė liga, paveikianti tam tikras akies dalis. Šis uždegimas sukelia regėjimo pablogėjimą ir/ar drumsčių (juodų taškelių ar plonų linijų, judančių regėjimo lauke) atsiradimą. Kromeya veikia mažindamas šį uždegimą.

Kromeya vartojamas vyresniems kaip 2 metų vaikams, sergantiems lėtiniu neinfekciniu uveitu, su uždegimu, paveikiančiu priekinę akies dalį, gydyti.

2. Kas žinotina prieš pradėdami Jūsų vaikui vartoti Kromeya

Kromeya vartoti negalima:

- jeigu Jūsų vaikui yra alergija adalimumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriaus).
- jeigu Jūsų vaikui yra sunki infekcija, įskaitant tuberkuliozę, sepsį (kraujo infekciją) ar kitas oportunistines infekcijas (neįprastas infekcijas, susijusias su susilpnėjusia imunine sistema). Svarbu pasakyti gydytojui, jei Jūsų vaikui yra infekcijos simptomų, pvz. karščiavimas, žaizdos, nuovargis, dantų problemos (žr. „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).
- jeigu Jūsų vaikui yra vidutinis ar sunkus širdies nepakankamumas. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu Jūsų vaikui buvo arba yra sunki širdies liga (žr. „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su vaiko gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Kromeya.

Alerginės reakcijos

- Jeigu Jūsų vaikui yra alerginių reakcijų, pvz., spaudimas krūtinėje, švokštimas, svaigimas, tinimas ar išbėrimas – daugiau Kromeya nešvirkškite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją, nes retais

atvejais šios reakcijos gali būti pavojingos gyvybei.

Infekcijos

- Jeigu Jūsų vaikui yra infekcija, taip pat ilgalaikė ar lokalizuota (pvz., kojos opa) – prieš pradėdami vartoti Kromeja, pasitarkite su gydytoju. Jeigu kuo nors abejojate, kreipkitės į gydytoją.
- Vartojant Kromeja, Jūsų vaikas gali daug greičiau įgyti infekciją. Ši rizika gali padidėti, jeigu ji/jos plaučių funkcija yra sutrikusi. Tai gali būti sunkios infekcijos, tokios kaip tuberkuliozė, virusinės, grybelinės, parazitinės ir bakterinės kilmės infekcijos, kitos oportunistinės infekcijos ir sepsis (kraujo infekcija), kurios retais atvejais gali būti pavojingos gyvybei. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu Jūsų vaikui atsirado tokių simptomų, kaip karščiavimas, žaizdos, nuovargis ar dantų problemos. Gydytojas gali rekomenduoti laikinai nutraukti Kromeja vartojimą.

Tuberkuliozė (TB)

- Buvo pranešta apie tuberkuliozės atvejus vartojant adalimumabą, todėl gydytojas, prieš paskirdamas Kromeja, ištirs Jūsų vaiką dėl tuberkuliozės. Tai apims išsamų medicininį įvertinimą, taip pat ir Jūsų vaiko medicininę anamnezę, įskaitant atitinkamų patikros tyrimų (pvz., rentgenologinio krūtinės ląstos ištyrimo ir tuberkulino testo) paskyrimą. Apie šių tyrimų atlikimą ir rezultatus turi būti pažymėta Jūsų vaiko paciento priminimo kortelėje. Labai svarbu pasakyti gydytojui, jeigu Jūsų vaikas sirgo tuberkulioze ar artimai bendravo su sergančiuoju tuberkulioze. Gydomo metu gali atsirasti tuberkuliozė, net jei Jūsų vaikas gavo prevencinį gydymą dėl tuberkuliozės. Jeigu Jūsų vaikui tuberkuliozės (nuolatinis kosulys, mažėjantis kūno svoris, apatija, nedidelis karščiavimas) ar bet kokios kitos infekcijos simptomų atsiranda gydantis arba po gydymo, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Su kelionėmis susijusios infekcijos/pasikartojančios infekcijos

- Pasitarkite su gydytoju, jei Jūsų vaikas gyvena ar keliaujat į regionus, kur grybelinės infekcijos, tokios kaip histoplazmozė, kokcidioidomikozė ar blastomikozė yra dažnos.
- Pasakykite gydytojui, jeigu Jūsų vaikui buvo pasikartojanti infekcija ar būklės, didinančios infekcijų riziką.

Hepatito B virusas

- Pasakykite gydytojui, jei Jūsų vaikas yra hepatito B viruso (HBV) nešiotojas, jei jis/ji serga aktyvia HBV forma ar jeigu manote, kad jam/jai yra rizika užsikrėsti HBV. Jūsų vaiko gydytojas patikrins Jūsų vaiką dėl HBV. Adalimumabo vartojimas gali sukelti HBV pakartotinį suaktyvėjimą asmenims, kurie yra šio viruso nešiotojai. Kai kuriais retai pasitaikančiais atvejais, ypač tuomet, kai Jūsų vaikas vartoja kitus vaistus, slopinančius imuninę sistemą, HBV pakartotinis suaktyvėjimas gali būti pavojingas gyvybei.

Infekcijos simptomai

- Jeigu Jūsų vaikui atsiranda infekcijų požymių, tokių kaip karščiavimas, žaizdos, nuovargio jausmas ar dantų problemos, yra svarbu pasakyti gydytojui.

Operacijos ar odontologinės procedūros

- Jeigu Jūsų vaiką planuojam operuoti ar gydyti dantis, prašome įspėti gydytoją, kad jis/ji vartoja Kromeja. Gydytojas gali rekomenduoti laikinai nutraukti Kromeja vartojimą.

Demielinizuojančios ligos

- Jeigu Jūsų vaikas serga ar jam išsivysto demielinizuojanti liga (liga, kuri pažeidžia nervus dengiančius dangalus, pvz., išsėtinė sklerozė), gydytojas nuspręs, ar jam/jai skirti ir ar tęsti gydymą Kromeya. Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jei Jūsų vaikui pasireiškia tokie simptomai, kaip regėjimo pokyčiai, rankų ir kojų silpnumas ar sustingimas, ar dilgčiojimas bet kurioje kūno vietoje.

Vakcinos

- Kai kuriose vakcinose yra gyvų, bet susilpnintų ligas sukeliančių bakterijų ar virusų formų, todėl jų negalima skirti gydant Kromeya, nes tai sukelia infekcijas. Prieš skiepijant Jūsų vaiką bet kuria vakcina, pasitarkite su gydytoju. Jei yra galimybė, vaikus rekomenduojama paskiepyti visais skiepais pagal galiojančią skiepų kalendorių prieš pradėdant gydytis Kromeya. Jei Jūs vartojote Kromeya nėštumo metu, Jūsų kūdikiui bus didesnis infekcijos pavojus maždaug penkis mėnesius nuo paskutinės dozės, kurią gavote nėštumo metu. Svarbu, kad pasakytumėte savo kūdikio gydytojams ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams, kad Jūs vartojote Kromeya nėštumo metu, kad jie galėtų nuspręsti, kada skiepyti Jūsų kūdikį.

