

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trudexa 40 mg инжекционен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка еднократна доза във флакон от 0,8 ml съдържа 40 mg адалимумаб (*adalimumab*).

Адалимумаб е рекомбинантно човешко моноклонално антитяло, извлечено от клетки от яйчници на китайски хамстери.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### Ревматоиден артрит

Trudexa в комбинация с метотрексат е показана за:

лечение на умерено изразена до тежка форма на активен ревматоиден артрит при възрастни пациенти, когато отговорът към модифициращите заболяването антиревматични лекарствени продукти, включително метотрексат е недостатъчен.

лечение на тежка, активна и напреднала форма на ревматоиден артрит при възрастни, които не са лекувани преди с метотрексат.

Trudexa може да се прилага като монотерапия в случай на непоносимост към метотрексат или когато продължителното лечение с метотрексат не е подходящо.

Trudexa показва намаляване степента на прогресия на ставното увреждане, което е измерено с рентгеново изследване, и подобрява физическата функция, когато се прилага в комбинация с метотрексат.

#### Псориатичен артрит

Trudexa е показана за лечение на активна и напреднала форма на псориатичен артрит при възрастни, когато отговорът към предходната, модифицираща заболяването антиревматична лекарствена терапия, е недостатъчен.

#### Анкилозиращ спондилит

Trudexa е показана за лечение на тежка активна форма на анкилозиращ спондилит при възрастни, когато отговорът към стандартната терапия е недостатъчен.

#### Болест на Crohn

Trudexa е показана за лечение на тежка активна форма на болестта на Crohn при пациенти, при които липсва терапевтичен отговор на цялостно и в достатъчна степен проведен курс на лечение с кортикостероид и/или имunosупресор или такива, които имат непоносимост или медицински противопоказания за подобен вид терапия.

Индукционната терапия с Trudexa трябва да се провежда в комбинация с кортикостероиди. Монотерапия с Trudexa е възможна при непоносимост към кортикостероиди или когато продължителната терапия с кортикостероиди е неподходяща (вж. точка 4.2).

## **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Лечението с Trudexa трябва да се назначава и проследява от лекар-специалист с опит в диагностиката и лечението на ревматоиден, псориатичен артрит, анкилозиращ спондилит или болестта на Crohn. На пациентите на лечение с Trudexa трябва да се дава специална сигнална карта.

След съответно обучение в инжекционна техника, пациентите могат да си самоинжектират Trudexa, ако лекарят сметне това за уместно, и под съответния медицински контрол, когато е необходимо.

По време на лечението с Trudexa е наложително оптимизирането на съпътстващите терапии (напр. с кортикостероиди и/или имуномодулатори).

### Възрастни

#### Ревматоиден артрит

Препоръчителната доза Trudexa за възрастни пациенти с ревматоиден артрит е 40 mg адалимумаб през седмица, в еднократна доза, инжектирана подкожно. По време на лечението с Trudexa може да продължи приложението на метотрексат.

По време на лечението с Trudexa може да продължи приложението на глюкокортикоиди, салицилати, нестероидни противовъзпалителни средства или аналгетици. По отношение на комбиниране с други модифициращи заболяването антиревматични лекарствени продукти освен метотрексат, вж. точки 4.4. и 5.1.

При монотерапия, някои пациенти, които получават намаление в отговора си към Trudexa, могат да имат полза от увеличение на честотата на дозиране до 40 mg адалимумаб ежеседмично.

#### Псориатичен артрит и анкилозиращ спондилит

Препоръчителната доза Trudexa за пациенти с псориатичен артрит и анкилозиращ спондилит е 40 mg адалимумаб през седмица, в еднократна доза, инжектирана подкожно.

За всички по-горе посочени индикации, наличните данни предполагат, че клиничен отговор се постига обикновено в рамките на 12 седмично лечение. През този период внимателно трябва да бъде преоценена продължителната терапия при пациенти без отговор.

#### Болест на Crohn

Препоръчителната схема за началната доза на терапията с Trudexa при възрастни пациенти с тежка форма на болестта на Crohn е 80 mg през седмица 0, последвани от 40 mg през седмица 2. В случай на необходимост от по-бърз терапевтичен отговор може да се приложи схемата 160 mg през седмица 0 (под формата на четири инжекции в рамките на едно денонощие или като две инжекции дневно в два последователни дни), след което 80 mg през седмица 2 с пълното съзнание, че по време на индукционната терапия рискът от нежелани ефекти е по-голям.

След индукционната терапия препоръчителната доза е 40 mg през седмица, инжектирани подкожно. Ако пациентът е прекратил терапията с Trudexa, но се появят признаци и симптоми на активност на заболяването, лечението с Trudexa може да бъде подновено. Съществуват твърде малко данни относно подновяване на терапията с Trudexa повече от 8 седмици след последния прием.

По време на поддържащата терапия дозата на кортикостероидите може да се намали постепенно в съответствие с правилата на клиничната практика.

Част от пациентите, при които отговорът на терапията е понижен, могат да имат полза от увеличение на честотата на дозиране до 40 mg адалимумаб ежеседмично.

Онези от пациентите, при които липсва отговор до седмица 4, могат да имат полза от продължително поддържащо лечение до седмица 12. При пациентите без отговор в рамките на посочения период следва да се извърши сериозна преоценка на продължителното лечение.

#### Пациенти в старческа възраст

Не е необходимо адаптиране на дозата.

#### Деца и юноши

Няма данни за употребата при деца.

#### Увредена бъбречна и/или чернодробна функция

Trudexa не е изследвана в тази популация от пациенти. Не могат да бъдат направени препоръки за дозиране.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество адалимумаб или към някои от помощните вещества.

Активна туберкулоза или други тежки инфекции като сепсис и опортюнистични инфекции (вж. точка 4.4).

Умерена до тежка сърдечна недостатъчност (NYHA клас III/IV) (вж. точка 4.4).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Инфекции

Пациентите трябва да се следят от близо за инфекции, включително туберкулоза, преди, по време на и след лечението с Trudexa. Тъй като елиминирането на адалимумаб може да трае до пет месеца, то проследяването трябва да продължава през този период.

Лечението с Trudexa не трябва да се започва при пациенти с активна инфекция, включително при хронични или локализирани форми на инфекция, докато инфекцията не бъде овладяна.

Пациентите, които развиват нова инфекция по време на лечението с Trudexa, трябва да се проследяват отблизо. Ако пациентът развие нова сериозна инфекция приложението на Trudexa трябва да бъде прекратено, докато тя не бъде овладяна. Лекарите трябва внимателно да преценят приложението на Trudexa при пациенти с анамнеза за повтарящи се инфекции или при състояния, предразполагащи пациентите към инфекции, както и едновременното приложение на имunosупресивни лекарствени продукти.

При приложение на Trudexa са съобщавани случаи на сериозни инфекции, сепсис, туберкулоза и други опортюнистични инфекции, в това число и фатални.

#### Тежки инфекции:

Клинични проучвания показват повишен риск от развитие на тежки инфекции при пациенти, лекувани с Trudexa. Това наблюдение се подкрепя и от постмаркетинговите резултати. От особено значение са инфекции като пневмония, пиелонефрит, септичен артрит и септицемия.

#### Туберкулоза:

Съобщава се за случаи на туберкулоза при пациенти, приемащи Trudexa. Трябва да се отбележи, че в повечето от случаите туберкулозата е била с извънбелодробна локализация, т.е. дисеминирана.

Преди започване на лечението с Trudexa всички пациенти трябва да се изследват както за активна, така и за неактивна (латентна) туберкулозна инфекция. Изследването трябва да обхваща обстойна анамнеза, с персонална анамнеза за туберкулоза или възможни предхождащи контакти с пациенти с активна туберкулоза, и минала и/или настояща имunosупресивна терапия. В съответствие с регионалните предписания трябва да се проведат и съответните скринингови изследвания (напр. туберкулинов тест и рентгенография на бял дроб). Препоръчва се провеждането на тези тестове да бъде описано в сигналната карта на пациента. Напомня се на предписващите за риск от фалшиво-отрицателни резултати при кожен туберкулинов тест, особено при тежко-болни пациенти или имунокомпрометирани пациенти.

Ако е установена активна туберкулоза, не трябва да се започва лечение с Trudexa (вж. точка 4.3).

При диагностицирана латентна туберкулоза трябва да се започне профилактично противотуберкулозно лечение в съответствие с регионалните предписания преди започване на лечението с Trudexa. При това положение, трябва внимателно да се прецени съотношението полза/риск от лечение с Trudexa.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да потърсят медицинска помощ при наличие на признаци/симптоми (напр. продължителна кашлица, загуба на тегло, субфебрилитет), които настъпват по време на или след лечение с Trudexa и предполагат наличие на туберкулозна инфекция.

#### Други опортюнистични инфекции:

При прилагане на Trudexa се съобщават случаи на свързани с терапията тежки опортюнистични инфекции, напр. пневмоцистна пневмония, дисеминирана хистоплазма, листериоза и аспергилоза.

При проява на продължителни/атипични симптоми/признаци на инфекции или общо влошаване на състоянието на пациенти, лекувани с Trudexa, трябва да се вземе предвид възможността от наличие на опортюнистична инфекция.

#### Реактивация на хепатит В

При пациенти с хронично носителство на HBV, лекувани с TNF-антагонисти, в т. ч. Trudexa, е наблюдавано реактивиране на хепатит В. Някои случаи са завършили летално. Пациенти с риск от заразяване с HBV трябва да се изследват за наличие на HBV инфекция преди започване на лечение с Trudexa. Носители на HBV, които се нуждаят от лечение с Trudexa, трябва да се мониторират стриктно за признаци и симптоми на активна HBV инфекция по време на лечението и няколко месеца след неговото приключване. Засега няма достатъчно данни за лечение на носители на HBV с антивирусни препарати в съчетание с TNF-антагонисти като

опит за предотвратяване на реактивирането на HBV. При пациенти, при които се установява реактивиране на HBV, Trudexa трябва да се спре и да се започне ефективно антивирусно лечение в съчетание с подходяща поддържаща терапия.

### Неврологични събития

В редки случаи антагонистите на TNF, в това число и Trudexa, могат да доведат до поява на нови или до изостряне на клиничните симптоми и/или радиографски белези на демиелинизиращите заболявания. Лекарите, предписващи Trudexa, трябва да бъдат особено внимателни при пациенти със съществуващо или новооткрито демиелинизиращо заболяване на централната нервна система.

### Алергични реакции

По време на клиничните проучвания не са описани сериозни алергични реакции от подкожно приложение на Trudexa. Не са чести и леките алергични реакции при приложение на Trudexa по време на клинични проучвания. В постмаркетинговия период много рядко след приложение на Trudexa са съобщавани сериозни алергични реакции, включително анафилаксия. При настъпване на анафилаксия или друга сериозна алергична реакция приложението на Trudexa трябва незабавно да се прекрати и да се започне съответното лечение.

Капачката на иглата на спринцовката съдържа естествена гума (латекс). Това може да предизвика алергични реакции при пациенти, чувствителни към латекс.

### Имуносупресия

При проучване на 64 пациенти с ревматоиден артрит, които са били на лечение с Trudexa, не е установено потискане на свръхчувствителността от забавен тип, нивата на имуноглобулините или промяна в броя на ефекторните Т- и В-клетки, естествените килърни клетки, моноцитите, макрофагите и неутрофилите.

### Злокачествени и лимфопролиферативни заболявания

В частите на контролирани клинични проучвания с TNF-антагонисти, повечето случаи на злокачествени заболявания, включително лимфоми са наблюдавани между пациентите, получаващи TNF-антагонисти, в сравнение с пациентите-контроли. Въпреки това, случаите са редки. Освен това, при пациентите с ревматоиден артрит с дългогодишно, високо активно възпалително заболяване е повишен рискът от развитие на лимфоми, което усложнява определянето на риска. Според настоящите познания, при пациенти лекувани с TNF-антагонисти, не може да бъде изключен възможен риск за развитие на лимфоми или други злокачествени заболявания.

Няма провеждани проучвания, които включват пациенти с анамнеза за злокачествени заболявания, или с продължаване на лечението при пациенти, които са развили злокачествено заболяване, докато са получавали Trudexa. Следователно, трябва допълнително внимание, когато се има предвид лечение с Trudexa при тези пациенти (вж. точка 4.8).

В хода на клинично проучване за ефектите на друг TNF-антагонист, инфликсимаб, при пациенти с умерена до тежка хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), се съобщава за повишен брой случаи на развитие на злокачествени заболявания, локализирани предимно в белите дробове или в областта на главата и шията, при пациентите лекувани с infliximab, в сравнение с контролната група. Всички пациенти са с анамнестични данни за тежка системна злоупотреба с тютюнопушене. Следователно, изисква се повишено внимание при употребата на TNF-антагонист при пациенти с ХОББ, както и при пациенти с повишен риск от развитие на злокачествено заболяване поради системна злоупотреба с тютюнопушене.

### Хематологични реакции

Редки съобщения за панцитопения, включително апластична анемия са докладвани с TNF-блокиращите агенти. Нежелани събития от страна на хематологичната система, включително клинично значима цитопения (например тромбоцитопения, левкопения) са съобщавани често с Trudexa. Всички пациенти, докато са на Trudexa, трябва да бъдат съветвани да потърсят медицинска помощ незабавно, ако развият белези и симптоми, подозрителни за кръвна дизкрания (например продължителна температура, контузия, кръвене, бледност). Трябва да се има предвид спиране на лечението с Trudexa при пациенти с потвърдени значителни хематологични отклонения.

### Ваксинации

В хода на клинично проучване, обхващащо 226 възрастни индивиди с ревматоиден артрит, получавали адалимумаб или плацебо, са наблюдавани сходни антителни реакции на стандартната 23-валентна пневмококова ваксина, както и на тривалентната имунизация срещу грип. Не съществуват данни за вторично пренасяне на инфекция чрез живи ваксини при пациенти, лекувани с Trudexa. Пациентите, лекувани с Trudexa, могат да бъдат имунизирани с всякакъв друг вид ваксини, освен живи.

### Застойна сърдечна недостатъчност

В клинично проучване с друг TNF-антагонист са наблюдавани влошаване на застойна сърдечна недостатъчност и повишена смъртност от застойна сърдечна недостатъчност. Случаи на влошаване на застойна сърдечна недостатъчност се съобщават и при пациенти на Trudexa. Trudexa трябва да се прилага с внимание на пациенти с лека сърдечна недостатъчност (NYHA клас I/II). Trudexa е противопоказана при умерена до тежка сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.3). Лечението с Trudexa трябва да се преустанови при новопоявила се или с влошени симптоми застойна сърдечна недостатъчност.

### Автоимунни процеси

Лечението с Trudexa може да доведе до образуване на автоимунни антитела. Не е известно влиянието на продължително лечение с Trudexa върху развитието на автоимунни заболявания. Ако даден пациент развие лупус-подобни симптоми след терапия с Trudexa и покаже положителен резултат за анти-нуклеарни антитела (ANAs), терапията с Trudexa следва да бъде преустановена (вж. точка 4.8).

### Едновременно приложение на TNF-антагонисти и анакинра

Наблюдавани са сериозни инфекции при клинични проучвания на едновременно приложение на анакинра и друг TNF-антагонист, етанерсепт, без допълнителна клинична полза в сравнение със самостоятелното приложение на етанерсепт. Поради естеството на нежеланите реакции наблюдавани при комбинираната терапия на етанерсепт и анакинра, сходна токсичност би могла да произтече от комбинацията на анакинра и други TNF-антагонисти. Ето защо не се препоръчва комбинирането на адалимумаб и анакинра.

### Хирургия

Наличен е ограничен опит за безопасността на хирургичните процедури при пациенти на лечение с Trudexa. Ако се планива хирургична интервенция трябва да се има предвид продължителния полуживот на адалимумаб. Пациент, който се нуждае от операция, докато е на Trudexa, трябва да се проследява отблизо за инфекции и да се вземат съответни мерки. Опитът за безопасността при пациенти, подложени на артропластика, докато получават Trudexa е ограничен.

### Тънкочревна непроходимост

Липсата на отговор на терапията за болестта на Crohn, може да се дължи на наличието на фиксирани фиброзни стриктури, които налагат хирургично лечение. Според наличните данни Trudexa нито влошава състоянието на вече съществуващи, нито причинява нови стриктури.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Trudexa е изследван при пациенти с ревматоиден и псориатичен артрит, приемащи Trudexa като монотерапия и такива, на съпътстващо лечение с метотрексат. Когато Trudexa се дава едновременно с метотрексат, образуването на антитела е по-ниско в сравнение със самостоятелното ѝ приложение. Употребата на Trudexa без метотрексат води до повишено образуване на антитела, повишен клирънс и намалена ефикасност на адалимумаб (вж. точка 5.1).

#### **4.6 Бременност и кърмене**

Не съществуват данни за ефектите от приложението на Trudexa при наредна бременност.

В проведено проучване за токсичност при маймуни нямаше индикации за токсичност на майката, ембриотоксичност или тератогенност. Липсват предклинични данни за постнаталната токсичност и ефектите върху фертилитета при приложение на адалимумаб (вж. точка 5.3).

Поради инхибиране на TNF $\alpha$ , приложението на адалимумаб по време на бременност може да повлияе нормалните имунни отговори при новороденото. Приложението на адалимумаб не се препоръчва по време на бременност. На жени с детероден потенциал силно се препоръчва да употребяват подходяща контрацепция за предотвратяване на забременяване и да продължат да я използват в продължение на поне пет месеца след последното приложение на Trudexa.

##### Употреба по време на кърмене

Не е известно дали адалимумаб се екскретира в човешкото мляко или има системна резорбция след поглъщане.

Поради това, че в човешкото мляко се екскретират човешки имуноглобулини, жените не трябва да кърмят за поне пет месеца след последното приложение на Trudexa.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Няма проучвания за ефектите на Trudexa върху способността за шофиране и работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### **Клинични проучвания**

Trudexa е изследван в контролирани и отворени проучвания при 5293 болни за период до 60 месеца. Тези проучвания включват пациенти с ревматоиден артрит с открито наскоро заболяване или такова с голяма давност, както и пациенти с псориатичен артрит, анкилозен спондилит и болестта на Crohn. Данните в таблица 1 обхващат контролираните проучвания (I – IX, CLASSIC I, GAIN и CHARM) (описани в точка 5.1), които обхващат 3271 болни на лечение с Trudexa и 1809 пациенти, получаващи плацебо или активна контрола по време на контролирания период от проучванията.

Процентът пациенти, които са прекратили лечението си поради нежелани събития по време на двойно-слепия, контролиран период на проучвания I – IX, CLASSIC I, GAIN и CHARM е 5,7% в групата приемащи Trudexa и 5,3% в групата на лечение с контрола.

Нежеланите събития, за които е поне възможно да са причинно свързани с приложението на адалимумаб за проучвания I – IX, CLASSIC I, GAIN и CHARM, както клинични, така и



лабораторни, са показани по системи орган клас и честота (много чести  $\geq 1/10$ , чести  $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ , нечести  $\geq 1/1\ 000$  и  $< 1/100$ ) и редки  $< 1/1\ 000$  в таблица 1 по-долу. Във всяка от честотните групи, нежеланите ефекти са представени по ред на намаляващата тежест на проявите.