Širdies nepakankamumas

- Svarbu pasakyti gydytojui, jei Jūsų vaikas sirgo ar serga sunkia širdies liga. Jeigu Jūsų vaikui yra nesunkus širdies nepakankamumas ir jis/ji gydotas Kromeya, gydytojas atidžiai stebės Jūsų vaiko širdies būklę. Jeigu Jūsų vaikui naujai išsivystė ar paūmėjo esamas širdies nepakankamumo simptomai (pvz., dusulys ar pėdų tinimas), nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Gydytojas nuspręs ar toliau gydyti Jūsų vaiką Kromeya.

Karščiavimas, mėlynės, kraujavimas arba blyškumas

- Kai kuriems pacientams organizme gaminasi nepakankamai kraujo ląstelių, kurios padeda organizmui kovoti su infekcijomis arba padeda stabdyti kraujavimą. Jei Jūsų vaikui atsirado karščiavimas, kuris lengvai nepraeina, mėlynės ar jei per greitai prasideda kraujavimas, ar jeigu Jūsų vaikas atrodo labai išblyškęs, nedelsiant susisieki su gydytoju. Gali būti, kad gydytojas nuspręs nutraukti gydymą.

Vėžys

- Labai retais atvejais yra buvę tam tikrų vėžio rūšių vaikams ir suaugusiems pacientams, vartojantiems adalimumabą ar kitus TNF blokuojančius vaistus. Žmonėms, sergantiems sunkesne reumatoidinio artrito forma ilgesnį laiką, gali būti didesnė nei vidutinė rizika susirgti limfoma ir leukemija (vėžys, kuris pažeidžia kraujo ląsteles ir kaulų čiulpus). Jeigu Jūsų vaikas gydomas Kromeya, jam/jai gali padidėti rizika susirgti limfoma, leukemija ar kitu vėžiu. Retais atvejais, adalimumabą vartojantiems pacientams pasireiškė specifiskas ir sunkus limfomos tipas. Kai kurie iš šių pacientų taip pat buvo gydomi azatioprinu ar 6-merkaptopurinu. Pasakykite savo gydytojui, jei kartu su Kromeya Jūsų vaikas vartoja azatiopriną ar 6-merkaptopuriną.
- Be to, buvo stebimi nemelanominio odos vėžio atvejai pacientams, vartojantiems Kromeya. Jei gydymo metu arba po gydymo atsirastų naujų odos pažeidimų arba jei esami pažeidimai pasikeistų, pasakykite gydytojui.
- Kitokie nelimfominiai vėžiniai susirgimai pasitaikė pacientams, kurie sirgo tam tikra plaučių liga, vadinama lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL), ir buvo gydomi kitu TNF blokuojančiu vaistu. Jei Jūsų vaikas serga LOPL arba jei daug rūko, turėtumėte aptarti su gydytoju, ar gydymas TNF blokuojančiais vaistais Jūsų vaikui tinka.
- Retais atvejais gydymas Kromeya gali sukelti į vilkligę panašų sindromą. Susisieki su savo gydytoju, jei pasireikštų nepraeinantis nepaaiškinamas išbėrimas, karščiavimas, sąnarių skausmas ar nuovargis.

Kiti vaistai ir Kromeja

Jeigu Jūsų vaikas vartoja ar neseniai vartojo kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite savo vaiko gydytojui arba vaistininkui.

Kromeja galima vartoti kartu su metotreksatu ar tam tikrais ligą modifikuojančiais vaistais nuo reumato (sulfasalazinu, hidrokсихlorokvinu, leflunomidu ir injekciniais aukso preparatais), kortikosteroidais arba skausmą malšinančiais vaistais, įskaitant nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU).

Kromeja negalima vartoti su vaistais, kuriuose yra veikliosios medžiagos anakinros ar abatacepto, nes padidėja sunkios infekcijos rizika. Adalimumabo, taip pat ir kitų TNF antagonistų ir anakinros arba abatacepto derinys nerekomenduojamas dėl galimos didesnės infekcijų rizikos, įskaitant sunkias infekcijas ir kitas galimas farmakologines sąveikas. Jei kiltų klausimų, kreipkitės į gydytoją.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu manote, kad Jūsų dukra galbūt yra nėščia arba planuoja pastoti, tai prieš joms vartojant šį vaistą, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jūsų dukrai rekomenduojama vengti pastoti ir vartoti tinkamą kontracepciją naudojant Kromeja ir mažiausiai 5 mėnesius po paskutinės Kromeja injekcijos. Jei Jūsų dukra pastojo, kreipkitės į gydytoją.

Nėštumo metu Kromeja vartoti galima, tik jei yra būtina.

Remiantis nėščių moterų tyrimu, lyginant nėštumo metu vartojusias adalimumabą moteris ir tas, kurios sirgo tokia pat liga ir adalimumabo nevartojo, didesnės apsigimimų rizikos nepastebėta.

Kromeja galima vartoti žindymo laikotarpiu.

Jeigu Jūsų dukra vartojo Kromeja nėštumo metu, jos kūdikiui gali būti didesnis infekcijos pavojus. Svarbu, kad prieš skiepijant kūdikį pasakytumėte kūdikio gydytojams ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams, kad ji nėštumo metu vartojo Kromeja (daugiau informacijos žr. skyriuje apie vakcinas).

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Kromeja gali nežymiai paveikti gebėjimą vairuoti, važiuoti dviračiu ar valdyti mechanizmus. Jausmas, kad sukasi kambarys, ir regos sutrikimai gali atsirasti pavartojus Kromeja.

Kromeja sudėtyje yra natrio

Šio vaisto sudėtyje yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg) 0,8 ml dozėje, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Kromeja

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė Jūsų vaiko gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į savo vaiko gydytoją arba vaistininką. Gydytojas gali paskirti kito stiprumo Kromeja, jei Jūsų vaikui reikia kitokios dozės.

Kromeja švirkščiamas po oda. Taip pat galima naudoti 40 mg užpildytą švirkštą ir 40 mg užpildytą švirkštiklį.

Rekomenduojamos Kromeja dozės kiekvienai patvirtintai indikacijai pateiktos toliau lentelėje.

| Jaunatvinis idiopatinis poliartritas | | |
|--|-------------------------------------|-----------------|
| Amžius ar kūno masė | Kiek ir kaip dažnai vartoti? | Pastabos |
| Vyresni kaip 2 metų amžiaus vaikai, paaugliai ir suaugusieji, sveriantys 30 kg ir daugiau | 40 mg kas antrą savaitę | Nėra |
| Vyresni kaip 2 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys nuo 10 kg bet mažiau nei 30 kg | 20 mg kas antrą savaitę | Nėra |

| Su entezitu susijęs artritas | | |
|--|-------------------------------------|-----------------|
| Amžius ar kūno masė | Kiek ir kaip dažnai vartoti? | Pastabos |
| Vyresni kaip 6 metų amžiaus vaikai, paaugliai ir suaugusieji, sveriantys 30 kg ir daugiau | 40 mg kas antrą savaitę | Nėra |
| Vyresni kaip 6 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys nuo 15 kg bet mažiau nei 30 kg | 20 mg kas antrą savaitę | Nėra |

| Plokštelinė psoriazė vaikams | | |
|--|---|-----------------|
| Amžius ar kūno masė | Kiek ir kaip dažnai vartoti? | Pastabos |
| 4–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys 30 kg arba daugiau | Pradinė dozė yra 40 mg, po savaitės skiriant po 40 mg. Po to įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę. | Nėra |
| 4–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys nuo 15 kg bet mažiau nei 30 kg | Pradinė dozė yra 20 mg, po savaitės skiriant po 20 mg. Po to įprastinė dozė yra 20 mg kas antrą savaitę. | Nėra |