**Таблица 1:**  
**Нежелани реакции в клинични проучвания**

| Системо-<br>органична<br>класификация                                    | Честота | Нежелани реакции                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Инфекции и<br>инфекстации                                                | Чести   | Инфекции на долните дихателни пътища (включително пневмония, бронхит), вирусни инфекции (включително грип, херпесни инфекции), кандидоза, бактериални инфекции (включително инфекции на пикочните пътища), инфекции на горните дихателни пътища                                                        |
|                                                                          | Нечести | Сепсис, абсцес, ставни инфекции, раневи инфекции, , кожни инфекции (включително целулит и импетиго), повърхностни гъбични инфекции (включително на кожа, нокти и крака).<br><br>некротизиращ фасциит, опортюнистични инфекции (включително туберкулоза, хистоплазмоза), вирусен менингит, дивертикулит |
|                                                                          | Редки   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Неоплазми<br>доброкачествени<br>и злокачествени<br>(вкл. кисти и полипи) | Нечести | кожен папилом                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                          | Редки   | лимфом, твърди тумори на вътрешни органи (включително на млечната жлеза, яйчниците и тестисите), плоскоклетъчен кожен карцином                                                                                                                                                                         |
| Нарушения на<br>кръвта и<br>лимфната система                             | Чести   | лимфопения,                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                          | Нечести | неутропения (включително агранулоцитоза), левкопения, тромбоцитопения, анемия, ,лимфаденопатия, левкоцитоза,                                                                                                                                                                                           |
|                                                                          | Редки   | панцитопения, идиопатична пурпурна тромбоцитопения                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Нарушения на<br>имунната система                                         | Нечести | ангиоедем, лекарствена свръхчувствителност, сезонна алергия                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                          | Редки   | системен лупус еритематозус, серумна болест                                                                                                                                                                                                                                                            |

|                                                   |                  |                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нарушения на ендокринната система                 | Редки            | нарушения във функцията на щитовидната жлеза (включително гуша)                                                          |
| Нарушения на метаболизма и храненето              | Нечести          | хипокалиемия, увеличени липиди, нарушения в апетита (включително анорексия) , хиперурикемия,                             |
|                                                   | Редки            | хиперкалциемия                                                                                                           |
| Психични нарушения                                | Нечести          | , нарушения в настроението, тревожност (включително нервност и възбуда),                                                 |
| Нарушения на нервната система                     | Чести            | Замаяност (включително вертиго), главоболие, , сетивни неврологични нарушения (включително парестезии)                   |
|                                                   | Нечести          | синкоп, мигрена, тремор, нарушения в съня                                                                                |
|                                                   | Редки            | мултиплена склероза                                                                                                      |
| Нарушения на окото                                | Чести            | инфекции, дразнене или възпаление на окото                                                                               |
|                                                   | Нечести          | нарушения в зрението, нарушения в сетивността на окото                                                                   |
|                                                   | Редки            | панопталмит, ирит, глаукома                                                                                              |
| Нарушения на ухото и лабиринта                    | Нечести          | , шум в ушите, ушен дискомфорт (включително болезненост и оток)                                                          |
|                                                   | Редки            | загуба на слуха                                                                                                          |
| Сърдечни нарушения                                | Нечести          | аритмии, тахикардия, сърцебиене,                                                                                         |
|                                                   | Редки            | сърдечен арест, коронарна артериална недостатъчност, стенокардия, перикарден излив                                       |
| Съдови нарушения                                  | Нечести<br>Редки | хипертония, зачервяване, хематом<br>зачервяване, хематом, съдова оклузия, аортна стеноза, тромбофлебит, аортна аневризма |
| Респираторни, торакални и медиастинални нарушения | Чести            | кашлица, болка в назофаринкса,                                                                                           |
|                                                   | Нечести          | астма, диспнея, , дрезгав глас, назална конгестия,                                                                       |
|                                                   | Редки            | белодробен едем, фарингеален едем, плеврален излив, плеврит                                                              |
| Стомашно-чревни нарушения                         | Чести            | диария , коремна болка, стоматит и язви в устата, гадене                                                                 |
|                                                   | Нечести          | ректални хеморагии, гастрит, повръщане, диспепсия,)                                                                      |

|                                                                 |             |                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                 | Редки       | чревна стеноза, колит, ентерит, езофагит                                                                           |
| Хепато-билиарни нарушения                                       | Чести       | увеличени чернодробни ензими                                                                                       |
|                                                                 | Редки       | хепатална некроза, хепатит                                                                                         |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан                          | Чести       | обрив, дерматит и екзема, сърбеж, косопад                                                                          |
|                                                                 | Нечести     | уртикария, , псориазис, , екхимоза и повишено нараняване, пурпура,                                                 |
|                                                                 | Редки       | еритема мултиформе, паникулит                                                                                      |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | Чести       | мускулно-скелетни болки                                                                                            |
|                                                                 | Редки       | рабдомиолиза                                                                                                       |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища                       | Нечести     | хематурия, бъбречно увреждане, симптоми от страна на пикочния мехур и уретрата                                     |
|                                                                 | Редки       | протеинурия, бъбречна болка                                                                                        |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата              | Нечести     | нарушения в менструалния цикъл и маточно кървене,                                                                  |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение                | Много чести | реакция на мястото на инжектиране (включително болка, оток, зачервяване или сърбеж)                                |
|                                                                 | Чести       | пирексия, умора (включително астения и неразположение)                                                             |
|                                                                 | Нечести     | болки в гърдите, едем, състояние подобно на грип                                                                   |
| Изследвания                                                     | Нечести     | повишена кръвна креатин фосфокиназа, удължено активирано парциално тромбoplastиново време, наличие на автоантитела |
| Нараняване и отравяне                                           | Нечести     | , случайно нараняване, нарушено заздравяване на рани                                                               |

#### Реакция на мястото на инжектиране

В дванадесет плацебо-контролирани проучвания около 16% от болните лекувани с Trudexa са развили реакция на мястото на инжектиране (еритема и/или сърбеж, хеморагия, болка или оток), сравнени с 10% от болните получили плацебо или активна контрола. Повечето реакции на мястото на инжектиране като правило не са довели до прекъсване на лечението с лекарствения продукт.

#### Инфекции

В дванадесет контролирани проучвания честотата на инфекциите при пациентите лекувани с Trudexa е 1,49 на пациенто-година, а при болните в плацебо групата и тази на активна контрола - 1,42 на пациенто-година. Инфекциите са били предимно на горните дихателни пътища, бронхите и на пикочните пътища. Повечето от пациентите са продължили лечението с Trudexa след отшумяване на инфекцията. Честотата на сериозните инфекции при пациентите на Trudexa е 0,03 на пациенто-година, а при тези на лечение с плацебо или активна контрола е 0,03 на пациенто-година. При контролираните и отворени проучвания с Trudexa са съобщавани сериозни инфекции (включително фатални инфекции, проявяващи се рядко), които включват съобщения за туберкулоза (включително милиарна и с извънбелодробни локализации) и инвазивни опортюнистични инфекции (например дисеминирана хистоплазмоза, пневмония от *Pneumocystis carinii*, аспергилоза и листериоза). Повечето от случаите с туберкулоза са възникнали през първите осем месеца след започване на лечението и могат да са израз на нова поява на латентно заболяване.

#### Малигнени новообразувания и лимфопролиферативни заболявания

В хода на контролирани изследвания при десет клинични проучвания на Trudexa с минимална продължителност 12 седмици (I-IX и CHARM) при пациенти с умерена до тежка форма на ревматоиден артрит, псориазисен артрит, анкилозиращ спондилит и болестта на Crohn, са наблюдавани злокачествени заболявания, различни от лимфома и немеланомен рак на кожата, при честота от 5,7 (3,3, 10,1) на 1000 пациенто-години сред 2887 лекувани с Trudexa пациенти (95% интервал на достоверност) срещу честота от 4,1 (1,5, 10,9) на 1000 пациенто-години сред 1570 пациенти от контролната група (при средна продължителност на лечението от 5,7 месеца за групата с Trudexa и 5,5 месеца за контролната група). Честотата на немеланомните форми на рак на кожата при 95% интервал на достоверност е била 7,6 (4,7, 12,4) на 1000 пациенто-години при пациентите, приемали Trudexa, и 2,0 (0,5, 8,2) на 1000 пациенто-години при контролната група. От тези форми на кожен рак плоскоклетъчният карцином с 95% интервал на достоверност е с честота 2,4 (1,0, 5,7) на 1000 пациенто-години при лекуваните с Trudexa и 0 на 1000 пациенто-години при контролната група. Честотата на лимфомите с 95% интервал на достоверност е била 1,0 (0,2, 3,8) на 1000 пациенто-години сред получаващите Trudexa и 1,0 (0,1, 7,3) на 1000 пациенто-години сред контролната група.

При комбиниране на контролирани части от десет проучвания (I-IX и CHARM) с открити, разширени проучвания със средна продължителност от приблизително 2 години, обхващащи 4843 пациенти и повече от 13000 пациенто-години терапия, наблюдаваната честота на злокачествени заболявания, различни от лимфоми и немеланомни форми на кожен рак, е приблизително 13,6 на 1000 пациенто-години. Наблюдаваната честота при немеланомните форми на рак на кожата е приблизително 9,0 на 1000 пациенто-години и 1,2 на 1000 пациенто-години за лимфомите.

В постмаркетингови изследвания от януари 2003 г. съобщаваната честота на злокачествените заболявания, различни от лимфоми и немеланомни форми на кожен рак, предимно при пациенти с ревматоиден артрит, е приблизително 1,7 на 1000 пациенто-години. Същите данни за лимфомите и немеланомните форми на рак на кожата са 0,4 и 0,2 на 1000 пациенто-години, съответно (вж. точка 4.4).

#### Автоантитела

При проучвания I-V за ревматоиден артрит многократно е изследван серума на пациентите за автоантитела. В тези проучвания 11,9% от пациентите на Trudexa и 8,1% от тези на плацебо и активна контрола, които са били с негативни изходни нива на анти-нуклеарни антитела, са станали позитивни на 24 седмица от лечението. Само двама пациенти от 3441 болни, лекувани с Trudexa във всички проучвания за ревматоиден и псориазисен артрит, развиват клинични данни за новонастъпил лупусоподобен синдром. Пациентите са се подобрили след спиране на лечението. Нито един пациент не развил лупус нефрит или симптоматика от страна на централната нервна система.

## Покачване на чернодробните ензими

*Клинични проучвания при ревматоиден артрит:* в контролираните клинични проучвания при ревматоиден артрит (проучвания I-IV), покачването на ALT е подобно при пациентите, получаващи адалимумаб или плацебо. При пациентите с ранен ревматоиден артрит (продължителност на заболяването по-малко от 3 години) (проучване V), покачването на ALT е по-често при рамото на комбинирана терапия (Trudexa/ метотрексат) в сравнение с рамото на монотерапия с метотрексат, или това на монотерапия с Trudexa.

*Клинични проучвания при псориатичен артрит:* повишаването на ALT при пациентите с псориатичен артрит (проучвания VI-VII) е по-често в сравнение с това при пациентите от клинични проучвания с ревматоиден артрит.

Във всички проучвания (I-VII), пациентите с повишени ALT са били асимптоматични като в повечето случаи повишаването е било преходно и е отшумяло в хода на терапията.

*Клинични проучвания при болестта на Crohn:* в хода на контролирани клинични проучвания при пациентите, лекувани с адалимумаб или плацебо се наблюдава сходно повишаване на нивата на ALT.

## Допълнителни нежелани реакции от постмаркетинговото проследяване или от фаза IV клинични проучвания

Допълнителните нежелани реакции в таблица 2 са съобщени от постмаркетинговото проследяване или фаза IV клиничните проучвания:

**Таблица 2**  
**Нежелани реакции от постмаркетинговото проследяване и от фаза IV клинични проучвания**

| <b>Системо-органна класификация</b>            | <b>Нежелани реакции</b>                                              |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Хепатобилиарни нарушения                       | Реактивирание на хепатит B                                           |
| Нарушения на нервната система                  | Демиелинизиращи нарушения (например неврит на зрителния нерв)        |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | Интерстициално белодробно заболяване, включително белодробна фиброза |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан         | Кожен васкулит                                                       |
| Нарушения на имунната система                  | Анафилаксия                                                          |

## **4.9 Предозиране**

Не е установена доза-зависима токсичност на Trudexa по време на клиничните проучвания. Най-високите изследвани дозови нива са били многократни интравенозни дози от 10 mg/kg.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: селективни имуносупресивни агенти. АТС код: L04AA17

## Механизъм на действие

Адалимуаб се свързва специфично с TNF и неутрализира неговата биологична функция като блокира взаимодействието на TNF с повърхностните клетъчни TNF-рецептори p55 и p75.

Адалимуаб модулира също и биологичните отговори, предизвикани или регулирани от TNF, в това число промени в нивата на адхезионните молекули, отговарящи за миграцията на левкоцитите (ELAM-1, VCAM-1 и ICAM-1 със  $IC_{50}$  от  $1-2 \times 10^{-10}$  M).

## Фармакодинамични свойства

След лечение с Trudexa се установява бързо намаляване на нивата на маркерите на острата фаза на възпалението (С-реактивен протеин (CRP) и скорост на утаяване на еритроцитите - СУЕ)) и на серумните цитокини (IL-6), в сравнение с изходните, при болни с ревматоиден артрит. Серумните нива на матриксните металопротеинази (MMP-1 и MMP-3), които предизвикват ремоделирането на тъканите водещо до деструкция на хрущялите, също намаляват след приложение на Trudexa. При болните на лечение с Trudexa се наблюдава подобрене в хематологичните признаци на хроничното възпаление.

При пациенти с болестта на Crohn се наблюдава бързо снижаване на нивата на CRP.

## Клинични проучвания

### Ревматоиден артрит

Trudexa е изследвана при над 3 000 болни във всички клинични проучвания при ревматоиден артрит. Някои от пациентите са лекувани за период до 60 месеца. Ефикасността и безопасността на приложение на Trudexa са оценени в пет рандомизирани, двойно-слепи и добре контролирани клинични проучвания.

Проучване I обхваща 271 болни с умерено изразена до тежка форма на активен ревматоиден артрит на възраст  $\geq 18$  години, при които е проведено неуспешно лечение с поне един модифициращ заболяването анти-ревматичен лекарствен продукт, и които са имали недостатъчен ефект от приложение на метотрексат в дози 12,5 до 25 mg (10 mg при нисък толеранс към метотрексат) седмично и дозата на метотрексата е останала без промяна между 10 и 25 mg седмично. Прилагани са дози от 20, 40 или 80 mg Trudexa или плацебо през седмица в продължение на 24 седмици.

Проучване II обхваща 544 болни с умерено изразена до тежка форма на активен ревматоиден артрит на възраст  $\geq 18$  години, при които е проведено неуспешно лечение с поне един модифициращ заболяването анти-ревматичен продукт. Прилагани са дози от 20 или 40 mg Trudexa през седмица подложно и плацебо в алтернативните седмици или ежеседмично за 26 седмици; плацебо е прилагано всяка седмица за същия период. Не са позволявани други модифициращи заболяването анти-ревматични лекарствени продукти.

Проучване III обхваща 619 болни с умерено изразена до тежка форма на активен ревматоиден артрит на възраст  $\geq 18$  години, които са имали недостатъчен ефект от приложение на метотрексат в дози 12,5 до 25 mg (10 mg при нисък толеранс към метотрексат) седмично и дозата на метотрексата е останала без промяна между 12,5 и 25 mg седмично. В това проучване има три групи пациенти. Първата получава плацебо инжекции всяка седмица за 52 седмици. Втората получава 20 mg Trudexa седмично за 52 седмици. Третата получава 40 mg Trudexa през седмица, а в алтернативните седмици получава плацебо. Впоследствие на пациентите, включени в откритата продължаваща фаза, е прилагано 40 mg Trudexa през седмица за период до 60 месеца.

Проучване IV включва 636 болни с умерено изразена до тежка форма на активен ревматоиден артрит на възраст  $\geq 18$  години. На пациентите е позволено да бъдат или нелекувани досега с

модифициращи заболяването анти-ревматични лекарствени продукти, или да останат на предишното си ревматологично лечение при условие, че то е стабилно за минимум 28 дни. Леченията включват метотрексат, лефлуномид, хидроксихлороквин, сулфасалазин и/или златни соли. Пациентите са рандомизирани и са получили 40 mg Trudexa или плацебо през седмица за 24 седмици.

Проучване V обхваща 799 нелекувани с метотрексат възрастни пациенти, с умерено изразена до тежка форма на ранен, активен ревматоиден артрит (средна продължителност на заболяването по-малко от 9 месеца). Това проучване оценява ефективността на комбинацията Trudexa 40 mg през седмица и метотрексат, монотерапията с Trudexa 40 mg през седмица и монотерапията с метотрексат, за редуциране на признаците и симптомите, както и честотата на прогресия на ставното увреждане при ревматоиден артрит за 104 седмици.

Първичната цел на проучвания I, II и III и вторичната цел на проучване IV е установяване на процента от пациенти, които са достигнали АКР 20 отговор на седмица 24 или 26. Първичната цел на проучване V е установяване на процента от пациенти, които са достигнали АКР 50 отговор на седмица 52. Проучвания III и V имаха и допълнителни първични цели на 52 седмица - да установят забавянето на прогресията на болестта (според рентгенологичните резултати). Проучване III имаше също за първична цел да установи и промените в качеството на живот.

#### АКР- отговор

Процентът на болните лекувани с Trudexa с отговор по АКР 20, 50 и 70 е постоянен в проучвания I, II и III. Резултатите за приложението на Trudexa 40 mg през седмица са обобщени в таблица 3.

**Таблица 3: АКР отговори при плацебо-контролирани проучвания (процент пациенти)**

| Отговор   | Проучване I <sup>a**</sup>           |                                                    | Проучване II <sup>a**</sup> |                               | Проучване III <sup>a**</sup>          |                                                     |
|-----------|--------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|           | Плацебо/<br>MTX <sup>c</sup><br>N=60 | Trudexa <sup>b</sup> /<br>MTX <sup>c</sup><br>N=63 | Плацебо<br>N=110            | Trudexa <sup>b</sup><br>N=113 | Плацебо/<br>MTX <sup>c</sup><br>N=200 | Trudexa <sup>b</sup> /<br>MTX <sup>c</sup><br>N=207 |
| АКР 20    |                                      |                                                    |                             |                               |                                       |                                                     |
| 6 месеца  | 13,3%                                | 65,1%                                              | 19,1%                       | 46,0%                         | 29,5%                                 | 63,3%                                               |
| 12 месеца | NA                                   | NA                                                 | NA                          | NA                            | 24,0%                                 | 58,9%                                               |
| АКР 50    |                                      |                                                    |                             |                               |                                       |                                                     |
| 6 месеца  | 6,7%                                 | 52,4%                                              | 8,2%                        | 22,1%                         | 9,5%                                  | 39,1%                                               |
| 12 месеца | NA                                   | NA                                                 | NA                          | NA                            | 9,5%                                  | 41,5%                                               |
| АКР 70    |                                      |                                                    |                             |                               |                                       |                                                     |
| 6 месеца  | 3,3%                                 | 23,8%                                              | 1,8%                        | 12,4%                         | 2,5%                                  | 20,8%                                               |
| 12 месеца | NA                                   | NA                                                 | NA                          | NA                            | 4,5%                                  | 23,2%                                               |

<sup>a</sup> Проучване I на 24 седмица, проучване II на 26 седмица и проучване III на 24 и 52 седмица

<sup>b</sup> 40 mg Trudexa приложени през седмица

<sup>c</sup> MTX= метотрексат

<sup>\*\*</sup> p<0,01, Trudexa спрямо плацебо

В проучвания I-IV са подобрени всички индивидуални критерии на въпросника на АКР (брой на болни стави и оточни стави, оценка на лекаря и пациента за активността на болестта и болката, индекс на инвалидизация, стойности на С-реактивен протеин в mg/dl) на 24 или 26 седмици в сравнение с плацебо. В проучване III това подобрение се запазва и до 52 седмици. В допълнение, степента на АКР отговор се поддържа в повечето пациенти, проследени през откритата фаза, продължаваща до седмица 104. 114 от 207 пациента продължават да бъдат на

Trudexa 40 mg през седмица в продължение на 60 месеца. От тях 86, 72 и 41 пациента са дали на 60 месец респективно ACR 20/50/70 отговор.

В проучване IV е постигнат сигнификантно по-добър АCR 20 отговор при пациенти, лекувани с Trudexa и стандартно лечение, отколкото при пациенти, получавали плацебо и стандартна терапия ( $p < 0,001$ ).

В проучвания I-IV, пациентите лекувани с Trudexa са достигали статистически значим по-бърз отговор по АCR 20 и 50 между първата и втора седмица, в сравнение с плацебо.

В проучване V при пациенти с ранен ревматоиден артрит, нелекувани преди с метотрексат, комбинираната терапия с Trudexa и метотрексат доведе до по-бърз и значимо по-добър АCR отговор на 52 седмица, отколкото монотерапията с метотрексат и монотерапията с Trudexa. Отговорът се запази и до 104 седмица (вж. таблица 4).

**Таблица 4: АCR отговори в проучване V (процент пациенти)**

| Отговор                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | MTX<br>n=257 | Trudexa<br>n=274 | Trudexa/MTX<br>n=268 | p-стойност <sup>a</sup> | p-стойност <sup>b</sup> | p-стойност <sup>c</sup> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------|----------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| AKR 20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |              |                  |                      |                         |                         |                         |
| 52 седмица                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 62,6%        | 54,4%            | 72,8%                | 0,013                   | <0,001                  | 0,043                   |
| 104 седмица                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 56,0%        | 49,3%            | 69,4%                | 0,002                   | <0,001                  | 0,140                   |
| AKR 50                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |              |                  |                      |                         |                         |                         |
| 52 седмица                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 45,9%        | 41,2%            | 61,6%                | <0,001                  | <0,001                  | 0,317                   |
| 104 седмица                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 42,8%        | 36,9%            | 59,0%                | <0,001                  | <0,001                  | 0,162                   |
| AKR 70                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |              |                  |                      |                         |                         |                         |
| 52 седмица                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 27,2%        | 25,9%            | 45,5%                | <0,001                  | <0,001                  | 0,656                   |
| 104 седмица                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 28,4%        | 28,1%            | 46,6%                | <0,001                  | <0,001                  | 0,864                   |
| <p>a. p-value е от сравнението на групите монотерапия с метотрексат и комбинирана терапия Trudexa/метотрексат, използвайки теста на Mann-Whitney U.</p> <p>b. p-value е от сравнението на групите монотерапия с Trudexa и комбинирана терапия Trudexa/метотрексат, използвайки теста на Mann-Whitney U.</p> <p>c. p-value е от сравнението на групите монотерапия Trudexa и монотерапия метотрексат, използвайки теста Mann-Whitney U.</p> |              |                  |                      |                         |                         |                         |

На 52 седмица, 42,9% от пациентите на комбинирана терапия Trudexa/метотрексат достигнаха клинична ремисия ( $\text{DAS28} < 2,5$ ) в сравнение с 20,6% от пациентите на монотерапия с метотрексат и 23,4% от пациентите на монотерапия с Trudexa. Комбинираната терапия с Trudexa/метотрексат беше клинично и статистически по-добра в сравнение с метотрексат ( $p < 0,001$ ) и монотерапия с Trudexa ( $p < 0,001$ ) при намаляване прогресията на заболяването при пациенти с ранно диагностицирана умерено изразена до тежка форма на ревматоиден артрит. Отговорът към двете групи на монотерапия беше близък ( $p = 0,447$ ).

#### Рентгенологичен отговор

В проучване III, в което лекуваните с Trudexa пациенти са със средна продължителност на ревматоидния артрит 11 години, е направена рентгенологична оценка на структурните промени в ставите, която е представена като промяна в модифицираната скала на Sharp и нейните компоненти, сбора на ерозиите и резултата от стеснението на ставното пространство. За пациентите на Trudexa/метотрексат е установена статистически значима по-малка прогресия, в сравнение с пациентите получаващи метотрексат самостоятелно за 6 и 12 месеца (виж таблица 5). Данните от откритата продължаваща фаза показват, че намаляването на степента на прогресиране на структурните увреди се поддържа 60 месеца при някои от пациентите. 113/207 от пациентите лекувани с 40 mg Trudexa през седмица са били оценявани рентгенологично след



5 години. От тях 66 пациенти не показват развитие на структурни увреждания, определени чрез промяната на TSS на нула или по-ниско.

**Таблица 5: Средна рентгенологична промяна след 12 месеца в проучване III**

|                            | Плацебо/<br>MTX <sup>a</sup> | Trudexa/MTX<br>40 mg през<br>седмица | Плацебо/MTX-<br>Trudexa/MTX<br>(95% доверителен<br>интервал <sup>b</sup> ) | p-стойност     |
|----------------------------|------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Общ резултат по Sharp      | 2,7                          | 0,1                                  | 2,6 (1,4; 3,8)                                                             | $\leq 0,001^c$ |
| Резултат върху ерозиите    | 1,6                          | 0,0                                  | 1,6 (0,9; 2,2)                                                             | $\leq 0,001$   |
| JSN <sup>d</sup> резултати | 1,0                          | 0,1                                  | 0,9 (0,3; 1,4)                                                             | 0,002          |

<sup>a</sup> метотрексат

<sup>b</sup> 95% доверителен интервал за разликите в резултатите за промените между метотрексат и Trudexa

<sup>c</sup> въз основа на ранков анализ

<sup>d</sup> Joint Space Narrowing (стесняване на ставното пространство)

В проучване V, структурната увреда беше оценена рентгенологично и показана като промяна в модифицираната скала на Sharp (вж. таблица 6).

**Таблица 6: Средна рентгенологична промяна на 52 седмица в проучване V**

|                         | MTX<br>n=257<br>(95%<br>доверителен<br>интервал) | Trudexa<br>n=274<br>(95%<br>доверителен<br>интервал) | Trudexa/MT<br>X<br>n=268<br>(95%<br>доверителен<br>интервал) | p-<br>стойност<br><sup>a</sup> | p-<br>стойност<br><sup>b</sup> | p-<br>стойност<br><sup>c</sup> |
|-------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Общ резултат по Sharp   | 5,7 (4,2-7,3)                                    | 3,0 (1,7-4,3)                                        | 1,3 (0,5-2,1)                                                | $< 0,001$                      | 0,0020                         | $< 0,001$                      |
| Резултат върху ерозиите | 3,7 (2,7-4,7)                                    | 1,7 (1,0-2,4)                                        | 0,8 (0,4-1,2)                                                | $< 0,001$                      | 0,0082                         | $< 0,001$                      |
| JSN резултати           | 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-value е от сравнението на групите монотерапия с метотрексат и комбинирана терапия Trudexa/метотрексат, използвайки теста на Mann-Whitney U.

b. p-value е от сравнението на групите монотерапия с Trudexa и комбинирана терапия Trudexa/метотрексат, използвайки теста на Mann-Whitney U.

c. p-value е от сравнението на групите монотерапия Trudexa и монотерапия метотрексат, използвайки теста Mann-Whitney U.

След 52 седмично и 104 седмично лечение, процентът пациенти без прогресия (промяната спрямо изходната модифицирана по Sharp  $\leq 0,5$ ) бе сигнификантно по-висок при комбинираната терапия с Trudexa/метотрексат (съответно 63,8% и 61,2%) в сравнение с монотерапия метотрексат (съответно 37,4% и 33,5%,  $p < 0,001$ ) и монотерапия с Trudexa (съответно 50,7%,  $p < 0,002$  и 44,5%,  $p < 0,001$ ).

## Качество на живот и физически функции

Свързаното със здравословното състояние качество на живот и физически функции са оценени посредством индекс за инвалидизация на "Въпросник за оценка на здравето" (ВОЗ) във всичките четири добре контролирани проучвания, а в проучване III тази оценка е и предварително зададена първична цел за оценка на 52 седмица. Всички дозировки и схеми на приложение на Trudexa в четирите проучвания показват статистически значимо по-голямо подобрене в индекса на инвалидизация на ВОЗ, като се сравняват изходните стойности, с тези на шестия месец, спрямо плацебо, а в проучване III, същото е наблюдавано на 52 седмица. Резултатите от кратката форма на наръчника за здравето (SF 36) за всички дози/схеми с Trudexa във всичките четири добре контролирани проучвания подкрепят тези данни със статистически значимо подобрене в сбора от физическите показатели, както и статистически значими стойности в разделите за болка и жизнеспособност за 40 mg през седмица. Статистически значимо намаляване на хроничната умора, измерена по скалата за функционална оценка на лечението на хроничните болести (ФОЛХБ), е наблюдавано във всичките три проучвания, в които тя е била оценявана (проучвания I, III и IV).

В проучване III, подобрението във физическата функция се запазва и на 260 седмица (60 месеца) от откритото лечение. Подобрене в качеството на живот е било отчитано до 156 седмица (36 месеца) и е поддържано през това време.

В проучване V, подобрението в индекса на инвалидизация по ВОЗ и физическия показател по SF 36, показват по-значително подобрене ( $p < 0,001$ ) на седмица 52 при комбинираната терапия с Trudexa/метотрексат спрямо монотерапия с метотрексат и монотерапия с Trudexa, което се запазва до 104 седмица.

## Псориатичен артрит

Trudexa 40 mg, прилагана през седмица, е изследвана на пациенти с умерено изразена до тежка форма на активен псориатичен артрит в две плацебо-контролирани проучвания, проучвания VI и VII. Проучване VI с 24-седмична продължителност, обхваща 313 възрастни пациенти с неадекватен отговор към терапия с нестероидни противовъзпалителни средства, от които около 50% са приемали метотрексат. Проучване VII с 12-седмична продължителност, обхваща 100 пациенти с неадекватен отговор към терапия с модифициращи заболяването антиревматични лекарствени продукти.

Има недостатъчни доказателства за ефикасността на Trudexa при пациенти с подобен на псориатична артропатия анкилозиращ спондилит, поради малкият брой изследвани пациенти (виж таблица 7).

**Таблица 7: АКР отговори в плацебо-контролирано проучване при псориатичен артрит (процент пациенти)**

|            | Проучване VI     |                  | Проучване VII   |                 |
|------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|
| Отговор    | Плацебо<br>N=162 | Trudexa<br>N=151 | Плацебо<br>N=49 | Trudexa<br>N=51 |
| АКР 20     |                  |                  |                 |                 |
| 12 седмица | 14%              | 58%***           | 16%             | 39%*            |
| 24 седмица | 15%              | 57%***           | N/A             | N/A             |
| АКР 50     |                  |                  |                 |                 |
| 12 седмица | 4%               | 36%***           | 2%              | 25%***          |
| 24 седмица | 6%               | 39%***           | N/A             | N/A             |
| АКР 70     |                  |                  |                 |                 |
| 12 седмица | 1%               | 20%***           | 0%              | 14%*            |
| 24 седмица | 1%               | 23%***           | N/A             | N/A             |

\*\*\* $p < 0,001$  за всички сравнения между Trudexa и плацебо

\* $p < 0,05$  за всички сравнения между Trudexa и плацебо

N/A неприложимо

АКР отговорът в проучване VI е подобен на едновременното лечение с и без метотрексат

Пациентите на лечение с Trudexa показаха повишаване на физическите показатели според оценката по ВОЗ и кратката форма на наръчника за здравето (SF 36), от изходната до 24 седмица.

#### Анкилозиращ спондилит

Ефектът на Trudexa 40 mg, прилаган през седмица, е оценен при 393 пациенти в две рандомизирани 24-седмични, двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания при пациенти с активен анкилозиращ спондилит (средната изходна оценка за активността на заболяването [Индекс за активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Бат - ИАЗАСБ [BASDAI]] е била 6,3 за всички групи), които не са отговорили адекватно на конвенционалната терапия. Седемдесет и девет пациенти (20,1%) са лекувани едновременно с модифициращи заболяването антиревматични лекарствени продукти и 37 пациенти (9,4%) – с глюкокортикостероиди. Слепият период беше последван от период на открито проучване, по време на което пациентите получаваха Trudexa 40 mg, прилаган през седмица, подкожно, в продължение на 28 допълнителни седмици. Пациентите ( $n=215$ ; 54,7%), които не бяха постигнали ОАС (оценка при анкилозиращ спондилит [ASAS]) 20 на 12-та или 16-та, или 20-та седмица, получаваха открито адалимумаб 40 mg, през седмица, подкожно, поради ранно проявена липса на отговор, и впоследствие при статистическия анализ на двойно-слепия период бяха считани за не отговорили на лечението.

Резултатите от по-голямото проучване (VIII) с 315 пациенти показаха статистически значимо подобрение на признаците и симптомите на анкилозиращ спондилит при пациентите, третиран с Trudexa, в сравнение с пациентите, получаващи плацебо. Значим отговор беше отбелязан най-рано на 2-та седмица, като се запазваше в продължение на 24 седмици (таблица 8).

**Таблица 8. Ефекти от лечението при плацебо-контролирано проучване на анкилозиращ спондилит – Проучване VIII**  
**Редуциране на признаците и симптомите**

| Отговор                         | плацебо<br>N=107 | Trudexa<br>N=208 |
|---------------------------------|------------------|------------------|
| ОАС [ASAS] <sup>a</sup> 20      |                  |                  |
| Седмица 2                       | 16%              | 42%***           |
| Седмица 12                      | 21%              | 58%***           |
| Седмица 24                      | 19%              | 51%***           |
| ОАС [ASAS] 50                   |                  |                  |
| Седмица 2                       | 3%               | 16%***           |
| Седмица 12                      | 10%              | 38%***           |
| Седмица 24                      | 11%              | 35%***           |
| ОАС [ASAS] 70                   |                  |                  |
| Седмица 2                       | 0%               | 7%**             |
| Седмица 12                      | 5%               | 23%***           |
| Седмица 24                      | 8%               | 24%***           |
| ИАЗАСБ [BASDAI] <sup>b</sup> 50 |                  |                  |
| Седмица 2                       | 4%               | 20%***           |
| Седмица 12                      | 16%              | 45%***           |

|            |     |        |
|------------|-----|--------|
| Седмица 24 | 15% | 42%*** |
|------------|-----|--------|

\*\*\*, \*\* Статистически значими при  $p < 0,001$ ,  $< 0,01$  за всички сравнения между Trudexa и плацебо на 2-ра, 12-та и 24 седмица.

<sup>a</sup> Оценки при анкилозиращ спондилит

<sup>b</sup> Индекс за активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Бат

Пациентите, лекувани с Trudexa, получиха на 12-та седмица статистически значимо подобрене, което се запази до 24-та седмица, както според SF36, така и според Въпросника за качеството на живот на пациенти с анкилозиращ спондилит – ВКЖПАС [ASQoL].

Подобни тенденции (макар и не винаги статистически значими) бяха установени и при по-малкото рандомизирано двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване (IX) на 82-ма възрастни пациенти с активен анкилозиращ спондилит.

### Болест на Crohn

Извърши се оценка на безопасността и ефикасността на Trudexa при повече от 1400 пациенти с умерена до тежка активна форма на болестта на Crohn (индекс на активност на болестта на Crohn (CDAI)  $\geq 220$  и  $\leq 450$ ) в хода на рандомизирани, двойно-сляпо, плацебо-контролирани изпитвания. При 478 от включените в изследванията пациенти (32%) се определи тежка форма на болестта (CDAI скор  $> 300$  и съпътстващо лечение с кортикостероиди и/или имunosупресори), съответстващи на групите, посочени в показанията за употреба (вж. точка 4.1). Поради разрешеното прилагане заедно със стабилни дози аminosалицилати, кортикостероиди и/или имуномодулатори, 79% от пациентите продължиха да приемат поне едно от изброените средства.

В две от изследванията, CLASSIC I и GAIN, се извърши оценка на индуцирането на клинична ремисия (дефинирана като CDAI  $< 150$ ). В хода на изследването CLASSIC I 299 пациенти, нелекувани с TNF-антагонист бяха рандомизирани в една от четирите групи: плацебо през седмици 0 и 2, 160 mg Trudexa през седмица 0 и 80 mg през седмица 2, 80 mg Trudexa през седмица 0 и 40 mg Trudexa през седмица 2, и 40 mg Trudexa през седмица 0 и 20 mg Trudexa през седмица 2. При изследването GAIN 325 пациенти, загубили отговор или с непоносимост към инфликсимаб, бяха рандомизирани да получават или 160 mg Trudexa през седмица 0 и 80 mg Trudexa през седмица 2, или плацебо през седмици 0 и 2. Първично неотговарящите биваха изключвани от проучванията и следователно не участваха в по-нататъшната оценка.

Поддържането на клинична ремисия стана обект на изследването CHARM. При него 854 пациенти получават в открито проучване 80 mg Trudexa през седмица 0 и 40 mg Trudexa през седмица 2. През седмица 4 пациентите са рандомизирани в следните групи: 40 mg през седмица, 40 mg ежеседмично или плацебо с обща продължителност на изпитването 56 седмици. Пациенти в клиничен отговор (намаляване на CDAI  $\geq 70$ ) през седмица 4 бяха извадени и анализирани отделно от тези, при които отсъства клиничен отговор през седмица 4. Намаляване дозата на кортикостероидите се разреши след седмица 8.

В таблица 9 са представени индуцирането на ремисия и отговорът в хода на изпитванията CLASSIC I и GAIN.

**Таблица 9: Индуциране на клинична ремисия и отговор  
(% пациенти)**

|                           | <b>CLASSIC I: Пациенти, което приемат инфликсимаб за първи път</b> |                                        |                                       | <b>GAIN: пациенти, приемали и преди инфликсимаб</b> |                                        |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------|
|                           | <b>Плацебо<br/>N=74</b>                                            | <b>Trudexa<br/>80/40 mg<br/>N = 75</b> | <b>Trudexa<br/>160/80 mg<br/>N=76</b> | <b>Плацебо<br/>N=166</b>                            | <b>Trudexa<br/>160/80 mg<br/>N=159</b> |
| Седмица 4                 |                                                                    |                                        |                                       |                                                     |                                        |
| Клинична ремисия          | 12%                                                                | 24%                                    | 36%*                                  | 7%                                                  | 21%*                                   |
| Клиничен отговор (CR-100) | 24%                                                                | 37%                                    | 49%**                                 | 25%                                                 | 38%**                                  |

Всички стойности на *p* се отнасят за сравняване на съотношенията Trudexa срещу плацебо по двойки

\*  $p < 0.001$

\*\*  $p < 0.01$

При схемите на индуциране с дози 160/80 mg и 80/40 mg до седмица 8 са наблюдавани сходни честоти на ремисиите, а нежеланите събития са наблюдавани по-често при групата, приемала 160/80 mg.

При изследването CHARM през седмица 4 58% (499/854) от пациентите са в клиничен отговор и оценени при първичния анализ. От тези в клиничен отговор през седмица 4, 48% са били подлагани преди това на анти- TNF терапия. Поддържането на ремисията и честотата на отговора са представени в таблица 10. Резултатите за клиничната ремисия остават относително постоянни, независимо от предхождащото подлагане на терапия с TNF-антагонист.

**Таблица 10: Поддържане на клинична ремисия и отговор  
(% пациенти)**

|                                                                       | <b>Плацебо</b> | <b>40 mg Trudexa<br/>през седмица</b> | <b>40 mg Trudexa<br/>ежеседмично</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Седмица 26</b>                                                     | <b>N=170</b>   | <b>N=172</b>                          | <b>N=157</b>                         |
| Клинична ремисия                                                      | 17%            | 40%*                                  | 47%*                                 |
| Клиничен отговор (CR-100)                                             | 27%            | 52%*                                  | 52%*                                 |
| Пациенти в свободна от стероиди ремисия за $\geq 90$ дни <sup>a</sup> | 3% (2/66)      | 19% (11/58)**                         | 15% (11/74)**                        |
| <b>Седмица 56</b>                                                     | <b>N=170</b>   | <b>N=172</b>                          | <b>N=157</b>                         |
| Клинична ремисия                                                      | 12%            | 36%*                                  | 41%*                                 |
| Клиничен отговор (CR-100)                                             | 17%            | 41%*                                  | 48%*                                 |
| Пациенти в свободна от стероиди ремисия за $\geq 90$ дни <sup>a</sup> | 5% (3/66)      | 29% (17/58)*                          | 20% (15/74)**                        |

\*  $p < 0.001$  за пропорционалното сравнение на двойките Trudexa срещу плацебо

\*\*  $p < 0.02$  за пропорционалното сравнение на двойките Trudexa срещу плацебо

<sup>a</sup> от пациентите на кортикостероидна терапия на изходното ниво

Сред пациентите, които не дадоха отговор през седмица 4, 43% от болните на поддържащо лечение с Trudexa отговориха до седмица 12 в сравнение с 30% от пациентите на поддържаща терапия с плацебо. Тези резултати подсказват, че при някои пациенти, при които отговорът не идва до седмица 4, настъпва положителен ефект от продължителната поддържаща терапия до

седмица 12. Терапията, надхвърлила рамките на 12 седмици не води до значително по-голям брой отговори (вж. точка 4.2).

### Качество на живот

При изследванията CLASSIC I и GAIN се постигна статистически значимо подобрене в общия скор на въпросника за специфичната възпалителна болест на червата (IBDQ) през седмица 4 при пациентите, рандомизирани да получават Trudexa 80/40 mg и 160/80 mg в сравнение с плацебо, както и през седмици 26 и 56 на изследването CHARM при групите, лекувани с адалимумаб в сравнение с плацебо групата.