| Krono liga vaikams | | |
|--|---|--|
| Amžius ar kūno masė | Kiek ir kaip dažnai vartoti? | Pastabos |
| Vaikai, vyresni nei 6 metų amžiaus, paaugliai ir suaugusieji, sveriantys ne mažiau nei 40 kg | Pradinė dozė yra 80 mg, po dviejų savaitių skiriama 40 mg. Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, Jūsų gydytojas gali paskirti pradinę dozę 160 mg (keturios 40 mg injekcijos per 1 parą arba 2 injekcijos per parą dvi paras iš eilės), po dviejų savaitių skiriama 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per 1 parą). Po to įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę. | Jeigu ši dozė nepakankamai veiksminga, gydytojas gali padidinti dozę iki 40 mg kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę. |

| | | |
|--|--|---|
| 6–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys mažiau nei 40 kg | Pradinė dozė yra 40 mg, po dviejų savaitių skiriama 20 mg. Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, Jūsų gydytojas gali paskirti pradinę dozę 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per 1 parą), po dviejų savaitių skiriama 40 mg Po to įprastinė dozė yra 20 mg kas antrą savaitę. | Jeigu ši dozė nepakankamai veiksminga, gydytojas gali padidinti dozę iki 20 mg kas savaitę. |
|--|--|---|

| Vaikų uveitas | | |
|---|-------------------------------------|---|
| Amžius ar kūno masė | Kiek ir kaip dažnai vartoti? | Pastabos |
| Vyresni kaip 2 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys mažiau kaip 30 kg | 20 mg kas antrą savaitę | Jūsų gydytojas gali skirti 40 mg pradinę dozę, kuri gali būti vartojama likus savaitei iki įprastinės dozės. Kromeya rekomenduojama vartoti kartu su metotreksatu. |
| Vyresni kaip 2 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys 30 kg ir daugiau | 40 mg kas antrą savaitę | Jūsų gydytojas gali skirti 80 mg pradinę dozę, kuri gali būti vartojama likus savaitei iki įprastinės dozės. Kromeya rekomenduojama vartoti kartu su metotreksatu. |

Vartojimo metodas ir būdas

Kromeya vartojamas leidžiant po oda (poodinė injekcija).

Išsamūs nurodymai, kaip sušvirkšti Kromeya, pateikiami 7 skyriuje „Vartojimo instrukcijos“.

Ką daryti pavartojus per didelę Kromeya dozę?

Jei atsitiktinai Kromeya švirkštėte didesnę dozę arba dažniau, negu Jums nurodė Jūsų vaiko gydytojas ar vaistininkas, kreipkitės į savo vaiko gydytoją ar vaistininką ir pasakykite, kad Jūsų vaikas pavartojo per daug vaisto. Visada su savimi pasiimkite vaisto išorinę dėžutę, net jei ji tuščia.

Ką daryti pavartojus per mažą Kromeya dozę?

Jeigu atsitiktinai Jeigu atsitiktinai sušvirkštėte per mažą Kromeya dozę arba pamiršote įšvirkšti vaistą, kreipkitės į savo vaiko gydytoją ar vaistininką ir pasakykite, kad Jūsų vaikas pavartojo per mažai vaisto. Visada su savimi pasiimkite vaisto išorinę dėžutę, net jei ji tuščia.

Pamiršus pavartoti Kromeya

Jei pamiršote savo vaikui įšvirkšti vaistą, kitą Kromeya dozę švirkškite iš karto prisiminę. Kitą dozę švirkškite tą dieną, kuri nustatyta pagal pradinį dozavimo režimą, neatsižvelgdami į tai, kad buvote pamiršę dozę.

Nustojus vartoti Kromeya

Jeigu nusprendėte nutraukti Kromeya vartojimą, aptarkite tai su savo vaiko gydytoju. Nutraukus gydymą, gali vėl pasireikšti Jūsų vaiko simptomai.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Dauguma šių reiškinių yra nesunkūs ar vidutinio sunkumo. Tačiau kai kurie jų gali būti sunkūs ir juos reikia gydyti. Šalutinis poveikis gali atsirasti mažiausiai iki 4 mėnesių po paskutiniosios Kromeja injekcijos.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote kurį nors iš toliau išvardytų alerginių reakcijų ar širdies nepakankamumo požymių:

- sunkų išbėrimą, dilgėlinę,
- patinusį veidą, plaštakas, pėdas,
- pasunkėjusį kvėpavimą, rijimą,
- dusulį, pasireiškiantį fizinio aktyvumo metu arba gulantis, arba pėdų tinimą.

Kuo greičiau pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote kurį nors iš toliau išvardytų požymių:

- infekcijos požymių, pvz., karščiavimą, negalavimą, žaizdas, dantų problemas, deginimą šlapinantis, silpnumo ar nuovargio pojūtį, kosulį;
- nervų sistemos pažeidimo simptomų, tokių kaip dilgčiojimas, tirpimas, dvejinimasis akyse, rankų ar kojų silpnumas;
- odos vėžio požymių, tokių kaip gumbelis ar atvira žaizda, kuri neužgyja;
- kraujo ligų požymių ir simptomų, tokių kaip užsitęsęs karščiavimas, kraujosruvos, kraujavimas, blyškumas.

Toliau išvardyti šalutiniai poveikiai buvo pastebėti vartojant adalimumabą.

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- injekcijos vietos reakcijos (įskaitant skausmą, tinimą, paraudimą ar niežulį);
- kvėpavimo takų infekcijos (įskaitant peršalimą, slogą, sinusų uždegimą, pneumoniją);
- galvos skausmas;
- pilvo skausmas;
- pykinimas ir vėmimas;
- išbėrimas;
- raumenų skausmas.

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- sunkios infekcijos (įskaitant kraujo užkrėtimą ir gripą);
- žarnyno infekcijos (įskaitant gastroenteritą);
- odos infekcijos (įskaitant celiulitą ir juostinę pūslelinę);
- ausų infekcijos;
- burnos ertmės infekcijos (įskaitant dantų infekcijas ir burnos opas);
- lytinių takų infekcijos;
- šlapimo takų infekcijos;
- grybelinės infekcijos;
- sąnarių infekcijos;
- gerybiniai augliai;
- odos vėžys;
- alerginės reakcijos (įskaitant sezonines alergijas);
- dehidracija;
- nuotaikos svyravimai (įskaitant depresiją);
- nerimas;
- miego sutrikimas;
- jutimų sutrikimai, tokie kaip dilgčiojimas, diegimas ar tirpimas;

- migrena;
- nervinių šaknelių užspaudimas (įskaitant nugaros apatinės dalies skausmą ir kojų skausmą);
- regėjimo sutrikimai;
- akių uždegimas;
- akių vokų uždegimas ir akių tinimas;
- vertigo (galvos svaigimo ar sukimosi pojūtis);
- stipraus širdies plakimo jautimas;
- aukštas kraujo spaudimas;
- karščio pylimas;
- hematomos (kraujo sanakaupa ne kraujagyslėse su krešuliais);
- kosulys;
- astma;
- dusulys;
- kraujavimas iš virškinimo trakto;
- dispepsija (nevirškinimas, pilvo pūtimas, rėmuo);
- gastroezofaginio reflukso liga;
- sausumo sindromas (įskaitant akių ir burnos sausumą);
- niežulys;
- niežtintis išbėrimas;
- kraujosruvos;
- odos uždegimas (toks kaip egzema);
- kojų ir rankų nagų lūžinėjimas;
- padidėjęs prakaitavimas;
- plaukų slinkimas;
- psoriazė ar psoriazės paūmėjimas;
- raumenų spazmai;
- kraujas šlapime;
- inkstų problemos;
- krūtinės skausmas;
- edema (skysčių susikaupimas kūne, sukeliantis patinimą);
- karščiavimas;
- trombocitų kiekio sumažėjimas, dėl ko padidėja kraujavimo ir kraujosruvų rizika;
- sutrikęs gijimas.