### Имуногенност

Продукцията на антитела срещу адалимумаб е свързана с повишен клирънс и намалена ефикасност на адалимумаб. Не се установява пряка връзка между наличието на антитела срещу адалимумаб и нежеланите ефекти.

Пациентите в проучвания I, II и III са изследвани многократно за антитела срещу адалимумаб в шест до дванайсет месечния период. В пилотните проучвания, антитела срещу адалимумаб са открити при 58/1053 (5,5%) пациенти лекувани с адалимумаб в сравнение с 2/370 (0,5%) на плацебо. При пациентите без даване едновременно на метотрексат, честотата е 12,4%, в сравнение с 0,6%, когато адалимумаб е използван като допълнение към метотрексат.

При пациенти с псориатичен артрит антитела срещу адалимумаб са установени при 38 от 376 пациенти (10%), лекувани с адалимумаб. При пациентите, които не са получавали едновременно метотрексат, антитела са установени при 13,5 % (24 от 178 пациенти), докато при получаващите адалимумаб като допълнение към метотрексат, честотата е била 7 % (14 от 198 пациенти).

При пациенти с анкилозиращ спондилит антитела са открити при 17 от 204 пациенти (8,3%), лекувани с адалимумаб. При пациентите, които не са получавали едновременно метотрексат, честотата е била 8,6% (16 от 185), докато при получаващите адалимумаб като допълнение към метотрексат честотата е била 5,3 % (1 от 19 пациенти).

При пациенти с болестта на Crohn антитела срещу адалимумаб са открити в 7 от 269 случая (2,6%) на терапия с адалимумаб.

Тъй като анализът за имуногенност е продуктово-специфичен, сравнението на честотата на поява на антитела с тази, предизвикана от други продукти, е неподходящо.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

След подкожно приложение на еднократна доза от 40 mg, резорбцията и разпределението на адалимумаб са бавни, като пиковите плазмени концентрации се достигат около 5 дни след приложението. Абсолютната средна бионаличност на адалимумаб, определена от трите проучвания след еднократна подкожна доза от 40 mg, е 64%. След еднократно интравенозно приложение в дози от 0,25 до 10 mg/kg, концентрациите са пропорционални на дозата. След дози от 0,5 mg/kg (~40 mg), клирънсът варира от 11 до 15 ml/час, а обемът на разпределение (Vss) варира между 5 и 6 литра, а средното крайно време на полуживот е около две седмици. Концентрацията на адалимумаб в синовиалната течност на различни болни с ревматоиден артрит варира между 31 и 96% от серумната концентрация.

След подкожно приложение на 40 mg Trudexa през седмица при пациенти с ревматоиден артрит (РА), средните равновесни концентрации са около 5 µg/ml (при приложение без метотрексат) и съответно 8-9 µg/ml (ако Trudexa се прилага заедно с метотрексат). Реалните серумни нива на адалимумаб в равновесно състояние се покачват относително пропорционално на дозата след подкожно инжектиране на 20, 40 и 80 mg през седмица или всяка седмица.

При пациенти с болестта на Crohn натоварващата доза от 80 mg Trudexa през седмица 0, последвана от 40 mg Trudexa през седмица 2, постига средна равновесна концентрация на серумния адалимумаб от приблизително 5,5 µg/ml по време на индукционния период. Натоварваща доза от 160 mg Trudexa през седмица 0, последвана от 80 mg Trudexa през седмица 2, постига средна равновесна концентрация на серумния адалимумаб от приблизително 12 µg/ml по време на индукционния период. При пациенти с болестта на Crohn, приемали поддържаща доза от 40 mg Trudexa през седмица, се наблюдават средни равновесни нива от около 7 µg/ml.

Популационни фармакокинетични анализи на данни върху повече от 1300 болни от РА, разкриват тенденция за несъмнено по-висок клирънс на адалимумаб при пациенти с по-голямо телесно тегло. След отчитане на разликите в телесното тегло, се установява, че възрастта и полът изглежда имат минимален ефект върху клирънса на адалимумаб. Наблюдавано е, че серумните нива на свободен адалимумаб (несвързан с антитела към адалимумаб, ААА) са по-ниски при пациенти с малко ААА. Trudexa не е изследвана при деца и при болни с бъбречна или чернодробна недостатъчност.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Предклиничните данни не показват особени рискове за хората при проучвания за токсичност с еднократна и многократни дози, и генотоксичност.

При макаци е проведено проучване на токсичността върху ембрио-феталното / перинаталното развитие в дози 0, 30 и 100 mg/kg (9-17 маймуни / групи), което не е доказало вредности за плода от адалимумаб. Поради липсата на подходящи модели за антитяло с ограничена кръстосана реактивност към TNF на гризачите и развитието на неутрализиращи антитела при гризачите, не са проведени проучвания на адалимумаб върху карциногенезата и стандартна оценка на фертилитета и постнаталната токсичност.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Манитол  
Лимонена киселина монохидрат  
Натриев цитрат  
Натриев дихидрогенфосфат дихидрат  
Динатриев фосфат дихидрат  
Натриев хлорид  
Полисорбат 80  
Натриев хидроксид  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

### **6.3 Срок на годност**

18 месеца

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Флаконът да се съхранява в картонената кутия. Да не се замразява.

#### **6.5 Данни за опаковката**

Trudexa 40 mg инжекционен разтвор в стъклен флакон за еднократна употреба (стъкло тип I), затворен с гумена запушалка, алуминиева обкатка и изтегляща се пломба:

Опаковка с:

1 блистер, съдържащ 1 флакон (0,8 ml стерилен разтвор), 1 празна стерилна спринцовка в торбичка и 2 алкохолни тампона.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Abbott Laboratories Ltd.  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Обединено Кралство

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/03/257/001

### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

1 септември 2003

### **10. ДАТА НА РЕВИЗИЯ НА ТЕКСТА**



## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trudexa 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка еднократна доза в предварително напълнена спринцовка от 0,8 ml съдържа 40 mg адалимумаб (*adalimumab*).

Адалимумаб е рекомбинантно човешко моноклонално антитяло, извлечено от клетки от яйчници на китайски хамстери.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### Ревматоиден артрит

Trudexa в комбинация с метотрексат е показана за:

лечение на умерено изразена до тежка форма на активен ревматоиден артрит при възрастни пациенти, когато отговорът към модифициращите заболяването антиревматични лекарствени продукти, включително метотрексат е недостатъчен.

лечение на тежка, активна и напреднала форма на ревматоиден артрит при възрастни, които не са лекувани преди с метотрексат.

Trudexa може да се прилага като монотерапия в случай на непоносимост към метотрексат или когато продължителното лечение с метотрексат не е подходящо.

Trudexa показва намаляване степента на прогресия на ставното увреждане, което е измерено с рентгеново изследване, и подобрява физическата функция, когато се прилага в комбинация с метотрексат.

#### Псориатичен артрит

Trudexa е показана за лечение на активна и напреднала форма на псориатичен артрит при възрастни, когато отговорът към предходната, модифицираща заболяването антиревматична лекарствена терапия, е недостатъчен.

#### Анкилозиращ спондилит

Trudexa е показана за лечение на тежка активна форма на анкилозиращ спондилит при възрастни, когато отговорът към стандартната терапия е недостатъчен.

#### Болест на Crohn

Trudexa е показана за лечение на тежка активна форма на болестта на Crohn при пациенти, при които липсва терапевтичен отговор на цялостно и в достатъчна степен проведен курс на лечение с кортикостероид и/или имunosупресор или такива, които имат непоносимост или медицински противопоказания за подобен вид терапия.

Индукционната терапия с Trudexa трябва да се провежда в комбинация с кортикостероиди. Монотерапия с Trudexa е възможна при непоносимост към кортикостероиди или когато продължителната терапия с кортикостероиди е неподходяща (вж. точка 4.2).

#### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Лечението с Trudexa трябва да се назначава и проследява от лекар-специалист с опит в диагностиката и лечението на ревматоиден, псориатичен артрит, анкилозиращ спондилит или болестта на Crohn. На пациентите на лечение с Trudexa трябва да се дава специална сигнална карта.

След съответно обучение в инжекционна техника, пациентите могат да си самоинжектират Trudexa, ако лекарят сметне това за уместно, и под съответния медицински контрол, когато е необходимо.

По време на лечението с Trudexa е наложително оптимизирането на съпътстващите терапии (напр. с кортикостероиди и/или имуномодулатори).

##### Възрастни

##### Ревматоиден артрит

Препоръчителната доза Trudexa за възрастни пациенти с ревматоиден артрит е 40 mg адалимумаб през седмица, в еднократна доза, инжектирана подкожно. По време на лечението с Trudexa може да продължи приложението на метотрексат.

По време на лечението с Trudexa може да продължи приложението на глюкокортикостероиди, салицилати, нестероидни противовъзпалителни средства или аналгетици. По отношение на комбиниране с други модифициращи заболяването антиревматични лекарствени продукти освен метотрексат, вж. точки 4.4. и 5.1.

При монотерапия, някои пациенти, които получават намаление в отговора си към Trudexa, могат да имат полза от увеличение на честотата на дозиране до 40 mg адалимумаб ежеседмично.

##### Псориатичен артрит и анкилозиращ спондилит

Препоръчителната доза Trudexa за пациенти с псориатичен артрит и анкилозиращ спондилит е 40 mg адалимумаб през седмица, в еднократна доза, инжектирана подкожно.

За всички по-горе посочени индикации, наличните данни предполагат, че клиничен отговор се постига обикновено в рамките на 12 седмично лечение. През този период внимателно трябва да бъде преоценена продължителната терапия при пациенти без отговор.

##### Болест на Crohn

Препоръчителната схема за началната доза на терапията с Trudexa при възрастни пациенти с тежка форма на болестта на Crohn е 80 mg през седмица 0, последвани от 40 mg през седмица 2. В случаи на необходимост от по-бърз терапевтичен отговор може да се приложи схемата 160 mg през седмица 0 (под формата на четири инжекции в рамките на едно денонощие или като две инжекции дневно в два последователни дни), след което 80 mg през седмица 2 с пълното съзнание, че по време на индукционната терапия рискът от нежелани ефекти е по-голям.

След индукционната терапия препоръчителната доза е 40 mg през седмица, инжектирани подкожно. Ако пациентът е прекратил терапията с Trudexa, но се появят признаци и симптоми на активност на заболяването, лечението с Trudexa може да бъде подновено. Съществуват твърде малко данни относно подновяване на терапията с Trudexa повече от 8 седмици след последния прием.

По време на поддържащата терапия дозата на кортикостероидите може да се намали постепенно в съответствие с правилата на клиничната практика.

Част от пациентите, при които отговорът на терапията е понижен, могат да имат полза от увеличение на честотата на дозиране до 40 mg адалимумаб ежеседмично.

Онези от пациентите, при които липсва отговор до седмица 4, могат да имат полза от продължително поддържащо лечение до седмица 12. При пациентите без отговор в рамките на посочения период следва да се извърши сериозна преоценка на продължителното лечение

#### Пациенти в старческа възраст

Не е необходимо адаптиране на дозата.

#### Деца и юноши

Няма данни за употребата при деца.

#### Увредена бъбречна и/или чернодробна функция

Trudexa не е изследвана в тази популация от пациенти. Не могат да бъдат направени препоръки за дозиране.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество адалимумаб или към някои от помощните вещества.

Активна туберкулоза или други тежки инфекции като сепсис и опортюнистични инфекции (вж. точка 4.4).

Умерена до тежка сърдечна недостатъчност (NYHA клас III/IV) (вж. точка 4.4).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Инфекции

Пациентите трябва да се следят от близо за инфекции, включително туберкулоза, преди, по време на и след лечението с Trudexa. Тъй като елиминирането на адалимумаб може да трае до пет месеца, то проследяването трябва да продължава през този период.

Лечението с Trudexa не трябва да се започва при пациенти с активна инфекция, включително при хронични или локализирани форми на инфекция, докато инфекцията не бъде овладяна.

Пациентите, които развиват нова инфекция по време на лечението с Trudexa, трябва да се проследяват отблизо. Ако пациентът развие нова сериозна инфекция приложението на Trudexa трябва да бъде прекратено, докато тя не бъде овладяна. Лекарите трябва внимателно да преценят приложението на Trudexa при пациенти с анамнеза за повтарящи се инфекции или при състояния, предразполагащи пациентите към инфекции, както и едновременното приложение на имunosупресивни лекарствени продукти.

### Тежки инфекции:

Клинични проучвания показват повишен риск от развитие на тежки инфекции при пациенти, лекувани с Trudexa. Това наблюдение се подкрепя и от постмаркетинговите резултати. От особено значение са инфекции като пневмония, пиелонефрит, септичен артрит и септицемия.

### Туберкулоза:

Съобщава се за случаи на туберкулоза при пациенти, приемащи Trudexa. Трябва да се отбележи, че в повечето от случаите туберкулозата е била с извънбелодробна локализация, т.е. дисеминирана.

При приложение на Trudexa са съобщавани случаи на сериозни инфекции, сепсис, туберкулоза и други опортюнистични инфекции, в това число и фатални.

Преди започване на лечението с Trudexa всички пациенти трябва да се изследват както за активна, така и за неактивна (латентна) туберкулозна инфекция. Изследването трябва да обхваща обстойна анамнеза, с персонална анамнеза за туберкулоза или възможни предхождащи контакти с пациенти с активна туберкулоза, и минала и/или настояща имуносупресивна терапия. В съответствие с регионалните предписания трябва да се проведат и съответните скринингови изследвания (напр. туберкулинов тест или рентгенография на бял дроб). Препоръчва се провеждането на тези тестове да бъде описано в сигналната карта на пациента. Напомня се на предписващите за риск от фалшиво-отрицателни резултати при кожен туберкулинов тест, особено при тежко-болни пациенти или имунокомпрометирани пациенти.

Ако е установена активна туберкулоза, не трябва да се започва лечение с Trudexa (вж. точка 4.3).

При диагностицирана латентна туберкулоза трябва да се започне профилактично противотуберкулозно лечение в съответствие с регионалните предписания преди започване на лечението с Trudexa. При това положение, трябва внимателно да се прецени съотношението полза/риск от лечение с Trudexa.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да потърсят медицинска помощ при наличие на признаци/симптоми (напр. продължителна кашлица, загуба на тегло, субфебрилитет), които настъпват по време на или след лечение с Trudexa и предполагат наличие на туберкулозна инфекция.

### Други опортюнистични инфекции:

При прилагане на Trudexa се съобщават случаи на свързани с терапията тежки опортюнистични инфекции, напр. пневмоцистна пневмония, дисеминирана хистоплазма, листериоза и аспергилоза.

При проява на продължителни/атипични симптоми/признаци на инфекции или общо влошаване на състоянието на пациенти, лекувани с Trudexa, трябва да се вземе предвид възможността от наличие на опортюнистична инфекция.

### Реактивация на хепатит В

При пациенти с хронично носителство на HBV, лекувани с TNF-антагонисти, в т. ч. Trudexa, е наблюдавано реактивиране на хепатит В. Някои случаи са завършили летално. Пациенти с повишен риск от заразяване с HBV трябва да се изследват за наличие на HBV инфекция преди започване на лечение с TNF-антагонисти, в т.ч. Trudexa. Носители на HBV, които се нуждаят от лечение с Trudexa, трябва да се мониторира стриктно за признаци и симптоми на активна HBV инфекция по време на лечението и няколко месеца след неговото приключване. Засега няма достатъчно данни за лечение на носители на HBV с анти-вирусни препарати в съчетание с TNF-

антагонисти като опит за предотвратяване на реактивирането на HBV. При пациенти, при които се установява реактивиране на HBV, Trudexa трябва да се спре и да се започне ефективно антивирусно лечение в съчетание с подходяща поддържаща терапия.

### Неврологични събития

В редки случаи антагонистите на TNF, в това число и Trudexa, могат да доведат до поява на нови или до изостряне на клиничните симптоми и/или радиографски белези на демиелинизиращите заболявания. Лекарите, предписващи Trudexa, трябва да бъдат особено внимателни при пациенти със съществуващо или новооткрито демиелинизиращо заболяване на централната нервна система.

### Алергични реакции

По време на клиничните проучвания не са описани сериозни алергични реакции от подкожно приложение на Trudexa. Не са чести и леките алергични реакции при приложение на Trudexa по време на клинични проучвания. В постмаркетинговия период много рядко след приложение на Trudexa са съобщавани сериозни алергични реакции, включително анафилаксия. При настъпване на анафилаксия или друга сериозна алергична реакция приложението на Trudexa трябва незабавно да се прекрати и да се започне съответното лечение.

Капачката на иглата на спринцовката съдържа естествена гума (латекс). Това може да предизвика алергични реакции при пациенти, чувствителни към латекс.

### Имуносупресия

При проучване на 64 пациенти с ревматоиден артрит, които са били на лечение с Trudexa, не е установено потискане на свръхчувствителността от забавен тип, нивата на имуноглобулините или промяна в броя на ефекторните Т- и В-клетки, естествените килърни клетки, моноцитите, макрофагите и неутрофилите.

### Злокачествени и лимфопролиферативни заболявания

В частите на контролирани клинични проучвания с TNF-антагонисти повечето случаи на злокачествени заболявания, включително лимфоми са наблюдавани между пациентите, получаващи TNF-антагонисти, в сравнение с пациентите-контроли. Въпреки това, случаите са редки. Освен това, при пациентите с ревматоиден артрит с дългогодишно, високо активно възпалително заболяване е повишен рискът от развитие на лимфоми, което усложнява определянето на риска. Според настоящите познания, при пациенти лекувани с TNF-антагонисти, не може да бъде изключен възможен риск за развитие на лимфоми или други злокачествени заболявания.

Няма провеждани проучвания, които включват пациенти с анамнеза за злокачествени заболявания, или с продължаване на лечението при пациенти, които са развили злокачествено заболяване, докато са получавали Trudexa. Следователно, трябва допълнително внимание, когато се има предвид лечение с Trudexa при тези пациенти (вж. точка 4.8).

В хода на клинично проучване за ефектите на друг TNF-антагонист, инфликсимаб, при пациенти с умерена до тежка хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), се съобщава за повишен брой случаи на развитие на злокачествени заболявания, локализирани предимно в белите дробове или в областта на главата и шията, при пациентите лекувани с infliximab, в сравнение с контролната група. Всички пациенти са с анамнестични данни за тежка системна злоупотреба с тютюнопушене. Следователно, изисква се повишено внимание при употребата на TNF-антагонист при пациенти с ХОББ, както и при пациенти с повишен риск от развитие на злокачествено заболяване поради системна злоупотреба с тютюнопушене.

### Хематологични реакции

Редки съобщения за панцитопения, включително апластична анемия са докладвани с TNF-блокиращите агенти. Нежелани събития от страна на хематологичната система, включително клинично значима цитопения (например тромбоцитопения, левкопения) са съобщавани често с Trudexa. Всички пациенти, докато са на Trudexa, трябва да бъдат съветвани да потърсят медицинска помощ незабавно, ако развият белези и симптоми, подозрителни за кръвна дизкрания (например продължителна температура, контузия, кръвене, бледност). Трябва да се има предвид спиране на лечението с Trudexa при пациенти с потвърдени значителни хематологични отклонения.

### Ваксинации

В хода на клинично проучване, обхващащо 226 възрастни индивиди с ревматоиден артрит, получавали адалимумаб или плацебо, са наблюдавани сходни антителни реакции на стандартната 23-валентна пневмококова ваксина, както и на тривалентната имунизация срещу грип. Не съществуват данни за вторично пренасяне на инфекция чрез живи ваксини при пациенти, лекувани с Trudexa. Пациентите, лекувани с Trudexa, могат да бъдат имунизирани с всякакъв друг вид ваксини, освен живи.

### Застойна сърдечна недостатъчност

В клинично проучване с друг TNF-антагонист са наблюдавани влошаване на застойна сърдечна недостатъчност и повишена смъртност от застойна сърдечна недостатъчност. Случаи на влошаване на застойна сърдечна недостатъчност се съобщават и при пациенти на Trudexa. Trudexa трябва да се прилага с внимание на пациенти с лека сърдечна недостатъчност (NYHA клас I/II). Trudexa е противопоказана при умерена до тежка сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.3). Лечението с Trudexa трябва да се преустанови при новопоявила се или с влошени симптоми застойна сърдечна недостатъчност.

### Автоимунни процеси

Лечението с Trudexa може да доведе до образуване на автоимунни антитела. Не е известно влиянието на продължително лечение с Trudexa върху развитието на автоимунни заболявания. Ако даден пациент развие лупус-подобни симптоми след терапия с Trudexa и покаже положителен резултат за анти-нуклеарни антитела (ANAs), терапията с Trudexa следва да бъде преустановена (вж. точка 4.8).

### Едновременно приложение на TNF-антагонисти и анакинра

Наблюдавани са сериозни инфекции при клинични проучвания на едновременно приложение на анакинра и друг TNF-антагонист, етанерсепт, без допълнителна клинична полза в сравнение със самостоятелното приложение на етанерсепт. Поради естеството на нежеланите реакции наблюдавани при комбинираната терапия на етанерсепт и анакинра, сходна токсичност би могла да произтече от комбинацията на анакинра и други TNF-антагонисти. Ето защо не се препоръчва комбинирането на адалимумаб и анакинра.

### Хирургия

Наличен е ограничен опит за безопасността на хирургичните процедури при пациенти на лечение с Trudexa. Ако се планива хирургична интервенция трябва да се има предвид продължителния полуживот на адалимумаб. Пациент, който се нуждае от операция, докато е на Trudexa, трябва да се проследява отблизо за инфекции и да се вземат съответни мерки. Опитът за безопасността при пациенти, подложени на артропластика, докато получават Trudexa е ограничен.

### Тънкочревна непроходимост

Липсата на отговор на терапията за болестта на Crohn, може да се дължи на наличието на фиксирани фиброзни стриктури, които налагат хирургично лечение. Според наличните данни Trudexa нито влошава състоянието на вече съществуващи, нито причинява нови стриктури.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Trudexa е изследван при пациенти с ревматоиден и псориатичен артрит, приемащи Trudexa като монотерапия и такива, на съпътстващо лечение с метотрексат. Когато Trudexa се дава едновременно с метотрексат, образуването на антитела е по-ниско в сравнение със самостоятелното ѝ приложение. Употребата на Trudexa без метотрексат води до повишено образуване на антитела, повишен клирънс и намалена ефикасност на адалимумаб (вж. точка 5.1).

#### **4.6 Бременност и кърмене**

Не съществуват данни за ефектите от приложението на Trudexa при наредна бременност.

В проведено проучване за токсичност при маймуни нямаше индикации за токсичност на майката, ембриотоксичност или тератогенност. Липсват предклинични данни за постнаталната токсичност и ефектите върху фертилитета при приложение на адалимумаб (вж. точка 5.3).

Поради инхибиране на TNF $\alpha$ , приложението на адалимумаб по време на бременност може да повлияе нормалните имунни отговори при новороденото. Приложението на адалимумаб не се препоръчва по време на бременност. На жени с детероден потенциал силно се препоръчва да употребяват подходяща контрацепция за предотвратяване на забременяване и да продължат да я използват в продължение на поне пет месеца след последното приложение на Trudexa.

##### Употреба по време на кърмене

Не е известно дали адалимумаб се екскретира в човешкото мляко или има системна резорбция след поглъщане.

Поради това, че в човешкото мляко се екскретират човешки имуноглобулини, жените не трябва да кърмят за поне пет месеца след последното приложение на Trudexa.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Няма проучвания за ефектите на Trudexa върху способността за шофиране и работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### **Клинични проучвания**

Trudexa е изследван в контролирани и отворени проучвания при 5293 болни за период до 60 месеца. Тези проучвания включват пациенти с ревматоиден артрит с открито наскоро заболяване или такова с голяма давност, както и пациенти с псориатичен артрит, анкилозен спондилит и болестта на Crohn. Данните в таблица 1 обхващат контролираните проучвания (I – IX, CLASSIC I, GAIN и CHARM) (описани в точка 5.1), които обхващат 3271 болни на лечение с Trudexa и 1809 пациенти, получаващи плацебо или активна контрола по време на контролирания период от проучванията.

Процентът пациенти, които са прекратили лечението си поради нежелани събития по време на двойно-слепия, контролиран период на проучвания I – IX, CLASSIC I, GAIN и CHARM е 5,7% в групата приемащи Trudexa и 5,3% в групата на лечение с контрола.

Нежеланите събития, за които е поне възможно да са причинно свързани с приложението на адалимумаб за проучвания I – IX, CLASSIC I, GAIN и CHARM както клинични, така и

лабораторни, са показани по системи орган клас и честота (много чести  $\geq 1/10$ , чести  $\geq 1/100$   $< 1/10$ , нечести  $\geq 1/1\ 000$  и  $< 1/100$ ) и редки  $< 1/1000$  в таблица 1 по-долу. Във връзка от честотните групи, нежеланите ефекти са представени по ред на намаляващата тежест на проявите.

**Таблица 1:**  
**Нежелани реакции в клинични проучвания**

| Системо-органна класификация                                    | Честота | Нежелани реакции                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Инфекции и инфестации                                           | Чести   | инфекции на долните дихателни пътища (включително пневмония, бронхит), вирусни инфекции (включително грип, херпесни инфекции), кандидоза, бактериални инфекции (включително инфекции на пикочните пътища), инфекции на горните дихателни пътища |
|                                                                 | Нечести | сепсис, абсцес, ставни инфекции, раневи инфекции, , кожни инфекции (включително целулит и импетиго), повърхностни гъбични инфекции (включително на кожа, нокти и крака).                                                                        |
|                                                                 | Редки   | некротизиращ фасциит, опортюнистични инфекции (включително туберкулоза, хистоплазмоза), вирусен менингит, дивертикулит                                                                                                                          |
| Неоплазми доброкачествени и злокачествени (вкл. кисти и полипи) | Нечести | кожен папилом                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                 | Редки   | лимфом, твърди тумори на вътрешни органи (включително на млечната жлеза, яйчниците и тестисите), плоскоклетъчен кожен карцином                                                                                                                  |
| Нарушения на кръвта и лимфната система                          | Чести   | лимфопения,                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                 | Нечести | неутропения (включително агранулоцитоза), левкопения, тромбоцитопения, анемия, , лимфаденопатия, левкоцитоза,                                                                                                                                   |
|                                                                 | Редки   | панцитопения, идиопатична пурпурна тромбоцитопения                                                                                                                                                                                              |
| Нарушения на имунната система                                   | Нечести | ангиоедем, лекарствена свръхчувствителност, сезонна алергия                                                                                                                                                                                     |
|                                                                 | Редки   | системен лупус еритематозус, серумна болест                                                                                                                                                                                                     |
| Нарушения на ендокринната система                               | Редки   | нарушения във функцията на щитовидната жлеза (включително гуша)                                                                                                                                                                                 |
| Нарушения на метаболизма и храненето                            | Нечести | хипокалиемия, увеличени липиди, нарушения в апетита (включително анорексия), , хиперурикемия,                                                                                                                                                   |
|                                                                 | Редки   | хиперкалциемия                                                                                                                                                                                                                                  |
| Психични нарушения                                              | Нечести | , нарушения в настроението, тревожност (включително нервност и възбуда),                                                                                                                                                                        |



|                                                                 |         |                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нарушения на нервната система                                   | Чести   | замаяност (включително вертиго), главоболие, , сетивни неврологични нарушения (включително парестезии) |
|                                                                 | Нечести | синкоп, мигрена, тремор, нарушения в съня                                                              |
|                                                                 | Редки   | мултиплена склероза                                                                                    |
| Нарушения на окото                                              | Чести   | инфекции, дразнене или възпаление на окото                                                             |
|                                                                 | Нечести | инфекции, дразнене или възпаление на окото                                                             |
|                                                                 | Редки   | панофталмит, ирит, глаукома                                                                            |
| Нарушения на ухото и лабиринта                                  | Нечести | в шум в ушите, ушен дискомфорт (включително болезненост и оток)                                        |
|                                                                 | Редки   | загуба на слуха                                                                                        |
| Сърдечни нарушения                                              | Нечести | аритмии, тахикардия, сърцебиене,                                                                       |
|                                                                 | Редки   | сърдечен арест, коронарна артериална недостатъчност, стенокардия, перикарден излив                     |
| Съдови нарушения                                                | Нечести | хипертония, зачервяване, хематом                                                                       |
|                                                                 | Редки   | зачервяване, хематом, съдова оклузия, аортна стеноза, тромбоза, аортна аневризма                       |
| Респираторни, торакални и медиастинални нарушения               | Чести   | кашлица, болка в назофаринкса,                                                                         |
|                                                                 | Нечести | астма, диспнея, , дрезгав глас, назална конгестия,                                                     |
|                                                                 | Редки   | белодробен едем, фарингеален едем, плеврален излив, плеврит                                            |
| Стомашно-чревни нарушения                                       | Чести   | диария, , коремна болка, стоматит и язви в устата, гадене                                              |
|                                                                 | Нечести | ректални хеморагии, гастрит, повръщане, диспепсия,                                                     |
|                                                                 | Редки   | чревна стеноза, колит, ентерит, езофагит                                                               |
| Хепато-билиарни нарушения                                       | Чести   | увеличени чернодробни ензими                                                                           |
|                                                                 | Редки   | хепатална некроза, хепатит                                                                             |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан                          | Чести   | обрив, дерматит и екзема, сърбеж, косопад                                                              |
|                                                                 | Нечести | уртикария, псориазис, екхимоза и повишено нараняване, пурпура,                                         |
|                                                                 | Редки   | еритема мултиформе, паникулит                                                                          |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | Чести   | мускулно-скелетни болки                                                                                |
|                                                                 | Редки   | рабдомиолиза                                                                                           |

|                                                    |             |                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища          | Нечести     | хематурия, бъбречно увреждане, симптоми от страна на пикочния мехур и уретрата,                                    |
|                                                    | Редки       | протеинурия, бъбречна болка                                                                                        |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата | Нечести     | нарушения в менструалния цикъл и маточно кървене                                                                   |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение   | Много чести | реакция на мястото на инжектиране (включително болка, оток, зачервяване или сърбеж)                                |
|                                                    | Чести       | пирексия, умора (включително астения и неразположение)                                                             |
|                                                    | Нечести     | болки в гърдите, едем, състояние подобно на грип                                                                   |
| Изследвания                                        | Нечести     | повишена кръвна креатин фосфокиназа, удължено активирано парциално тромбoplastиново време, наличие на автоантитела |
| Нараняване и отравяне                              | Нечести     | , случайно нараняване, нарушено заздравяване на рани                                                               |

#### Реакция на мястото на инжектиране

В дванадесет плацебо-контролирани проучвания около 16% от болните лекувани с Trudexa са развили реакция на мястото на инжектиране (еритема и/или сърбеж, хеморагия, болка или оток), сравнени с 10% от болните получили плацебо или активна контрола. Повечето реакции на мястото на инжектиране като правило не са довели до прекъсване на лечението с лекарствения продукт.

#### Инфекции

В дванадесет контролирани проучвания честотата на инфекциите при пациентите лекувани с Trudexa е 1,49 на пациент-година, а при болните в плацебо групата и тази на активна контрола - 1,42 на пациент-година. Инфекциите са били предимно на горните дихателни пътища, бронхите и на пикочните пътища. Повечето от пациентите са продължили лечението с Trudexa след отшумяване на инфекцията. Честотата на сериозните инфекции при пациентите на Trudexa е 0,03 на пациент-година, а при тези на лечение с плацебо или активна контрола е 0,03 на пациент-година. При контролираните и отворени проучвания с Trudexa са съобщавани сериозни инфекции (включително фатални инфекции, проявяващи се рядко), които включват съобщения за туберкулоза (включително милиарна и с извънбелодробни локализации) и инвазивни опортюнистични инфекции (например дисеминирана хистоплазмоза, пневмония от *pneumocystis carinii*, аспергилоза и листериоза). Повечето от случаите с туберкулоза са възникнали през първите осем месеца след започване на лечението и могат да са израз на нова поява на патентно заболяване.

#### Малигненни новообразувания и лимфопролиферативни заболявания

В хода на контролирани изследвания при десет клинични проучвания на Trudexa с минимална продължителност 12 седмици (I-IX и CHARM) при пациенти с умерена до тежка форма на ревматоиден артрит, псориазисен артрит, анкилозиращ спондилит и болестта на Crohn, са наблюдавани злокачествени заболявания, различни от лимфома и немеланомен рак на кожата,

при честота от 5,7 (3,3, 10,1) на 1000 пациенто-години сред 2887 лекувани с Trudexa пациенти (95% интервал на достоверност) срещу честота от 4,1 (1,5, 10,9) на 1000 пациенто-години сред 1570 пациенти от контролната група (при средна продължителност на лечението от 5,7 месеца за групата с Trudexa и 5,5 месеца за контролната група). Честотата на немеланомните форми на рак на кожата при 95% интервал на достоверност е била 7,6 (4,7, 12,4) на 1000 пациенто-години при пациентите, приемали Trudexa, и 2,0 (0,5, 8,2) на 1000 пациенто-години при контролната група. От тези форми на кожен рак плоскоклетъчният карцином с 95% интервал на достоверност е с честота 2,4 (1,0, 5,7) на 1000 пациенто-години при лекуваните с Trudexa и 0 на 1000 пациенто-години при контролната група. Честотата на лимфомите с 95% интервал на достоверност е била 1,0 (0,2, 3,8) на 1000 пациенто-години сред получаващите Trudexa и 1,0 (0,1, 7,3) на 1000 пациенто-години сред контролната група.

При комбиниране на контролирани части от десет проучвания (I-IX и CHARM) с открити, разширени проучвания със средна продължителност от приблизително 2, години, обхващащи 4843 пациенти и повече от 13000 пациенто-години терапия, наблюдаваната честота на злокачествени заболявания, различни от лимфоми и немеланомни форми на кожен рак, е приблизително 13,6 на 1000 пациенто-години. Наблюдаваната честота при немеланомните форми на рак на кожата е приблизително 9,0 на 1000 пациенто-години и 1,2 на 1000 пациенто-години за лимфомите.

В постмаркетингови изследвания от януари 2003 г. съобщаваната честота на злокачествените заболявания, различни от лимфоми и немеланомни форми на кожен рак, предимно при пациенти с ревматоиден артрит, е приблизително 1,7 на 1000 пациенто-години. Същите данни за лимфомите и немеланомните форми на рак на кожата са 0,4 и 0,2 на 1000 пациенто-години, съответно (вж. точка 4.4).

#### Автоантитела

При проучвания I-V за ревматоиден артрит многократно е изследван серума на пациентите за автоантитела. В тези проучвания 11,9% от пациентите на Trudexa и 8,1% от тези на плацебо и активна контрола, които са били с негативни изходни нива на анти-нуклеарни антитела, са станали позитивни на 24 седмица от лечението. Само двама пациенти от 3441 болни, лекувани с Trudexa във всички проучвания за ревматоиден и псориатичен артрит, развиват клинични данни за новонастъпил лупусоподобен синдром. Пациентите са се подобрили след спиране на лечението. Нито един пациент не развил лупус нефрит или симптоматика от страна на централната нервна система.

#### Покачване на чернодробните ензими

*Клинични проучвания при ревматоиден артрит:* в контролираните клинични проучвания при ревматоиден артрит (проучвания I-IV), покачването на ALT е подобно при пациентите, получаващи адалимумаб или плацебо. При пациентите с ранен ревматоиден артрит (продължителност на заболяването по-малко от 3 години) (проучване V), покачването на ALT е по-често при рамото на комбинирана терапия (Trudexa/ метотрексат) в сравнение с рамото на монотерапия с метотрексат, или това на монотерапия с Trudexa.

*Клинични проучвания при псориатичен артрит:* повишаването на ALT при пациентите с псориатичен артрит (проучвания VI-VII) е по-често в сравнение с това при пациентите от клинични проучвания с ревматоиден артрит.

Във всички проучвания (I-VII), пациентите с повишени ALT са били асимптоматични като в повечето случаи повишаването е било преходно и е отшумяло в хода на терапията.

*Клинични проучвания при болестта на Crohn:* в хода на контролирани клинични проучвания при пациентите, лекувани с адалимумаб или плацебо се наблюдава сходно повишаване на нивата на ALT.

Допълнителни нежелани реакции от постмаркетинговото проследяване или от фаза IV клинични проучвания

Допълнителните нежелани реакции в таблица 2 са съобщени от постмаркетинговото проследяване или фаза IV клиничните проучвания:

**Таблица 2**  
**Нежелани реакции от постмаркетинговото проследяване и от фаза IV клинични проучвания**

| Системо- органична класификация                   | Нежелани реакции                                                     |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Хепатобилиарни нарушения                          | Реактивиране на хепатит В                                            |
| Нарушения на нервната система                     | Демиелинизиращи нарушения (например неврит на зрителния нерв)        |
| Респираторни, торакални и медиастинални нарушения | Интерстициално белодробно заболяване, включително белодробна фиброза |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан            | Кожен васкулит                                                       |
| Нарушения на имунната система                     | Анафилаксия                                                          |

#### 4.9 Предозиране

Не е установена доза-зависима токсичност на Trudexa по време на клиничните проучвания. Най-високите изследвани дозови нива са били многократни интравенозни дози от 10 mg/kg.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: селективни имуносупресивни агенти. АТС код: L04AA17

##### Механизъм на действие

Адалimumаб се свързва специфично с TNF и неутрализира неговата биологична функция като блокира взаимодействието на TNF с повърхностните клетъчни TNF-рецептори p55 и p75.

Адалimumаб модулира също и биологичните отговори, предизвикани или регулирани от TNF, в това число промени в нивата на адхезионните молекули, отговарящи за миграцията на левкоцитите (ELAM-1, VCAM-1 и ICAM-1 със  $IC_{50}$  от  $1-2 \times 10^{-10}$  M).

##### Фармакодинамични свойства

След лечение с Trudexa се установява бързо намаляване на нивата на маркерите на острата фаза на възпалението (С-реактивен протеин (CRP) и скорост на утаяване на еритроцитите - СУЕ)) и на серумните цитокини (IL-6), в сравнение с изходните, при болни с ревматоиден артрит. Серумните нива на матриксните металопротеинази (MMP-1 и MMP-3), които предизвикват ремоделирането на тъканите водещо до деструкция на хрущялите, също намаляват след приложение на Trudexa. При болните на лечение с Trudexa се наблюдава подобрене в хематологичните признаци на хроничното възпаление.

При пациенти с болестта на Crohn се наблюдава бързо снижаване на нивата на CRP.

## Клинични проучвания

### Ревматоиден артрит

Trudexa е изследвана при над 3 000 болни във всички клинични проучвания при ревматоиден артрит. Някои от пациентите са лекувани за период до 60 месеца. Ефикасността и безопасността на приложение на Trudexa са оценени в пет рандомизирани, двойно-слепи и добре контролирани клинични проучвания.

Проучване I обхваща 271 болни с умерено изразена до тежка форма на активен ревматоиден артрит на възраст  $\geq 18$  години, при които е проведено неуспешно лечение с поне един модифициращ заболяването анти-ревматичен лекарствен продукт, и които са имали недостатъчен ефект от приложение на метотрексат в дози 12,5 до 25 mg (10 mg при нисък толеранс към метотрексат) седмично и дозата на метотрексата е останала без промяна между 10 и 25 mg седмично. Прилагани са дози от 20, 40 или 80 mg Trudexa или плацебо през седмица в продължение на 24 седмици.

Проучване II обхваща 544 болни с умерено изразена до тежка форма на активен ревматоиден артрит на възраст  $\geq 18$  години, при които е проведено неуспешно лечение с поне един модифициращ заболяването анти-ревматичен продукт. Прилагани са дози от 20 или 40 mg Trudexa през седмица подкожно и плацебо в алтернативните седмици или ежеседмично за 26 седмици; плацебо е прилагано всяка седмица за същия период. Не са позволявани други модифициращи заболяването анти-ревматични лекарствени продукти.

Проучване III обхваща 619 болни с умерено изразена до тежка форма на активен ревматоиден артрит на възраст  $\geq 18$  години, които са имали недостатъчен ефект от приложение на метотрексат в дози 12,5 до 25 mg (10 mg при нисък толеранс към метотрексат) седмично и дозата на метотрексата е останала без промяна между 12,5 и 25 mg седмично. В това проучване има три групи пациенти. Първата получава плацебо инжекции всяка седмица за 52 седмици. Втората получава 20 mg Trudexa седмично за 52 седмици. Третата получава 40 mg Trudexa през седмица, а в алтернативните седмици получава плацебо. Впоследствие на пациентите, включени в откритата продължаваща фаза, е прилагано 40 mg Trudexa през седмица за период до 60 месеца.