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- oportunistinės infekcijos (įskaitant tuberkuliozę ir kitas infekcijas, kai sumažėja atsparumas ligoms);
- neurologinės infekcijos (įskaitant virusinį meningitą);
- akių infekcijos;
- bakterinės infekcijos;
- divertikulitas (storosios žarnos uždegimas ir infekcija);
- vėžys, įskaitant vėžį, pažeidžiantį limfinę sistemą (limfoma) ir melanoma (odos vėžio rūšis);
- imuninės sistemos sutrikimai, kurie gali pažeisti plaučius, odą ir limfmazgius (dažniausiai pasireiškiantys kaip sarkoidozė);
- vaskulitas (kraujagyslių uždegimas);
- tremoras;
- neuropatija (nervų pažeidimas);
- insultas;
- dvejinimasis akyse;
- klausos netekimas, zvimbimas ausyse;
- nereguliaraus širdies plakimo jautimas (lyg būtų praleistas širdies tvinksnis, jautimas);
- širdies problemos, dėl kurių gali pasidaryti sunku kvėpuoti ar pradėti tinti kulkšnys;
- miokardo infarktas;
- didžiųjų kraujagyslių sienelių išsiplėtimas, venų uždegimas ir trombozė, kraujagyslių

užsikimšimas;

- plaučių ligos, dėl kurių gali būti sunku kvėpuoti (įskaitant uždegimą);
- plaučių embolija (plaučių arterijos užsikimšimas);
- skystis pleuroje (nenormalus skysčių kaupimasis pleuroje);
- kasos uždegimas, dėl kurio gali atsirasti stiprūs nugaros ir pilvo skausmai;
- sunkumas ryjant;
- veido edema (tinimas);
- tulžies pūslės uždegimas, tulžies pūslės akmenligė;
- kepenų suriebėjimas (riebalų susikaupimas kepenų ląstelėse);
- naktinis prakaitavimas;
- randai;
- nenormalus raumenų silpnumas;
- sisteminė raudonoji vilkligė (įskaitant odos, širdies, plaučių, sąnarių ir kitų organų sistemų uždegimą);
- miego sutrikimai;
- impotencija;
- uždegimai.

Reti (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1000 žmonių):

- leukemija (vėžys, pažeidžiantis kraują ir kaulų čiulpus);
- sunki alerginė reakcija su šoku;
- išsėtinė sklerozė;
- nervų sutrikimai (tokie kaip nervų uždegimas ir Guillain-Barre sindromas, kuris sąlygoja raumenų silpnumą, nenormalius jutimus, dilgčiojimą rankose ir viršutinėje kūno dalyje);
- širdies sustojimas;
- plaučių fibrozė (plaučių audinio surandėjimas);
- žarnyno perforacija (skylė žarnos sienelėje);
- hepatitas (kepenų uždegimas);
- hepatito B reaktyvacija;
- autoimuninis hepatitas (savo organizmo imuninės sistemos sukeltas kepenų uždegimas);
- odos vaskulitas (odos kraujagyslių uždegimas);
- Stevens-Johnson sindromas (gyvybei pavojinga reakcija su į gripą panašiais simptomais ir išbėrimu pūslėmis);
- veido edema (patinimas), susijęs su alergine reakcija;
- daugiaformė eritema (uždegiminis odos išbėrimas);
- į vilkligę panašus sindromas;
- angioneurozinė edema (vietinis odos patinimas);
- lichenoidinė odos reakcija (rausvai violetinis, niežtintis odos išbėrimas).

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis):

- hepatospleninė T-ląstelių limfoma (retas kraujo vėžys, dažniausiai mirtina liga);
- Merkelio ląstelių karcinoma (odos vėžio rūšis);
- kepenų nepakankamumas;
- būklės, vadinamos dermatomiozitu, pablogėjimas (pasireiškia odos išbėrimu kartu su raumenų silpnumu).

Kai kurie šalutiniai poveikiai, stebėti vartojant adalimumabą, gali būti besimptomiai ir gali būti nustatyti tik atlikus kraujo tyrimus. Įskaitant šiuos:

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- mažas baltųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje;
- mažas raudonųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje;
- lipidų kiekio kraujyje padidėjimas;
- padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas.

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- didelis baltųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje;
- mažas trombocitų kiekis kraujyje;
- padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje;
- nenormalus natrio kiekis kraujyje;
- mažas kalcio kiekis kraujyje;
- mažas fosfatų kiekis kraujyje;
- didelis gliukozės kiekis kraujyje;
- didelis laktatdehidrogenazės kiekis kraujyje;
- autoantikūnai randami kraujyje;
- mažas kalio kiekis kraujyje.

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- padidėjęs bilirubino kiekis (kepenų tyrimas iš kraujo).

Reti (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1000 žmonių):

- mažas baltųjų, raudonųjų kraujo kūnelių ir trombocitų kiekis kraujyje.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos nemokamu telefonu 8 800 73568 arba užpildyti interneto svetainėje www.vvkt.lt esančią formą ir pateikti ją Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos vienu iš šių būdų: raštu (adresu Žirmūnų g. 139A, LT-09120 Vilnius), nemokamu fakso numeriu 8 800 20131, el. paštu NepageidaujamaR@vvkt.lt, taip pat per Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos interneto svetainę (adresu <http://www.vvkt.lt>). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Kromeya

Šį vaistą laikykite vaikams nepasiekiamoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės/dėžutės po „EAT“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Kitos galimos laikymo sąlygos:

Kai yra reikalinga (pvz., kai Jūs keliaujate), Kromeya gali būti laikomas kambario temperatūroje (iki 25 °C) daugiausia 14 dienų – užtikrinkite, kad jis būtų apsaugotas nuo šviesos.

Kai tik flakonai išimami iš šaldytuvo ir laikomi kambario temperatūroje, **jis privalo būti sunaudotas per 14 dienų arba turi būti išmestas**, net ir tuo atveju, jei jis vėl buvo įdėtas į šaldytuvą.

Jūs turite užsirašyti datą, kada flakonai pirmą kartą buvo išimti iš šaldytuvo, bei datą, kada jis turi būti išmestas.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite gydytojo ar vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Kromeya sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra adalimumabas. Kiekviename 0,8 ml tirpalo flakone yra 40 mg adalimumabo.
- Pagalbinės medžiagos yra natrio-divandenilio fosfatas dihidratas, dinatrio fosfatas dihidratas, manitolis, natrio chloridas, citrinų rūgštis monohidratas, natrio citratas, polisorbatas 80, natrio hidroksidas ir injekcinis vanduo.