Проучване IV включва 636 болни с умерено изразена до тежка форма на активен ревматоиден артрит на възраст  $\geq 18$  години. На пациентите е позволено да бъдат или нелекувани досега с модифициращи заболяването анти-ревматични лекарствени продукти, или да останат на предишното си ревматологично лечение при условие, че то е стабилно за минимум 28 дни. Леченията включват метотрексат, лефлуномид, хидроксихлороквин, сулфасалазин и/или златни соли. Пациентите са рандомизирани и са получили 40 mg Trudexa или плацебо през седмица за 24 седмици.

Проучване V обхваща 799 нелекувани с метотрексат възрастни пациенти, с умерено изразена до тежка форма на ранен, активен ревматоиден артрит (средна продължителност на заболяването по-малко от 9 месеца). Това проучване оценява ефективността на комбинацията Trudexa 40 mg, прилаган през седмица и метотрексат, монотерапията с Trudexa 40 mg през седмица и монотерапията с метотрексат, за редуциране на признаците и симптомите, както и честотата на прогресия на ставното увреждане при ревматоиден артрит за 104 седмици.

Първичната цел на проучвания I, II и III и вторичната цел на проучване IV е установяване на процента от пациенти, които са достигнали АКР 20 отговор на седмица 24 или 26. Първичната цел на проучване V е установяване на процента от пациенти, които са достигнали АКР 50 отговор на седмица 52. Проучвания III и V имаха и допълнителни първични цели на 52 седмица - да установят забавянето на прогресията на болестта (според рентгенологичните резултати). Проучване III имаше също за първична цел да установи и промените в качеството на живот.

### АКР- отговор

Процентът на болните лекувани с Trudexa с отговор по АКР 20, 50 и 70 е постоянен в проучвания I, II и III. Резултатите за приложението на Trudexa 40 mg през седмица са обобщени в таблица 3.

**Таблица 3: АКР отговори при плацебо-контролирани проучвания (процент пациенти)**

| Отговор   | Проучване I <sup>a**</sup>           |                                                    | Проучване II <sup>a**</sup> |                               | Проучване III <sup>a**</sup>          |                                                     |
|-----------|--------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|           | Плацебо/<br>MTX <sup>c</sup><br>N=60 | Trudexa <sup>b</sup> /<br>MTX <sup>c</sup><br>N=63 | Плацебо<br>N=110            | Trudexa <sup>b</sup><br>N=113 | Плацебо/<br>MTX <sup>c</sup><br>N=200 | Trudexa <sup>b</sup> /<br>MTX <sup>c</sup><br>N=207 |
| АКР 20    |                                      |                                                    |                             |                               |                                       |                                                     |
| 6 месеца  | 13,3%                                | 65,1%                                              | 19,1%                       | 46,0%                         | 29,5%                                 | 63,3%                                               |
| 12 месеца | NA                                   | NA                                                 | NA                          | NA                            | 24,0%                                 | 58,9%                                               |
| АКР 50    |                                      |                                                    |                             |                               |                                       |                                                     |
| 6 месеца  | 6,7%                                 | 52,4%                                              | 8,2%                        | 22,1%                         | 9,5%                                  | 39,1%                                               |
| 12 месеца | NA                                   | NA                                                 | NA                          | NA                            | 9,5%                                  | 41,5%                                               |
| АКР 70    |                                      |                                                    |                             |                               |                                       |                                                     |
| 6 месеца  | 3,3%                                 | 23,8%                                              | 1,8%                        | 12,4%                         | 2,5%                                  | 20,8%                                               |
| 12 месеца | NA                                   | NA                                                 | NA                          | NA                            | 4,5%                                  | 23,2%                                               |

<sup>a</sup> Проучване I на 24 седмица, проучване II на 26 седмица и проучване III на 24 и 52 седмица

<sup>b</sup> 40 mg Trudexa приложени през седмица

<sup>c</sup> MTX= метотрексат

<sup>\*\*</sup> p<0.01, Trudexa спрямо плацебо

В проучвания I-IV са подобрени всички индивидуални критерии на въпросника на АКР (брой на болезнени и оточни стави, оценка на лекаря и пациента за активността на болестта и болката, индекс на инвалидизация, стойности на С-реактивен протеин в mg/dl) на 24 или 26 седмици в сравнение с плацебо. В проучване III това подобрение се запазва и до 52 седмици. В допълнение, степента на АКР отговор се поддържа в повечето пациенти, проследени през откритата фаза, продължаваща до седмица 104. 114 от 207 пациента продължават да бъдат на Trudexa 40 mg през седмица в продължение на 60 месеца. От тях 86, 72 и 41 пациента са дали на 60 месец респективно АCR 20/50/70 отговор.

В проучване IV е постигнат сигнификантно по-добър АКР 20 отговор при пациенти лекувани с Trudexa и стандартно лечение, отколкото при пациенти получавали плацебо и стандартна терапия (p<0,001).

В проучвания I-IV, пациентите лекувани с Trudexa са достигали статистически значим по-бърз отговор по АКР 20 и 50 между първата и втора седмица, в сравнение с плацебо.

В проучване V при пациенти с ранен ревматоиден артрит, нелекувани преди с метотрексат, комбинираната терапия с Trudexa и метотрексат доведе до по-бърз и значимо по-добър АКР отговор на 52 седмица, отколкото монотерапията с метотрексат и монотерапията с Trudexa. Отговорът се запази и до 104 седмица (вж. таблица 4).

**Таблица 4: АКР отговори в проучване V (процент пациенти)**

| Отговор | MTX<br>n=257 | Trudexa<br>n=274 | Trudexa/MTX<br>n=268 | p-стойност <sup>a</sup> | p-стойност <sup>b</sup> | p-стойност <sup>c</sup> |
|---------|--------------|------------------|----------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
|---------|--------------|------------------|----------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |       |       |       |        |        |       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|--------|--------|-------|
| AKR 20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |       |       |       |        |        |       |
| 52 седмица                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 62,6% | 54,4% | 72,8% | 0,013  | <0,001 | 0,043 |
| 104 седмица                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 56,0% | 49,3% | 69,4% | 0,002  | <0,001 | 0,140 |
| AKR 50                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |       |       |       |        |        |       |
| 52 седмица                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 45,9% | 41,2% | 61,6% | <0,001 | <0,001 | 0,317 |
| 104 седмица                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 42,8% | 36,9% | 59,0% | <0,001 | <0,001 | 0,152 |
| AKR 70                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |       |       |       |        |        |       |
| 52 седмица                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 27,2% | 25,9% | 45,5% | <0,001 | <0,001 | 0,656 |
| 104 седмица                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 28,4% | 28,1% | 46,6% | <0,001 | <0,001 | 0,864 |
| <p>a. p-value е от сравнението на групите монотерапия с метотрексат и комбинирана терапия Trudexa/метотрексат, използвайки теста на Mann-Whitney U.</p> <p>b. p-value е от сравнението на групите монотерапия с Trudexa и комбинирана терапия Trudexa/метотрексат, използвайки теста на Mann-Whitney U.</p> <p>c. p-value е от сравнението на групите монотерапия Trudexa и монотерапия метотрексат, използвайки теста Mann-Whitney U.</p> |       |       |       |        |        |       |

На 52 седмица, 42,9% от пациентите на комбинирана терапия Trudexa/метотрексат достигнаха клинична ремисия (DAS28<2,6) в сравнение с 20,6% от пациентите на монотерапия с метотрексат и 23,4% от пациентите на монотерапия с Trudexa. Комбинираната терапия с Trudexa/метотрексат беше клинично и статистически по-добре в сравнение с метотрексат ( $p<0,001$ ) и монотерапия с Trudexa ( $p<0,001$ ) при намаляване прогресията на заболяването при пациенти с ранно диагностицирана умерено изразена до тежка форма на ревматоиден артрит. Отговорът към двете групи на монотерапия беше близък ( $p=0,447$ ).

#### Рентгенологичен отговор

В проучване III, в което лекуваните с Trudexa пациенти са със средна продължителност на ревматоидния артрит 11 години, е направена рентгенологична оценка на структурните промени в ставите, която е представена като промяна в модифицираната скала на Sharp и нейните компоненти, сбора на ерозиите и резултата от стеснението на ставното пространство. За пациентите на Trudexa/метотрексат е установена статистически значима по-малка прогресия, в сравнение с пациентите получаващи метотрексат самостоятелно за 6 и 12 месеца. (виж таблица 5). Данните от откритата продължаваща фаза показват, че намаляването на степента на прогресиране на структурните увреди се поддържа 60 месеца при някои от пациентите. 113/207 от пациентите лекувани с 40 mg Trudexa през седмица са били оценявани рентгенологично след 5 години. От тях 66 пациенти не показват развитие на структурни увреждания, определени чрез промяната на TSS на нула или по-ниско.

Данните от откритата продължаваща фаза показват, че намаляването на степента на прогресиране на структурните увреди се поддържа за 104 седмици (виж таблица 5).

**Таблица 5: Средна рентгенологична промяна след 12 месеца в проучване III**

|                            | Плацебо/<br>MTX <sup>a</sup> | Trudexa/MTX<br>40 mg през<br>седмица | Плацебо/MTX-<br>Trudexa/MTX<br>(95% доверителен<br>интервал <sup>b</sup> ) | p-стойност     |
|----------------------------|------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Общ резултат по Sharp      | 2,7                          | 0,1                                  | 2,6 (1,4; 3,8)                                                             | $\leq 0,001^c$ |
| Резултат върху<br>ерозиите | 1,6                          | 0,0                                  | 1,6 (0,9; 2,2)                                                             | $\leq 0,001$   |
| JSN <sup>d</sup> резултати | 1,0                          | 0,1                                  | 0,9 (0,3; 1,4)                                                             | 0,002          |

<sup>a</sup> метотрексат

<sup>b</sup> 95% доверителен интервал за разликите в резултатите за промените между метотрексат и Trudexa

<sup>c</sup> въз основа на ранков анализ

В проучване V, структурната увреда беше оценена рентгенологично и показана като промяна в модифицираната скала на Sharp (вж. таблица 6).

**Таблица 6: Средна рентгенологична промяна на 52 седмица в проучване V**

|                               | MTX<br>n=257<br>(95%<br>доверителен<br>интервал) | Trudexa<br>n=274<br>(95%<br>доверителен<br>интервал) | Trudexa/MT<br>X<br>n=268<br>(95%<br>доверителен<br>интервал) | р-<br>стойност<br>a | р-<br>стойност<br>b | р-<br>стойност<br>c |
|-------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Общ<br>резултат по<br>Sharp   | 5,7 (4,2-7,3)                                    | 3,0 (1,7-4,3)                                        | 1,3 (0,5-2,1)                                                | < 0,001             | 0,0020              | < 0,001             |
| Резултат<br>върху<br>ерозиите | 3,7 (2,7-4,7)                                    | 1,7 (1,0-2,4)                                        | 0,8 (0,4-1,2)                                                | < 0,001             | 0,0082              | < 0,001             |
| JSN<br>резултати              | 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-value е от сравнението на групите монотерапия с метотрексат и комбинирана терапия Trudexa/метотрексат, използвайки теста на Mann-Whitney U.
- b. p-value е от сравнението на групите монотерапия с Trudexa и комбинирана терапия Trudexa/метотрексат, използвайки теста на Mann-Whitney U.
- c. p-value е от сравнението на групите монотерапия Trudexa и монотерапия метотрексат, използвайки теста Mann-Whitney U.

След 52 седмично и 104 седмично лечение, процентът пациенти без прогресия (промяната спрямо изходната модифицирана по Sharp  $\leq 0,5$ ) бе сигнификантно по-висока при комбинираната терапия с Trudexa/метотрексат (съответно 63,8% и 61,2%) в сравнение с монотерапия метотрексат (съответно 37,4% и 33,5%,  $p < 0,001$ ) и монотерапия с Trudexa (съответно 50,7%,  $p < 0,002$  и 44,5%,  $p < 0,001$ ).

#### Качество на живот и физически функции

Свързаното със здравословното състояние качество на живот и физически функции са оценени посредством индекс за инвалидизация на “Въпросник за оценка на здравето” (ВОЗ) във всичките четири добре контролирани проучвания, а в проучване III тази оценка е и предварително зададена първична цел за оценка на 52 седмица. Всички дозировки и схеми на приложение на Trudexa в четирите проучвания показват статистически значимо по-голямо подобрене в индекса на инвалидизация на ВОЗ, като се сравняват изходните стойности, с тези на шестия месец, спрямо плацебо, а в проучване III, същото е наблюдавано на 52 седмица. Резултатите от кратката форма на наръчника за здравето (SF 36) за всички дози/схеми с Trudexa във всичките четири добре контролирани проучвания подкрепят тези данни със статистически значимо подобрене в сбора от физическите показатели, както и статистически значими стойности в разделите за болка и жизнеспособност за 40 mg през седмица. Статистически значимо намаляване на хроничната умора, измерена по скалата за функционална оценка на лечението на хроничните болести (ФОЛХБ), е наблюдавано във всичките три проучвания, в които тя е била оценявана (проучвания I, III и IV).

В проучване III, подобрението във физическата функция се запазва и на 260 седмица (60 месеца) от откритото лечение. Подобрене в качеството на живот е било отчитано до 156 седмица (36 месеца) и е поддържано през това време.



В проучване V, подобрението в индекса на инвалидизация по ВОЗ и физическия показател по SF 36, показват по-значително подобрение ( $p<0,001$ ) на седмица 52 при комбинираната терапия с Trudexa/метотрексат спрямо монотерапия с метотрексат и монотерапия с Trudexa, което се запазва до 104 седмица.

#### Псориатичен артрит

Trudexa 40 mg, прилагана през седмица, е изследвана на пациенти с умерено изразен до тежка форма на активен псориатичен артрит в две плацебо-контролирани проучвания, проучвания VI и VII. Проучване VI с 24-седмична продължителност, обхваща 313 възрастни пациенти с неадекватен отговор към терапия с нестероидни противовъзпалителни средства, от които около 50% са приемали метотрексат. Проучване VII с 12-седмична продължителност, обхваща 100 пациенти с неадекватен отговор към терапия към модифициращи заболяването антиревматични лекарствени продукти.

Има недостатъчни доказателства за ефикасността на Trudexa при пациенти с подобен на псориатична артропатия анкилозиращ спондилит, поради малкият брой изследвани пациенти (виж таблица 7).

**Таблица 7: АКР отговори в плацебо-контролирано проучване при псориатичен артрит (процент пациенти)**

| Отговор    | Проучване VI     |                  | Проучване VII   |                 |
|------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|
|            | Плацебо<br>N=162 | Trudexa<br>N=151 | Плацебо<br>N=49 | Trudexa<br>N=51 |
| AKR 20     |                  |                  |                 |                 |
| 12 седмица | 14%              | 58% ***          | 16%             | 39% *           |
| 24 седмица | 15%              | 57% ***          | N/A             | N/A             |
| AKR 50     |                  |                  |                 |                 |
| 12 седмица | 4%               | 36% ***          | 2%              | 25% ***         |
| 24 седмица | 6%               | 59% ***          | N/A             | N/A             |
| AKR 70     |                  |                  |                 |                 |
| 12 седмица | 1%               | 20% ***          | 0%              | 14% *           |
| 24 седмица | 1%               | 23% ***          | N/A             | N/A             |

\*\*\* $p<0,001$  за всички сравнения между Trudexa и плацебо

\* $p<0,05$  за всички сравнения между Trudexa и плацебо

N/A не приложимо

АКР отговорът в проучване VI е подобен на едновременно лечение с и без метотрексат.

Пациентите на лечение с Trudexa показаха повишаване на физическите показатели според оценката по ВОЗ и кратката форма на наръчника за здравето (SF 36), от изходната до 24 седмица.

#### Анкилозиращ спондилит

Ефектът на Trudexa 40 mg, прилаган през седмица, е оценен при 393 пациенти в две рандомизирани 24-седмични, двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания при пациенти с активен анкилозиращ спондилит (средната изходна оценка за активността на заболяването [Индекс за активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Бат - ИАЗАСБ [BASDAI]] е била 6,3 за всички групи), които не са отговорили адекватно на конвенционалната терапия. Седмисет и девет пациенти (20,1%) са лекувани едновременно с модифициращи заболяването антиревматични лекарствени продукти и 37 пациенти (9,4%) – с глюкокортикоиди. Слепият период беше последван от период на открито проучване, по време на което пациентите получаваха Trudexa 40 mg, прилаган през седмица, подкожно, в продължение на 28 допълнителни седмици. Пациентите ( $n=215$ , 54,7%), които не бяха постигнали ОАС (оценка

при анкилозиращ спондилит [ASAS]) 20 на 12-та или 16-та, или 20-та седмица, получаваха открито адалимумаб 40 mg, през седмица, подкожно, поради ранно проявена липса на отговор, и впоследствие при статистическия анализ на двойно-сляпия период бяха считани за не отговорили на лечението.

Резултатите от по-голямото проучване (VIII) с 315 пациенти показаха статистически значимо подобрене на признаците и симптомите на анкилозиращ спондилит при пациентите, третирани с Trudexa, в сравнение с пациентите, получаваха плацебо. Значим отговор беше отбелязан най-рано на 2-та седмица, като се запазваше в продължение на 24 седмици (Таблица 8).

**Таблица 8. Ефекти от лечението при плацебо-контролирано проучване на анкилозиращ спондилит – Проучване VIII**  
**Редуциране на признаците и симптомите**

| Отговор                         | плацебо<br>N=107 | Trudexa<br>N=208 |
|---------------------------------|------------------|------------------|
| OAC [ASAS] <sup>a</sup> 20      |                  |                  |
| Седмица 2                       | 16%              | 42%***           |
| Седмица 12                      | 21%              | 58%***           |
| Седмица 24                      | 19%              | 51%***           |
| OAC [ASAS] 50                   |                  |                  |
| Седмица 2                       | 3%               | 16%***           |
| Седмица 12                      | 10%              | 38%***           |
| Седмица 24                      | 11%              | 35%***           |
| OAC [ASAS] 70                   |                  |                  |
| Седмица 2                       | 0%               | 7%**             |
| Седмица 12                      | 5%               | 23%***           |
| Седмица 24                      | 8%               | 24%***           |
| ИАЗАСБ [BASDAI] <sup>b</sup> 50 |                  |                  |
| Седмица 2                       | 4%               | 20%***           |
| Седмица 12                      | 16%              | 45%***           |
| Седмица 24                      | 15%              | 42%***           |

\*\*\*, \*\* Статистически значими при  $p < 0,001$ ,  $< 0,01$  за всички сравнения между Trudexa и плацебо на 2-ра, 12-та и 24 седмица.

<sup>a</sup> Оценки при анкилозиращ спондилит

<sup>b</sup> Индекс за активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Бат

Пациентите, лекувани с Trudexa, получиха на 12-та седмица статистически значимо подобрене, което се запази до 24-та седмица, както според SF36, така и според Въпросника за качеството на живот на пациенти с анкилозиращ спондилит – ВКЖПАС [ASQoL].

Подобни тенденции (макар и не винаги статистически значими) бяха установени и при по-малкото рандомизирано двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване (IX) на 82-ма възрастни пациенти с активен анкилозиращ спондилит.

#### Болест на Crohn

Извърши се оценка на безопасността и ефикасността на Trudexa при повече от 1400 пациенти с умерена до тежка активна форма на болестта на Crohn (индекс на активност на болестта на Crohn (CDAI)  $\geq 220$  и  $\leq 450$ ) в хода на рандомизирани, двойно-сляпи, плацебо-контролирани изпитвания. При 478 от включените в изследванията пациенти (32%) се определи тежка форма на болестта (CDAI скор  $> 300$  и съпътстващо лечение с кортикостероиди и/или имunosупресори),

съответстващи на групите, посочени в показанията за употреба (вж. точка 4.1). Поради разрешеното прилагане заедно със стабилни дози аminosалицилати, кортикостероиди и/или имуномодулатори, 79% от пациентите продължиха да приемат поне едно от изброените средства.

В две от изследванията, CLASSIC I и GAIN, се извърши оценка на индуцирането на клинична ремисия (дефинирана като CDAI < 150). В хода на изследването CLASSIC I 299 пациенти, нелекувани с TNF-антагонист бяха рандомизирани в една от четирите групи: плацебо през седмици 0 и 2, 160 mg Trudexa през седмица 0 и 80 mg през седмица 2, 80 mg Trudexa през седмица 0 и 40 mg Trudexa през седмица 2 и 40 mg Trudexa през седмица 0 и 20 mg Trudexa през седмица 2. При изследването GAIN 325 пациенти, загубили отговор или с непоносимост към инфликсимаб, бяха рандомизирани да получават или 160 mg Trudexa през седмица 0 и 80 mg Trudexa през седмица 2, или плацебо през седмици 0 и 2. Първично неотговарящите биваха изключвани от проучванията и следователно не участваха в по-нататъшната оценка.

Поддържането на клинична ремисия стана обект на изследването CHARM. При него 854 пациенти получават в открито проучване 80 mg Trudexa през седмица 0 и 40 mg Trudexa през седмица 2. През седмица 4 пациентите са рандомизирани в следните групи: 40 mg през седмица, 40 mg ежеседмично или плацебо с обща продължителност на изпитването 56 седмици. Пациенти в клиничен отговор (намаляване на CDAI  $\geq$  70) през седмица 4 бяха извадени и анализирани отделно от тези, при които отсъства клиничен отговор през седмица 4. Намаляване дозата на кортикостероидите се разреши след седмица 8.

В таблица 9 са представени индуцирането на ремисия и отговорът в хода на изпитванията CLASSIC I и GAIN.

**Таблица 9: Индуциране на клинична ремисия и отговор  
(% пациенти)**

|                           | <b>CLASSIC I: Пациенти, което приемат инфликсимаб за първи път</b> |                                        |                                       | <b>GAIN: пациенти, приемали и преди инфликсимаб</b> |                                        |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------|
|                           | <b>Плацебо<br/>N=74</b>                                            | <b>Trudexa<br/>80/40 mg<br/>N = 75</b> | <b>Trudexa<br/>160/80 mg<br/>N=76</b> | <b>Плацебо<br/>N=166</b>                            | <b>Trudexa<br/>160/80 mg<br/>N=159</b> |
| Седмица 4                 |                                                                    |                                        |                                       |                                                     |                                        |
| Клинична ремисия          | 12%                                                                | 24%                                    | 36%*                                  | 7%                                                  | 21%*                                   |
| Клиничен отговор (CR-100) | 24%                                                                | 37%                                    | 49%**                                 | 25%                                                 | 38%**                                  |

Всички стойности на p се отнасят за сравняване на съотношенията Trudexa срещу плацебо по двойки

\* p<0.001

\*\* p<0.01

При схемите на индуциране с дози 160/80 mg и 80/40 mg до седмица 8 са наблюдавани сходни честоти на ремисиите, а нежеланите събития са наблюдавани по-често при групата, приемала 160/80 mg.

При изследването CHARM през седмица 4 58% (499/854) от пациентите са в клиничен отговор и оценени при първичния анализ. От тези в клиничен отговор през седмица 4, 48% са били подлагани преди това на анти- TNF терапия. Поддържането на ремисията и честотата на отговора са представени в таблица 10. Резултатите за клиничната ремисия остават относително постоянни, независимо от предхождащото подлагане на терапия с TNF-антагонист.

**Таблица 10: Поддържане на клинична ремисия и отговор  
(% пациенти)**

|                                                                       | Плацебо      | 40 mg Trudexa през седмица | 40 mg Trudexa ежеседмично |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------|----------------------------|---------------------------|
| <b>Седмица 26</b>                                                     | <b>N=170</b> | <b>N=172</b>               | <b>N=157</b>              |
| Клинична ремисия                                                      | 17%          | 40%*                       | 47%*                      |
| Клиничен отговор (CR-100)                                             | 27%          | 52%*                       | 52%*                      |
| Пациенти в свободна от стероиди ремисия за $\geq 90$ дни <sup>a</sup> | 3% (2/66)    | 19% (11/58)**              | 15% (11/74)**             |
| <b>Седмица 56</b>                                                     | <b>N=170</b> | <b>N=172</b>               | <b>N=157</b>              |
| Клинична ремисия                                                      | 12%          | 36%*                       | 41%*                      |
| Клиничен отговор (CR-100)                                             | 17%          | 41%*                       | 48%*                      |
| Пациенти в свободна от стероиди ремисия за $\geq 90$ дни <sup>a</sup> | 5% (3/66)    | 29% (17/58)*               | 20% (15/74)**             |

\*  $p < 0.001$  за пропорционалното сравнение на двойките Trudexa срещу плацебо

\*\*  $p < 0.02$  за пропорционалното сравнение на двойките Trudexa срещу плацебо

<sup>a</sup> от пациентите на кортикостероидна терапия на изходното ниво

Сред пациентите, които не дадоха отговор през седмица 4, 43% от болните на поддържащо лечение с Trudexa отговориха до седмица 12 в сравнение с 30% от пациентите на поддържаща терапия с плацебо. Тези резултати подсказват, че при някои пациенти, при които отговорът не идва до седмица 4, настъпва положителен ефект от продължителната поддържаща терапия до седмица 12. Терапията, надхвърлила рамките на 12 седмици не води до значително по-голям брой отговори (вж. точка 4.2).

#### Качество на живот

При изследванията CLASSIC I и GAIN се постигна статистически значимо подобрение в общия скор на въпросника за специфичната възпалителна болест на червата (IBDQ) през седмица 4 при пациентите, рандомизирани да получават Trudexa 80/40 mg и 160/80 mg в сравнение с плацебо, както и през седмици 26 и 56 на изследването CHARM при групите, лекувани с адалимумаб в сравнение с плацебо групата.

#### Имуногенност

Продукцията на антитела срещу адалимумаб е свързана с повишен клирънс и намалена ефикасност на адалимумаб. Не се установява пряка връзка между наличието на антитела срещу адалимумаб и нежеланите ефекти.

Пациентите в проучвания I, II и III са изследвани многократно за антитела срещу адалимумаб в шест до дванайсет месечния период. В пилотните проучвания, антитела срещу адалимумаб са открити при 58/1053 (5,5%) пациенти лекувани с адалимумаб, в сравнение с 2/370 (0,5%) на плацебо. При пациентите без даване едновременно на метотрексат, честотата е 12,4%, в сравнение с 0,6%, когато адалимумаб е използван като допълнение към метотрексат.

При пациенти с псориатичен артрит антитела срещу адалимумаб са установени при 38 от 376 пациенти (10%), лекувани с адалимумаб. При пациентите, които не са получавали едновременно метотрексат, антитела са установени при 13,5 % (24 от 178 пациенти), докато при получаващите адалимумаб като допълнение към метотрексат, честотата е била 7 % (14 от 198 пациенти).

При пациенти с анкилозиращ спондилит антитела са открити при 17 от 204 пациенти (8,3%), лекувани с адалимумаб. При пациентите, които не са получавали едновременно метотрексат, честотата е била 8,6%(16 от 185), докато при получаващите адалимумаб като допълнение към метотрексат честотата е била 5,3 % (1 от 19 пациенти).

При пациенти с болестта на Crohn антитела срещу адалимумаб са открити в 7 от 269 случая (2.6%) на терапия с адалимумаб.

Тъй като анализът за имуногенност е продуктово-специфичен, сравнението на честотата на поява на антитела с тази, предизвикана от други продукти, е неподходящо.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

След подкожно приложение на еднократна доза от 40 mg, резорбцията и разпределението на адалимумаб са бавни, като пиковите плазмени концентрации се достигат около 5 дни след приложението. Абсолютната средна бионаличност на адалимумаб, определена от трите проучвания след еднократна подкожна доза от 40 mg, е 64%. След еднократно интравенозно приложение в дози от 0,25 до 10 mg/kg, концентрациите са пропорционални на дозата. След дози от 0,5 mg/kg (~40 mg), клирънсът варира от 11 до 15 ml/час, а обемът на разпределение (Vss) варира между 5 и 6 литра, а средното крайно време на полуживот е около две седмици. Концентрацията на адалимумаб в синовиалната течност на различни болни с ревматоиден артрит варира между 31 и 96% от серумната концентрация.

След подкожно приложение на 40 mg Trudexa през седмица при пациенти с ревматоиден артрит (РА), средните равновесни концентрации са около 5 µg/ml (при приложение без метотрексат) и съответно 8-9 µg/ml (ако Trudexa се прилага заедно с метотрексат). Реалните серумни нива на адалимумаб в равновесно състояние се покачват отнositелно пропорционално на дозата след подкожно инжектиране на 20, 40 и 80 mg през седмица или всяка седмица.

При пациенти с болестта на Crohn натоварващата доза от 80 mg Trudexa през седмица 0, последвана от 40 mg Trudexa през седмица 2, постига средна равновесна концентрация на серумния адалимумаб от приблизително 5,5 µg/ml по време на индукционния период. Натоварваща доза от 160 mg Trudexa през седмица 0, последвана от 80 mg Trudexa през седмица 2, постига средна равновесна концентрация на серумния адалимумаб от приблизително 12 µg/ml по време на индукционния период. При пациенти с болестта на Crohn, приемали поддържаща доза от 40 mg Trudexa през седмица, се наблюдават средни равновесни нива от около 7 µg/ml.

Популационни фармакокинетични анализи на данни върху повече от 1300 болни от РА, разкриват тенденция за несъвършено по-висок клирънс на адалимумаб при пациенти с по-голямо телесно тегло. След отчитане на разликите в телесното тегло, се установява, че възрастта и полът изглежда имат минимален ефект върху клирънса на адалимумаб. Наблюдавано е, че серумните нива на свободен адалимумаб (несвързан с антитела към адалимумаб, ААА) са по-ниски при пациенти с малко ААА. Trudexa не е изследвана при деца и при болни с бъбречна или чернодробна недостатъчност.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особени рискове за хората при проучвания за токсичност с еднократна и многократни дози, и генотоксичност.

При майки е проведено проучване на токсичността върху ембрио-феталното / перинаталното развитие в дози 0, 30 и 100 mg/kg (9-17 маймуни / група), което не е доказало вредности за плода от адалимумаб. Поради липсата на подходящи модели за антитяло с ограничена кръстосана реактивност към TNF на гризачите и развитието на неутрализиращи антитела при гризачите, не са проведени проучвания на адалимумаб върху карциногенезата и стандартна оценка на фертилитета и постнаталната токсичност.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Манитол  
Лимонена киселина монохидрат  
Натриев цитрат  
Натриев дихидрогенфосфат дихидрат  
Динатриев фосфат дихидрат  
Натриев хлорид  
Полисорбат 80  
Натриев хидроксид  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

### **6.3 Срок на годност**

18 месеца

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C). Спринцовката да се съхранява в картонената кутия. Да не се замразява.

### **6.5 Данни за опаковката**

Trudexa 40 mg инжекционен разтвор в еднократна предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) за употреба от пациента

Опаковки с:

1 блистер с 1 предварително напълнена спринцовка (0,8 ml стерилен разтвор) и 1 алкохолен тампон.

1 блистер с 2 предварително напълнени спринцовки (0,8 ml стерилен разтвор) всяка с 1 алкохолен тампон.

1 блистер с 4 предварително напълнени спринцовки (0,8 ml стерилен разтвор) всяка с 1 алкохолен тампон.

1 блистер с 6 предварително напълнени спринцовки (0,8 ml стерилен разтвор) всяка с 1 алкохолен тампон.

Не всички видове опаковки може да са пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Abbott Laboratories Ltd.  
Queenborough

Kent ME11 5EL  
Обединено Кралство

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/03/257/002  
EU/1/03/257/003  
EU/1/03/257/004  
EU/1/03/257/005

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

1 септември 2003

**10. ДАТА НА РЕВИЗИЯ НА ТЕКСТА**

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trudexa 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка еднократна доза в предварително напълнена спринцовка от 0,8 ml съдържа 40 mg адалимумаб (*adalimumab*).

Адалимумаб е рекомбинантно човешко моноклонално антитяло, извлечено от клетки от яйчници на китайски хамстери.

За помощните вещества, вж. точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка с предпазител.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### Ревматоиден артрит

Trudexa в комбинация с метотрексат е показана за:

лечение на умерено изразена до тежка форма на активен ревматоиден артрит при възрастни пациенти, когато отговорът към модифициращите заболяването антиревматични лекарствени продукти, включително метотрексат е недостатъчен.  
лечение на тежка, активна и напреднала форма на ревматоиден артрит при възрастни, които не са лекувани преди с метотрексат.

Trudexa може да се прилага като монотерапия в случай на непоносимост към метотрексат или когато продължителното лечение с метотрексат не е подходящо.

Trudexa показва намаляване степента на прогресия на ставното увреждане, което е измерено с рентгеново изследване, и подобрява физическата функция, когато се прилага в комбинация с метотрексат.

#### Псориатичен артрит

Trudexa е показана за лечение на активна и напреднала форма на псориатичен артрит при възрастни, когато отговорът към предходната, модифицираща заболяването антиревматична лекарствена терапия, е недостатъчен.

#### Анкилозиращ спондилит

Trudexa е показана за лечение на тежка активна форма на анкилозиращ спондилит при възрастни, когато отговорът към стандартната терапия е недостатъчен.

#### Болест на Crohn



Trudexa е показана за лечение на тежка активна форма на болестта на Crohn при пациенти, при които липсва терапевтичен отговор на цялостно и в достатъчна степен проведен курс на лечение с кортикостероид и/или имunosупресор или такива, които имат непоносимост или медицински противопоказания за подобен вид терапия.

Индукционната терапия с Trudexa трябва да се провежда в комбинация с кортикостероиди. Монотерапия с Trudexa е възможна при непоносимост към кортикостероиди или когато продължителната терапия с кортикостероиди е неподходяща (вж. точка 4.2).

## **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Лечението с Trudexa трябва да се назначава и проследява от лекар-специалист с опит в диагностиката и лечението на ревматоиден, псориатичен артрит, анкилозиращ спондилит или болестта на Crohn. На пациентите на лечение с Trudexa трябва да се дава специална сигнална карта.

След съответно обучение в инжекционна техника, пациентите могат да си самоинжектират Trudexa, ако лекарят сметне това за уместно, и под съответния медицински контрол, когато е необходимо.

### По време на лечението с

Trudexa е наложително оптимизирането на съпътстващите терапии (напр. с кортикостероиди и/или имуномодулатори).

### Възрастни

#### Ревматоиден артрит

Препоръчителната доза Trudexa за възрастни пациенти с ревматоиден артрит е 40 mg адалимумаб през седмица, в еднократна доза, инжектирана подкожно. По време на лечението с Trudexa може да продължи приложението на метотрексат.

По време на лечението с Trudexa може да продължи приложението на глюкокортикоиди, салицилати, нестероидни противовъзпалителни средства или аналгетици. По отношение на комбиниране с други модифициращи заболяването антиревматични лекарствени продукти освен метотрексат, вж. точки 4.4. и 5.1.

При монотерапия, някои пациенти, които получават намаление в отговора си към Trudexa, могат да имат полза от увеличаване на честотата на дозиране до 40 mg адалимумаб ежеседмично.

#### Псориатичен артрит и анкилозиращ спондилит

Препоръчителната доза Trudexa за пациенти с псориатичен артрит и анкилозиращ спондилит е 40 mg адалимумаб през седмица, в еднократна доза, инжектирана подкожно.

За всички по-горе посочени индикации, наличните данни предполагат, че клиничен отговор се постига обикновено в рамките на 12 седмично лечение. През този период внимателно трябва да бъде преоценена продължителната терапия при пациенти без отговор.

#### Болест на Crohn

Препоръчителната схема за началната доза на терапията с Trudexa при възрастни пациенти с тежка форма на болестта на Crohn е 80 mg през седмица 0, последвани от 40 mg през седмица 2. В случай на необходимост от по-бърз терапевтичен отговор може да се приложи схемата 160 mg през седмица 0 (под формата на четири инжекции в рамките на едно денонощие или като две инжекции дневно в два последователни дни), след което 80 mg през седмица 2 с

пълното съзнание, че по време на индукционната терапия рискът от нежелани ефекти е по-голям.

След индукционната терапия препоръчителната доза е 40 mg през седмица, инжектирани подкожно. Ако пациентът е прекратил терапията с Trudexa, но се появят признаци и симптоми на активност на заболяването, лечението с Trudexa може да бъде подновено. Съществуват твърде малко данни относно подновяване на терапията с Trudexa повече от 8 седмици след последния прием.

По време на поддържащата терапия дозата на кортикостероидите може да се намали постепенно в съответствие с правилата на клиничната практика.

Част от пациентите, при които отговорът на терапията е понижен, могат да имат полза от увеличение на честотата на дозиране до 40 mg адалимумаб ежеседмично.

Онези от пациентите, при които липсва отговор до седмица 4, могат да имат полза от продължително поддържащо лечение до седмица 12. При пациентите без отговор в рамките на посочения период следва да се извърши сериозна преоценка на продължителното лечение.

#### Пациенти в старческа възраст

Не е необходимо адаптиране на дозата.

#### Деца и юноши

Няма данни за употребата при деца.

#### Увредена бъбречна и/или чернодробна функция

Trudexa не е изследвана в тази популация от пациенти. Не могат да бъдат направени препоръки за дозиране.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество адалимумаб или към някои от помощните вещества.

Активна туберкулоза или други тежки инфекции като сепсис и опортюнистични инфекции (вж. точка 4.4).

Умерена до тежка сърдечна недостатъчност (NYHA клас III/IV) (вж. точка 4.4).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Инфекции

Пациентите трябва да се следят от близо за инфекции, включително туберкулоза, преди, по време на и след лечението с Trudexa. Тъй като елиминирането на адалимумаб може да трае до пет месеца, то проследяването трябва да продължава през този период.

Лечението с Trudexa не трябва да се започва при пациенти с активна инфекция, включително при хронични или локализирани форми на инфекция, докато инфекцията не бъде овладяна.

Пациентите, които развиват нова инфекция по време на лечението с Trudexa, трябва да се проследяват отблизо. Ако пациентът развие нова сериозна инфекция приложението на Trudexa трябва да бъде прекратено, докато тя не бъде овладяна. Лекарите трябва внимателно да преценят приложението на Trudexa при пациенти с анамнеза за повтарящи се инфекции или

при състояния, предразполагащи пациентите към инфекции, както и едновременното приложение на имunosупресивни лекарствени продукти.

При приложение на Trudexa са съобщавани случаи на сериозни инфекции, сепсис, туберкулоза и други опортюнистични инфекции, в това число и фатални.

#### Тежки инфекции:

Клинични проучвания показват повишен риск от развитие на тежки инфекции при пациенти, лекувани с Trudexa. Това наблюдение се подкрепя и от постмаркетинговите резултати. От особено значение са инфекции като пневмония, пиелонефрит, септичен артрит и септицемия.

#### Туберкулоза:

Съобщава се за случаи на туберкулоза при пациенти, приемащи Trudexa. Трябва да се отбележи, че в повечето от случаите туберкулозата е била с извънбелодробна локализация, т.е. дисеминирана.

Преди започване на лечението с Trudexa всички пациенти трябва да се изследват както за активна, така и за неактивна (латентна) туберкулозна инфекция. Изследването трябва да обхваща обстойна анамнеза, с персонална анамнеза за туберкулоза или възможни предхождащи контакти с пациенти с активна туберкулоза, и минала и/или настояща имunosупресивна терапия. В съответствие с регионалните предписания трябва да се проведат и съответните скринингови изследвания (напр. туберкулинов тест или рентгенография на бял дроб). Препоръчва се провеждането на тези тестове да бъде описано в сигналната карта на пациента. Напомня се на предписващите за риск от фалшиво-отрицателни резултати при кожен туберкулинов тест, особено при тежко-болни пациенти или имунокомпрометирани пациенти.

Ако е установена активна туберкулоза, не трябва да се започва лечение с Trudexa (вж. точка 4.3).

При диагностицирана латентна туберкулоза трябва да се започне профилактично противотуберкулозно лечение в съответствие с регионалните предписания преди започване на лечението с Trudexa. При това положение, трябва внимателно да се прецени съотношението полза/риск от лечение с Trudexa.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да потърсят медицинска помощ при наличие на признаци/симптоми (напр. продължителна кашлица, загуба на тегло, субфебрилитет), които настъпват по време на или след лечение с Trudexa и предполагат наличие на туберкулозна инфекция.