Kromeya išvaizda ir kiekis pakuotėje

Kromeya 40 mg/0,8 ml injekcinis tirpalas (injekcija) vaikams yra sterilus 0,8 ml skaidrus, bespalvis 40 mg adalimumabo tirpalas.

Kromeya 40 mg/0,8 ml injekcinis tirpalas vaikams tiekiamas stiklo flakone. Kiekvienoje pakuotėje yra 1 flakonas (0,8 ml sterilus tirpalas), 1 sterilus injekcinis švirkštas, 1 sterili adata, 1 flakono adapteris ir 2 alkoholiu suvilgyti tamponai.

Kromeya yra tiekiamas flakonuose, užpildytuose švirkštuose ir užpildytuose švirkštikliuose.

Registruotojas

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

Gamintojas

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
Austrija

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

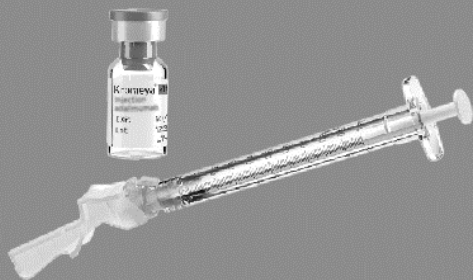
7. Vartojimo instrukcija

Prieš švirkšdami Kromeya, įsitikinkite, kad perskaitėte, suprantate ir laikotės šių vartojimo instrukcijų. Jūsų sveikatos priežiūros specialistas pirmą kartą turėtų parodyti, kaip tinkamai paruošti ir švirkšti Kromeya, naudojant flakono rinkinį. Jei turite klausimų, kreipkitės į savo sveikatos priežiūros specialistą.

7. Vartojimo instrukcija

Kromeya[®] Vial Kit

Vaisto (adalimumabo) vienkartinio vartojimo flakono rinkinys, skirtas injekcijoms po oda
40 mg/0,8 ml



Pastaba: paveikslėliai naudojami tik iliustravimo tikslams

Atidžiai perskaitykite visas šias instrukcijas, prieš pradėdami naudoti Kromeya flakono rinkinį.

Svarbi informacija

- Kromeya flakono rinkinį naudokite tik jei sveikatos priežiūros specialistas Jus išmokė, kaip tinkamai jį naudoti.
- Kromeya flakono rinkinys naudojamas tik vieną kartą.
- Vaikams vaistą leisti draudžiama, jiems injekciją turi atlikti apmokytas suaugęs žmogus.
- Visas Kromeya flakono rinkinio dalis ir aštrių atliekų talpyklę laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- **Negalima** kratyti švirkšto ar flakono. Kratymas gali sukelti pažeidimų.
- Jei kiltų klausimų ar reiktų pagalbos, kreipkitės į savo sveikatos priežiūros specialistą ar vaistininką.

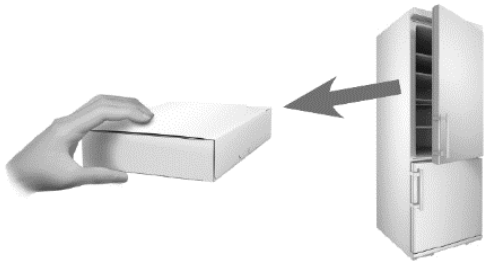
Informacija apie laikymą

- Kromeya flakono rinkinį laikykite gamintojo dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Kromeya flakono rinkinį laikykite šaldytuve (2 °C – 8 °C temperatūroje).
- Jei reikia (pavyzdžiui, keliaujant), Kromeya flakono rinkinį galima laikyti kambario temperatūroje iki 14 dienų.

1 žingsnis

Paimkite rinkinį ir patikrinkite, ar jis nepažeistas

1.1 Kromeya flakono rinkinį išimkite iš šaldytuvo.



1.2 Rinkinį palikite kambario temperatūroje mažiausiai 30 minučių, kad vaistas sušiltų. Šalto vaisto injekcija gali būti skausminga.



Įspėjimas! Negalima rinkinį šildyti kitaip, pavyzdžiui, mikrobangų krosnelėje, karštame vandenyje ar tiesioginėje saulės šviesoje.

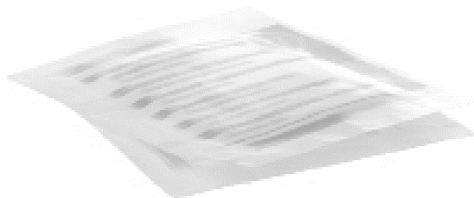
1.3 Atidarykite rinkinį ir visas dalis išimkite bei padėkite ant švaraus, sauso, plokščio paviršiaus. Patikrinkite dalis, kad įsitikintumėte, jog pakuotė ir jos turinys nepažeisti.



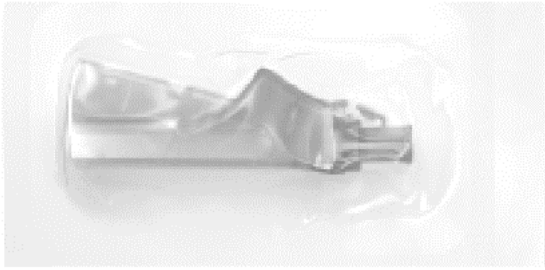
Flakonai



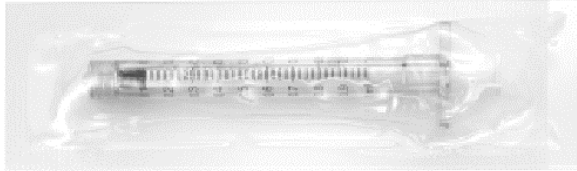
Flakono adapteris



Alkoholiu suvilgyti tamponai



Adata



Švirkštas

Įspėjimas! Negalima naudoti, jei yra pažeidimų.

1.4 Jums reikės toliau išvardytų priemonių, kurių rinkinyje nėra:

- Švamos vatos ar marlės ir
- Aštrių atliekų talpyklės (žr. 7.2 skyrių).

Atidarykite aštrių atliekų talpyklę, kad ji būtų paruošta.



1.5 Patikrinkite savo užrašus apie injekcijos datas ir vietas, kad žinotumėte, kur vaistą leisti šį kartą.



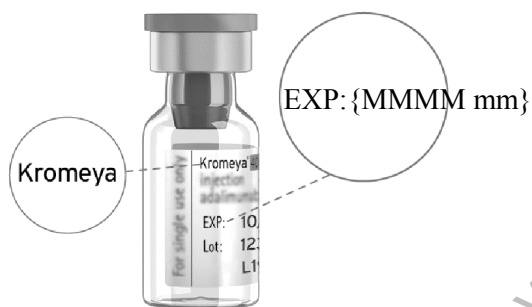
| | |
|-------------------|---------------------------|
| 2 žingsnis | Paruoškite flakoną |
|-------------------|---------------------------|

2.1 Nusiplaukite rankas muilu ir vandeniu bei jas gerai nusauskinkite.



Įspėjimas! Jei dėvite pirštines, vis tiek reikia nusiplauti rankas.

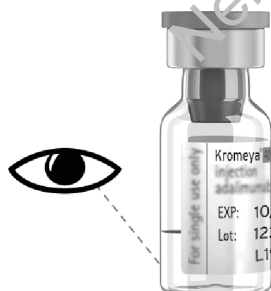
2.2 Patikrinkite flakono etiketę, ar tai Kromeya ir koks yra tinkamumo laikas.



Įspėjimas! Negalima naudoti flakono, jei:

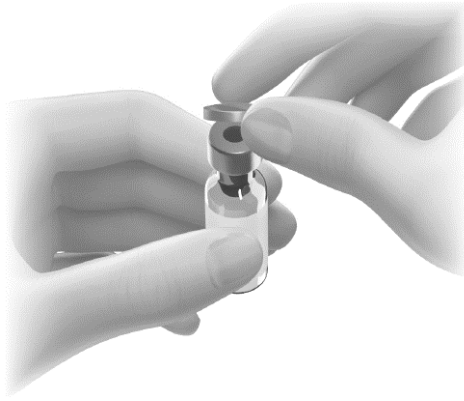
- Ant flakono užrašytas pavadinimas yra ne „Kromeya“
- Ant flakono nurodytas tinkamumo laikas yra pasibaigęs

2.3 Patikrinkite skystį, kad įsitikintumėte, jog: Skystis yra skaidrus, bespalvis ir jame nėra dalelių.

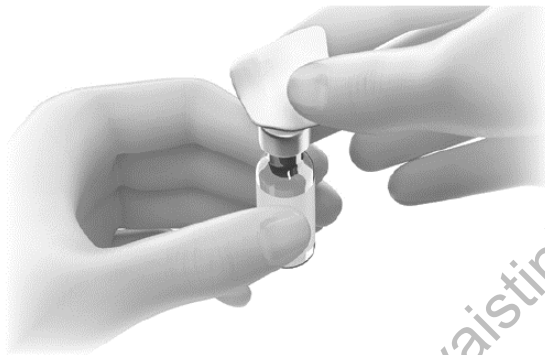


Įspėjimas! Negalima naudoti flakono, jei skystis yra drumstas, spalvotas arba jame yra dalelių ar gabalėlių.

2.4 Nuo flakono atsargiai nuimkite geltoną dangtelį.

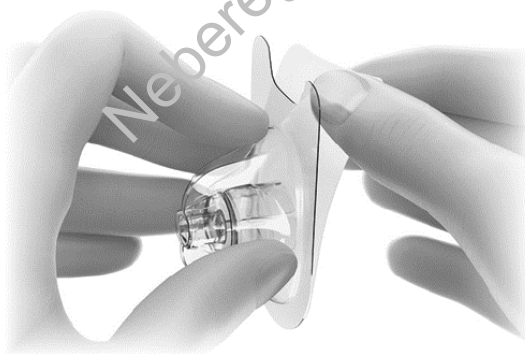


2.5 Visą flakono viršų nuvalykite alkoholiu suvilgytu tamponu ir tamponą išmeskite.



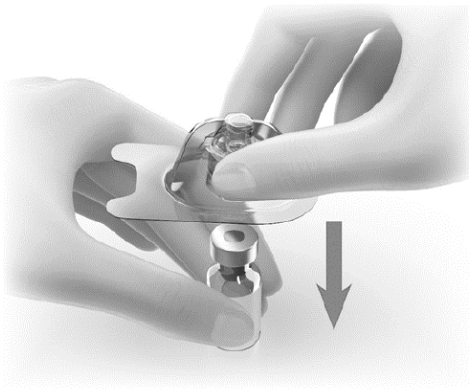
Įspėjimas! Negalima liesti flakono viršaus po nuvalymo.

2.6 Nuo flakono adapterio pakuotės suplėškite popierių, neišimdami flakono adapterio iš jo pakuotės.



Įspėjimas! Negalima liesti flakono adapterio.

2.7 Flakono adapterį laikydami pakuotėje, jį užspauskite ant flakono viršaus, kol jis įsistatys į vietą.

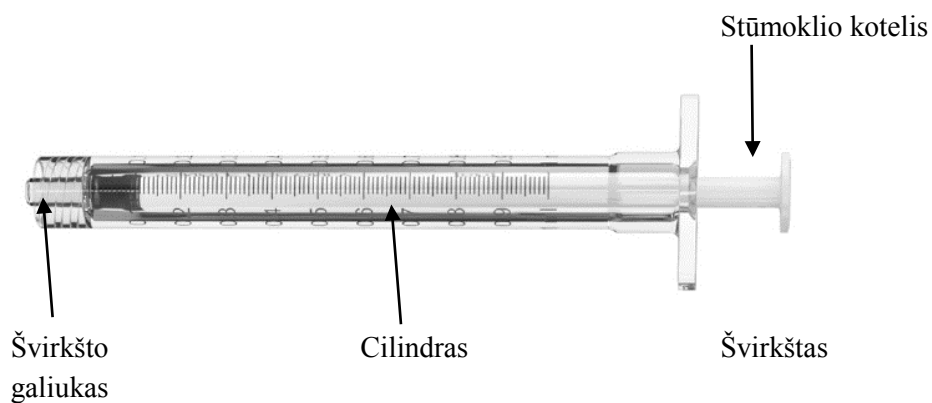


2.8 Laikydami flakoną, pakelkite pakuotę. Kad užtikrintumėte, jog adapteris išliks ant flakono viršaus, pakuotę laikykite už išorinių kraštų.



Neberegistruotas vaistinis preparatas

| | |
|------------|---------------------|
| 3 žingsnis | Paruoškite švirkštą |
|------------|---------------------|



3.1 Atplėškite švirkšto pakuotę ir suimkite švirkštą už korpuso.



Įspėjimas! Negalima liesti švirkšto galiuko.

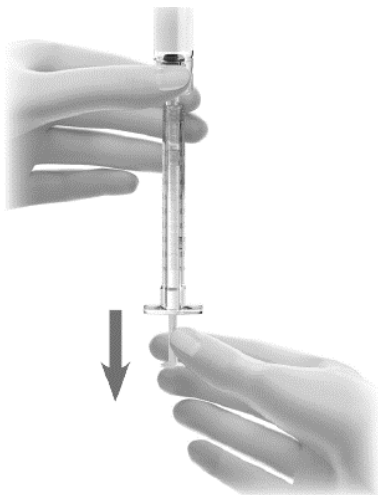
3.2 Laikydami flakono adapterį, įkiškite švirkšto galiuką ir jį prisukite, kad prisijungtų.



3.3

Apverskite flakoną su prijungtu švirkštu, kad jis būtų vertikaloje padėtyje.

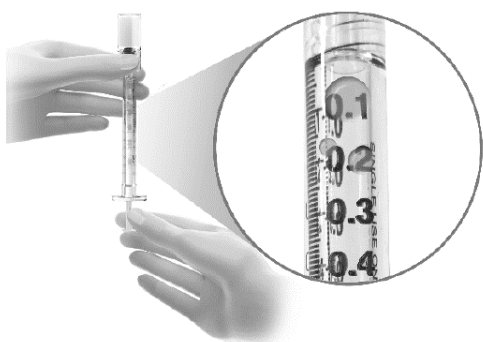
3.4 Flakoną ir švirkštą laikykite vertikaloje padėtyje ir lėtai įtraukite skirtą dozę.



Įspėjimas! Jei stūmoklis visiškai išsitraukia, švirkštą išmeskite.

Negalima bandyti stūmoklį įkišti iš naujo; naudokite naują rinkinį.

3.5 Lėtai iki galo sustumkite stūmoklį, kad vaistas būtų išstumtas atgal į flakoną. Taip Jūs pašalinsite oro tarpus ar burbuliukus.

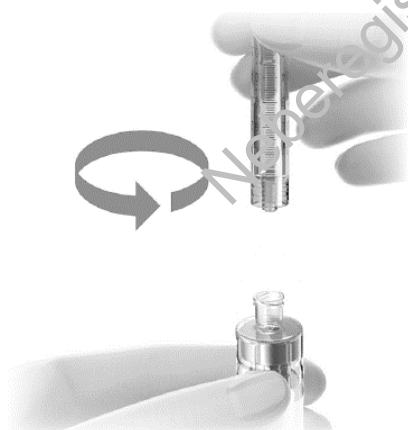


Vėl lėtai atitraukite stūmoklį, kol bus įtraukta skirta dozė, ir tada sustokite.

Jei švirkšto galiuke vis dar matote oro tarpų ir burbuliukų šį etapą kartokite tol, kol oro tarpų ir burbuliukų nebeliks. Švirkšto kratyti negalima.

Įspėjimas! Negalima naudoti švirkšto, jei jame yra daug oro.

3.6 Apverskite flakoną su švirkštu, tvirtai laikykite flakono adapterį ir nusukite švirkštą nuo flakono adapterio.



3.7 Švirkštą padėkite ant švaraus, plokščio paviršiaus.

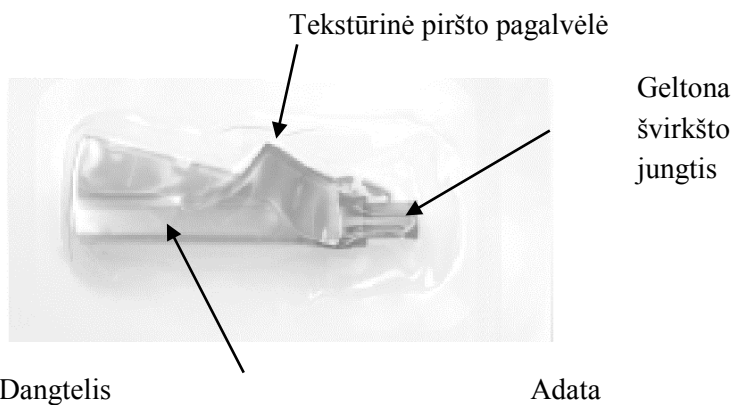
Įspėjimas! Negalima liesti švirkšto galiuko.

Įspėjimas! Negalima išmesti flakono.

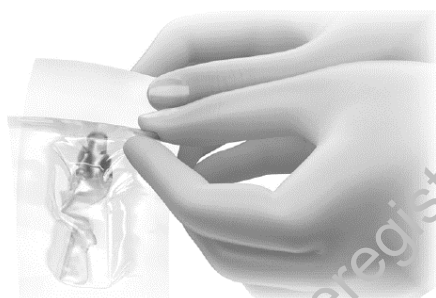
4 žingsnis

Paruoškite adatą

Apsauginis gaubtelis



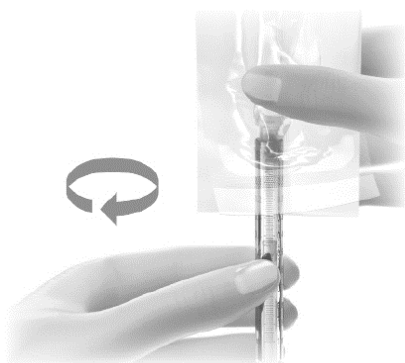
4.1 Atplėškite adatos pakuotę, kad atsidengtų geltona švirkšto jungtis.



Įspėjimas! Negalima išimti adatos iš jos pakuotės.

Įspėjimas! Negalima liesti geltonos jungties.

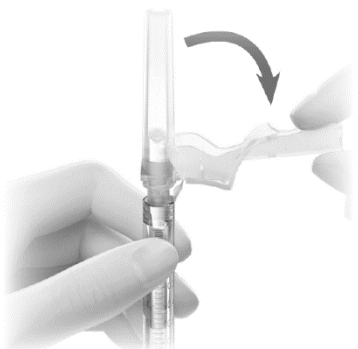
4.2 Švirkšto galiuką įdėkite į geltoną švirkšto jungtį ir prisukite, kad jį prijungtumėte.



4.3 Ištraukite adatą iš pakuotės.

Įspėjimas! Negalima nuimti permatomo adatos dangtelio.

4.4 Patraukite rožinį adatos apsauginį gaubtelį link švirkšto.



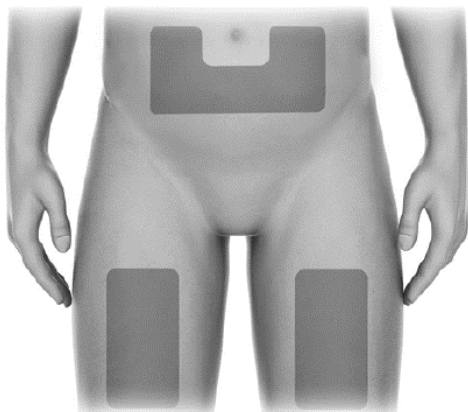
Įspėjimas! Negalima nuimti rožinio adatos apsauginio gaubtelio nuo geltonos jungties.

4.5 Švirkštą padėkite ant švaraus, plokščio paviršiaus.



5.1 Pasirinkite injekcijos vietą.

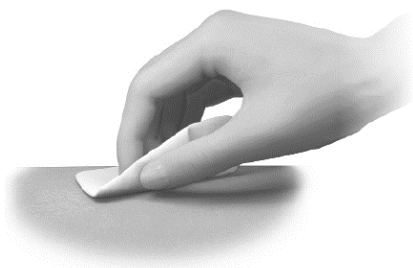
- Viršutinėje šlaunų dalyje arba
- Apatinėje pilvo dalyje (injekcijos vieta nuo bambos turi būti nutolusi ne mažiau kaip 5 centimetrus).



Kiekvieną kartą pasirinkite skirtingą injekcijos vietą (ne mažiau kaip 2,5 centimetro nuo paskutinės injekcijos vietos), kad sumažėtų paraudimas, dirginimas ar kitokie odos sutrikimai.

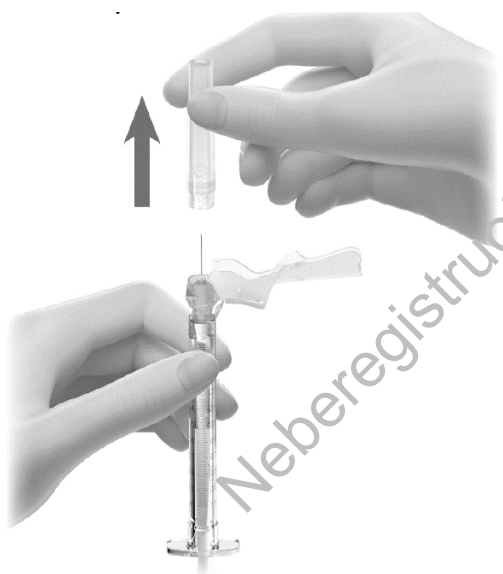
Įspėjimas! Negalima leisti vaisto į skaudamą (jautrią), paraudusią, sukietėjusią ar surandėjusią vietą, kraujosruvą, arba sritį, kur yra strijų.

5.2 Injekcijos vietos odą nušluostykite alkoholiu suvilgytu tamponu ir jį išmeskite.



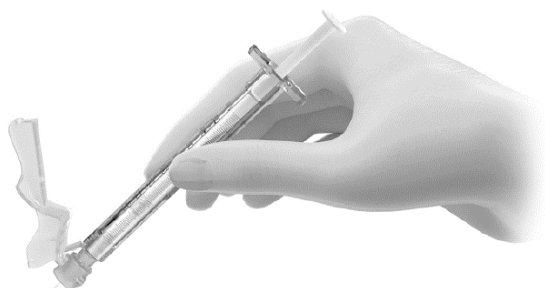
Įspėjimas! Negalima pūsti į nuvalytą injekcijos vietą ar jos liesti.

5.3 Traukdami nuimkite skaidrų adatos dangtelį ir jį išmeskite.



Įspėjimas! Negalima bandyti vėl uždėti adatos dangtelį ant adatos.

5.4 Švirkštą laikykite kaip pieštuką, kad rožinis adatos apsauginis gaubtelis būtų nukreiptas į viršų.



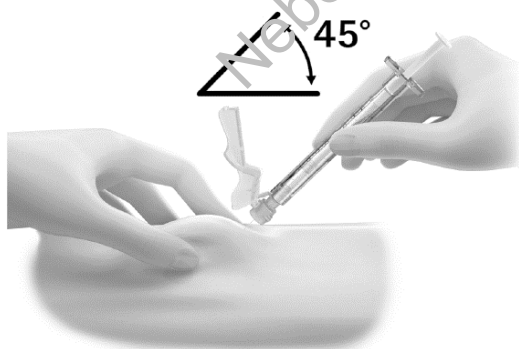
6 žingsnis

Atlikite injekciją

6.1 Kita ranka švelniai suimkite nuvalytą odą į raukšlę ir ją laikykite.



odą 45° kampu

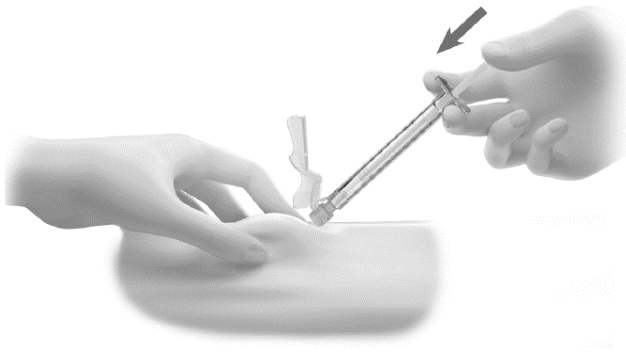


Įspėjimas! Negalima liesti vietos, į kurią bus duriama.

6.2 Greitu trumpu judesiu įsmeikite adatą iki galo į

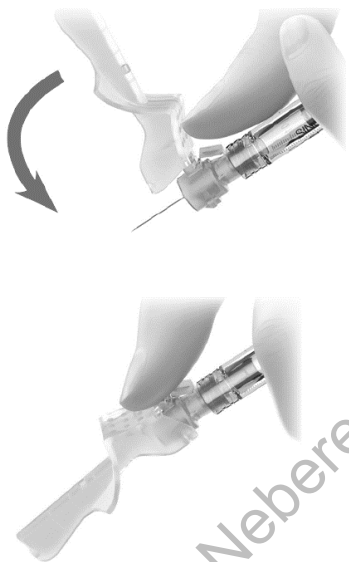
Pastaba. Didėjant patirčiai, Jūs pamatysite, koks kampas (nuo 45° iki 90°) yra labiausiai patogus Jums ir Jūsų vaikui.

6.3 Švelniai spauskite stūmoklį iki galo, kol švirkštas taps tuščias.



6.4 Adata ištraukite iš odos; ją reikia ištraukti tuo pačiu kampu, koku ji buvo įsmeigta. Tada atleiskite suimtą odą.

6.5 Padėkite nykščio ar smiliaus grublėtąją piršto pagalvėlės dalį ir pastumkite apsauginį gaubtelį į priekį ant adatos, kol išgirsite ar pajusite įsistymą.



6.6 Dabar adata yra uždengta ir pavojaus nekelia. Ją galima išmesti į aštrių atliekų talpyklę.

Įspėjimas! Kreipkitės į savo sveikatos priežiūros specialistą, jei nesuleidote visos dozės.

6.7 Jei injekcijos vietoje atsiranda kraujas ar skysčio, odą švelniai prispauskite švaria vata ar marle 10 sekundžių.



Įspėjimas! Negalima trinti injekcijos vietos.

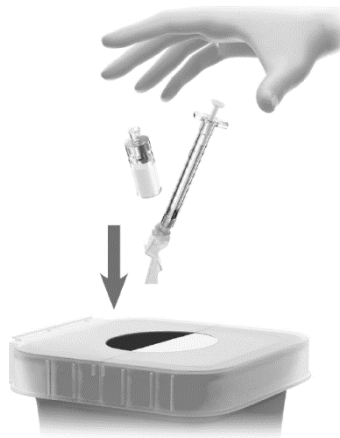
| | |
|-------------------|--|
| 7 žingsnis | Įrašykite duomenis apie injekciją ir išmeskite rinkinio komponentus |
|-------------------|--|

7.1 Užbaigę injekciją, atnaujinkite savo užrašus įrašydami :

- injekcijos vietą,
- datą,
- bet kokias kilusias problemas,
- serijos numerį (jis nurodytas ant flakono etiketės).



7.2 Panaudotą švirkštą su apsaugota adata ir flakoną su prijungtu flakono adapteriu išmeskite į aštrių atliekų talpyklę.



Įspėjimas! Aštrių atliekų talpyklę laikykite vaikams nepasiekiamoje vietoje.

Įspėjimas! Nelaikykite jokių panaudotų vaistų.

Įspėjimas! Negalima švirkšto ar flakono išmesti su buitinėmis atliekomis.

Jei Jūs neturite aštrių atliekų talpyklės, galite naudoti buitinių atliekų talpyklę, jei ji:

- Pagaminta iš sunkaus plastiko;
- Gali būti uždaryta sandariu, dūriams atspariu dangteliu; tai neleis aštrioms priemonėms išlysti,
- Vertikali ir naudojimo metu stabili,
- Atspari skysčių pratekėjimui
- Tinkamai pažymėta įspėjant, kad talpyklėje yra pavojingų atliekų.

7.3 Kai aštrių atliekų talpyklė yra beveik pilna, Jūs turėsite vykdyti vietinių gairių reikalavimus, kad aštrių atliekų talpyklę tinkamai išmestumėte.

Įspėjimas! Negalima perdirbti panaudotos aštrių atliekų talpyklės.

Neberegistruotas vaistinis preparatas