#### Други опортюнистични инфекции:

При прилагане на Trudexa се съобщават случаи на свързани с терапията тежки опортюнистични инфекции, напр. пневмоцистна пневмония, дисеминирана хистоплазмоза, листериоза и аспергилоза.

При проява на продължителни/атипични симптоми/признаци на инфекции или общо влошаване на състоянието на пациенти, лекувани с Trudexa, трябва да се вземе предвид възможността от наличие на опортюнистична инфекция.

#### Реактивация на хепатит В

При пациенти с хронично носителство на HBV, лекувани с TNF-антагонисти, в т. ч. Trudexa, е наблюдавано реактивиране на хепатит В. Някои случаи са завършили летално. Пациенти с повишен риск от заразяване с HBV трябва да се изследват за наличие на HBV инфекция преди започване на лечение с TNF-антагонисти, в т.ч. Trudexa. Носители на HBV, които се нуждаят от

лечение с Trudexa, трябва да се мониторира стриктно за признаци и симптоми на активна HBV инфекция по време на лечението и няколко месеца след неговото приключване. Засега няма достатъчно данни за лечение на носители на HBV с анти-вирусни препарати в съчетание с TNF-антагонисти като опит за предотвратяване на реактивирането на HBV. При пациенти, при които се установява реактивиране на HBV, Trudexa трябва да се спре и да се започне ефективно антивирусно лечение в съчетание с подходяща поддържаща терапия.

### Неврологични събития

В редки случаи антагонистите на TNF, в това число и Trudexa, могат да доведат до поява на нови или до изостряне на клиничните симптоми и/или радиографски белези на демиелинизиращите заболявания. Лекарите, предписващи Trudexa, трябва да бъдат особено внимателни при пациенти със съществуващо или новооткрито демиелинизиращо заболяване на централната нервна система.

### Алергични реакции

По време на клиничните проучвания не са описани сериозни алергични реакции от подкожно приложение на Trudexa. Не са чести и леките алергични реакции при приложение на Trudexa по време на клинични проучвания. В постмаркетинговия период много рядко след приложение на Trudexa са съобщавани сериозни алергични реакции, включително анафилаксия. При настъпване на анафилаксия или друга сериозна алергична реакция, приложението на Trudexa трябва незабавно да се прекрати и да се започне съответното лечение.

Капачката на иглата на спринцовката съдържа естествена гума (латекс). Това може да предизвика алергични реакции при пациенти, чувствителни към латекс.

### Имуносупресия

При проучване на 64 пациенти с ревматоиден артрит, които са били на лечение с Trudexa, не е установено потискане на свръхчувствителността от забавен тип, нивата на имуноглобулините или промяна в броя на ефекторните Т- и В-клетки, естествените килърни клетки, моноцитите, макрофагите и неутрофилите.

### Злокачествени и лимфопролиферативни заболявания

В частите на контролирани клинични проучвания с TNF-антагонисти, повечето случаи на злокачествени заболявания, включително лимфоми са наблюдавани между пациентите, получаващи TNF-антагонисти в сравнение с пациентите-контроли. Въпреки това, случаите са редки. Освен това, при пациентите с ревматоиден артрит с дългогодишно, високо активно възпалително заболяване е повишен рискът от развитие на лимфоми, което усложнява определянето на риска. Според настоящите познания, при пациенти лекувани с TNF-антагонисти, не може да бъде изключен възможен риск за развитие на лимфоми или други злокачествени заболявания.

Няма провеждани проучвания, които включват пациенти с анамнеза за злокачествени заболявания, или с продължаване на лечението при пациенти, които са развили злокачествено заболяване, когато са получавали Trudexa. Следователно, трябва допълнително внимание, когато се има предвид лечение с Trudexa при тези пациенти (вж. точка 4.8).

В хода на клинично проучване за ефектите на друг TNF-антагонист, инфликсимаб, при пациенти с умерена до тежка хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), се съобщава за повишен брой случаи на развитие на злокачествени заболявания, локализирани предимно в белите дробове или в областта на главата и шията, при пациентите лекувани с infliximab, в сравнение с контролната група. Всички пациенти са с анамнестични данни за тежка системна злоупотреба с тютюнопушене. Следователно, изисква се повишено внимание при употребата на

TNF-антагонист при пациенти с ХОББ, както и при пациенти с повишен риск от развитие на злокачествено заболяване поради системна злоупотреба с тютюнопушене.

### Хематологични реакции

Редки съобщения за панцитопения, включително апластична анемия са докладвани с TNF-блокиращите агенти. Нежелани събития от страна на хематологичната система, включително клинично значима цитопения (например тромбоцитопения, левкопения) са съобщавани често с Trudexa. Всички пациенти, докато са на Trudexa, трябва да бъдат съветвани да потърсят медицинска помощ незабавно, ако развият белези и симптоми, подозрителни за кръвна дизкрзия (например продължителна температура, контузия, кръвене, бледност). Трябва да се има предвид спиране на лечението с Trudexa при пациенти с потвърдени значителни хематологични отклонения.

### Ваксинации

В хода на клинично проучване, обхващащо 226 възрастни индивиди с ревматоиден артрит, получавали адалимумаб или плацебо, са наблюдавани сходни антителни реакции на стандартната 23-валентна пневмококова ваксина, както и на тривалентната имунизация срещу грип. Не съществуват данни за вторично пренасяне на инфекция чрез живи ваксини при пациенти, лекувани с Trudexa. Пациентите, лекувани с Trudexa, могат да бъдат имунизирани с всякакъв друг вид ваксини, освен живи.

### Застойна сърдечна недостатъчност

В клинично проучване с друг TNF-антагонист са наблюдавани влошаване на застойна сърдечна недостатъчност и повишена смъртност от застойна сърдечна недостатъчност. Случаи на влошаване на застойна сърдечна недостатъчност се съобщават и при пациенти на Trudexa. Trudexa трябва да се прилага с внимание на пациенти с лека сърдечна недостатъчност (NYHA клас I/II). Trudexa е противопоказана при умерена до тежка сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.3). Лечението с Trudexa трябва да се преустанови при новопоявила се или с влошени симптоми застойна сърдечна недостатъчност.

### Автоимунни процеси

Лечението с Trudexa може да доведе до образуване на автоимунни антитела. Не е известно влиянието на продължително лечение с Trudexa върху развитието на автоимунни заболявания. Ако даден пациент развие лупус-подобни симптоми след терапия с Trudexa и покаже положителен резултат за анти-нуклеарни антитела (ANAs), терапията с Trudexa следва да бъде преустановена (вж. точка 4.8).

### Едновременно приложение на TNF-антагонисти и анакинра

Наблюдавани са сериозни инфекции при клинични проучвания на едновременно приложение на анакинра и друг TNF-антагонист, етанерсепт, без допълнителна клинична полза в сравнение със самостоятелното приложение на етанерсепт. Поради естеството на нежеланите реакции наблюдавани при комбинираната терапия на етанерсепт и анакинра, сходна токсичност би могла да произтече от комбинацията на анакинра и други TNF-антагонисти. Ето защо не се препоръчва комбинирането на адалимумаб и анакинра.

### Хирургия

Наличен е ограничен опит за безопасността на хирургичните процедури при пациенти на лечение с Trudexa. Ако се планува хирургична интервенция трябва да се има предвид продължителния полуживот на адалимумаб. Пациент, който се нуждае от операция, докато е на Trudexa, трябва да се проследява отблизо за инфекции и да се вземат съответни мерки. Опитът

за безопасността при пациенти, подложени на артропластика, докато получават Trudexa е ограничен.

Тънкочревна непроходимост

Липсата на отговор на терапията за болестта на Crohn, може да се дължи на наличието на фиксирани фиброзни стриктури, които налагат хирургично лечение. Според наличните данни Trudexa нито влошава състоянието на вече съществуващи, нито причинява нови стриктури.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Trudexa е изследван при пациенти с ревматоиден и псориатичен артрит, приемащи Trudexa като монотерапия и такива, на съпътстващо лечение с метотрексат. Когато Trudexa се дава едновременно с метотрексат, образуването на антитела е по-ниско в сравнение със самостоятелното ѝ приложение. Употребата на Trudexa без метотрексат води до повишено образуване на антитела, повишен клирънс и намалена ефикасност на адалимумаб (вж. точка 5.1).

#### **4.6 Бременност и кърмене**

Не съществуват данни за ефектите от приложението на Trudexa при напреднала бременност. В проведено проучване за токсичност при маймуни нямаше индикации за токсичност на майката, ембриотоксичност или тератогенност. Липсват предклинични данни за постнаталната токсичност и ефектите върху фертилитета при приложение на адалимумаб (вж. точка 5.3).

Поради инхибиране на TNF $\alpha$ , приложението на адалимумаб по време на бременност може да повлияе нормалните имунни отговори при новороденото. Приложението на адалимумаб не се препоръчва по време на бременност. На жени с детороден потенциал силно се препоръчва да употребяват подходяща контрацепция за предотвратяване на забременяване и да продължат да я използват в продължение на поне пет месеца след последното приложение на Trudexa.

#### **Употреба по време на кърмене**

Не е известно дали адалимумаб се екскретира в човешкото мляко или има системна резорбция след поглъщане.

Поради това, че в човешкото мляко се екскретират човешки имуноглобулини, жените не трябва да кърмят за поне пет месеца след последното приложение на Trudexa.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Няма проучвания за ефектите на Trudexa върху способността за шофиране и работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Клинични проучвания

Trudexa е изследван в контролирани и отворени проучвания при 5293 болни за период до 60 месеца. Тези проучвания включват пациенти с ревматоиден артрит с открито наскоро заболяване или такова с голяма давност, както и пациенти с псориатичен артрит, анкилозен спондилит и болестта на Crohn. Данните в таблица 1 обхващат контролираните проучвания (I – IX, CLASSIC I, GAIN и CHARM) (описани в точка 5.1), които обхващат 3271 болни на лечение с Trudexa и 1809 пациенти, получаващи плацебо или активна контрола по време на контролирания период от проучванията.

Процентът пациенти, които са прекратили лечението си поради нежелани събития по време на двойно-слепия, контролиран период на проучвания I –IX, CLASSIC I, GAIN и CHARM е 5,7% в групата приемащи Trudexa и 5,3% в групата на лечение с контрола.

Нежеланите събития, за които е поне възможно да са причинно свързани с приложението на адалимумаб за проучвания I –IX, CLASSIC I, GAIN и CHARM, както клинични, така и лабораторни, са показани по системи орган клас и честота (много чести  $\geq 1/10$ , чести  $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ , нечести  $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$ ) и редки  $< 1/1000$  в таблица 1 по-долу. Във всяка от честотните групи, нежеланите ефекти са представени по ред на намаляващата тежест на проявите.

**Таблица 1:**  
**Нежелани реакции в клинични проучвания**

| Системо- органна класификация                                   | Честота | Нежелани реакции                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Инфекции и инфестации                                           | Чести   | инфекции на долните дихателни пътища (включително пневмония, бронхит), вирусни инфекции (включително грип, херпесни инфекции), кандидоза, бактериални инфекции (включително инфекции на пикочните пътища), инфекции на горните дихателни пътища |
|                                                                 | Нечести | сепсис, абсцес, ставни инфекции, раневи инфекции, абсцес, кожни инфекции (включително целулит и импетиго), повърхностни гъбични инфекции (включително на кожа, нокти и крака).                                                                  |
|                                                                 | Редки   | некротизиращ фасциит, опортюнистични инфекции (включително туберкулоза, хистоплазмоза), вирусен менингит, дивертикулит                                                                                                                          |
| Неоплазми доброкачествени и злокачествени (вкл. кисти и полипи) | Нечести | кожен папилом                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                 | Редки   | лимфом, твърди тумори на вътрешни органи (включително на млечната жлеза, яйчниците и тестисите), плоскоклетъчен кожен карцином                                                                                                                  |
| Нарушения на кръвта и лимфната система                          | Чести   | лимфопения,                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                 | Нечести | неутропения (включително агранулоцитоза), левкопения, тромбоцитопения, анемия, , лимфаденопатия, левкоцитоза,                                                                                                                                   |
|                                                                 | Редки   | панцитопения, идиопатична пурпурна тромбоцитопения                                                                                                                                                                                              |
| Нарушения на имунната система                                   | Нечести | ангиоедем, лекарствена свръхчувствителност, сезонна алергия                                                                                                                                                                                     |
|                                                                 | Редки   | системен лупус еритематозус, серумна болест                                                                                                                                                                                                     |
| Нарушения на ендокринната система                               | Редки   | нарушения във функцията на щитовидната жлеза (включително гуша)                                                                                                                                                                                 |
| Нарушения на метаболизма и храненето                            | Нечести | хипокалиемия, увеличени липиди, нарушения в апетита (включително анорексия), , хиперурикемия,                                                                                                                                                   |

|                                                   |         |                                                                                                        |
|---------------------------------------------------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                   | Редки   | хиперкалциемия                                                                                         |
| Психични нарушения                                | Нечести | , нарушения в настроението, тревожност (включително нервност и възбуда),                               |
| Нарушения на нервната система                     | Чести   | замаяност (включително вертиго), главоболие, , сетивни неврологични нарушения (включително парестезии) |
|                                                   | Нечести | , синкоп мигрена, тремор, нарушения в съня                                                             |
|                                                   | Редки   | мултиплена склероза                                                                                    |
| Нарушения на окото                                | Чести   | инфекции, дразнене или възпаление на окото                                                             |
|                                                   | Нечести | нарушения в зрението, нарушения в сетивността на окото                                                 |
|                                                   | Редки   | панофталмит, ирит, глаукома                                                                            |
| Нарушения на ухото и лабиринта                    | Нечести | , шум в ушите, ушен дискомфорт (включително болезненост и оток)                                        |
|                                                   | Редки   | загуба на слуха                                                                                        |
| Сърдечни нарушения                                | Нечести | аритмии, тахикардия, сърцебиене,                                                                       |
|                                                   | Редки   | сърдечен арест, коронарна артериална недостатъчност, стенокардия, перикарден излив                     |
| Съдови нарушения                                  | Нечести | хипертензия, зачервяване, хематом                                                                      |
|                                                   | Редки   | зачервяване, хематом, съдова оклузия, аортна стеноза, тромбофлебит, аортна аневризма                   |
| Респираторни, торакални и медиастинални нарушения | Чести   | кашлица, болка в назофарингса,                                                                         |
|                                                   | Нечести | астма, диспнея, , дрезгав глас, назална конгестия,                                                     |
|                                                   | Редки   | белодробен едем, фарингеален едем, плеврален излив, плеврит                                            |
| Стомашно-чревни нарушения                         | Чести   | диария, , коремна болка, стоматит и язви в устата, гадене                                              |
|                                                   | Нечести | ректални хеморагии, гастрит,                                                                           |
|                                                   | Редки   | чревна стеноза, колит, ентерит, езофагит                                                               |
| Хепато-билиарни нарушения                         | Чести   | увеличени чернодробни ензими                                                                           |
|                                                   | Редки   | хепатална некроза, хепатит                                                                             |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан            | Чести   | обрив, дерматит и екзема, сърбеж, , , косопад                                                          |
|                                                   | Нечести | уртикария, псориазис, ,                                                                                |
|                                                   | Редки   | еритема мултиформе, паникулит                                                                          |
| Нарушения на мускулно-                            | Чести   | мускулно-скелетни болки                                                                                |



|                                                    |             |                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| скелетната система и съединителната тъкан          | Редки       | рабдомиолиза                                                                                                       |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища          | Нечести     | хематурия, бъбречно увреждане, симптоми от страна на пикочния мехур и уретрата                                     |
|                                                    | Редки       | протеинурия, бъбречна болка                                                                                        |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата | Нечести     | нарушения в менструалния цикъл и маточно кървене,                                                                  |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение   | Много чести | реакция на мястото на инжектиране (включително болка, оток, зачервяване или сърбеж)                                |
|                                                    | Чести       | пирексия, умора (включително астения и неразположение),                                                            |
|                                                    | Нечести     | болки в гърдите, едем, състояние подобно на грип                                                                   |
| Изследвания                                        | Нечести     | повишена кръвна креатин фосфокиназа, удължено активирано парциално тромбoplastиново време, наличие на автоантитела |
| Нараняване и отравяне                              | Нечести     | , случайно нараняване, нарушено заздравяване на рани                                                               |

#### Реакция на мястото на инжектиране

В дванадесет плацебо-контролирани проучвания около 16% от болните лекувани с Trudexa са развили реакция на мястото на инжектиране (еритема и/или сърбеж, хеморагия, болка или оток), сравнени с 10% от болните получили плацебо или активна контрола. Повечето реакции на мястото на инжектиране като правило не са довели до прекъсване на лечението с лекарствения продукт.

#### Инфекции

В дванадесет контролирани проучвания честотата на инфекциите при пациентите лекувани с Trudexa е 1,49 на пациент-година, а при болните в плацебо групата и тази на активна контрола - 1,42 на пациент-година. Инфекциите са били предимно на горните дихателни пътища, бронхите и на пикочните пътища. Повечето от пациентите са продължили лечението с Trudexa след отпускане на инфекцията. Честотата на сериозните инфекции при пациентите на Trudexa е 0,03 на пациент-година, а при тези на лечение с плацебо или активна контрола е 0,03 а пациент-година. При контролираните и отворени проучвания с Trudexa са съобщавани сериозни инфекции (включително фатални инфекции, проявяващи се рядко), които включват съобщения за туберкулоза (включително милиарна и с извънбелодробни локализации) и инвазивни опортюнистични инфекции (например дисеминирана хистоплазмоза, пневмония от *Pneumocystis carinii*, аспергилоза и листериоза). Повечето от случаите с туберкулоза са възникнали през първите осем месеца след започване на лечението и могат да са израз на нова поява на латентно заболяване.

#### Малигнени новообразувания и лимфопролиферативни заболявания

В хода на контролирани изследвания при десет клинични проучвания на Trudexa с минимална продължителност 12 седмици (I-IX и CHARM) при пациенти с умерена до тежка форма на ревматоиден артрит, псориаичен артрит, анкилозиращ спондилит и болестта на Crohn, са наблюдавани злокачествени заболявания, различни от лимфома и немеланомен рак на кожата, при честота от 5,7 (3,3, 10,1) на 1000 пациенто-години сред 2887 лекувани с Trudexa пациенти (95% интервал на достоверност) срещу честота от 4,1 (1,5, 10,9) на 1000 пациенто-години сред 1570 пациенти от контролната група (при средна продължителност на лечението от 5,7 месеца за групата с Trudexa и 5,5 месеца за контролната група). Честотата на немеланомните форми на рак на кожата при 95% интервал на достоверност е била 7,6 (4,7, 12,4) на 1000 пациенто-години при пациентите, приемали Trudexa, и 2,0 (0,5, 8,2) на 1000 пациенто-години при контролната група. От тези форми на кожен рак плоскоклетъчният карцином с 95% интервал на достоверност е с честота 2,4 (1,0, 5,7) на 1000 пациенто-години при лекуваните с Trudexa и 0 на 1000 пациенто-години при контролната група. Честотата на лимфомите с 95% интервал на достоверност е била 1,0 (0,2, 3,8) на 1000 пациенто-години сред получаващите Trudexa и 1,0 (0,1, 7,3) на 1000 пациенто-години сред контролната група.

При комбиниране на контролирани части от десет проучвания (I-IX и CHARM) с открити, разширени проучвания със средна продължителност от приблизително 2 години, обхващащи 4843 пациенти и повече от 13000 пациенто-години терапия, наблюдаваната честота на злокачествени заболявания, различни от лимфоми и немеланомни форми на кожен рак, е приблизително 13,6 на 1000 пациенто-години. Наблюдаваната честота при немеланомните форми на рак на кожата е приблизително 9,0 на 1000 пациенто-години и 1,2 на 1000 пациенто-години за лимфомите.

В постмаркетингови изследвания от януари 2003 г. съобщаваната честота на злокачествените заболявания, различни от лимфоми и немеланомни форми на кожен рак, предимно при пациенти с ревматоиден артрит, е приблизително 1,7 на 1000 пациенто-години. Същите данни за лимфомите и немеланомните форми на рак на кожата са 0,4 и 0,2 на 1000 пациенто-години, съответно (вж. точка 4.4).

#### Автоантитела

При проучвания I-V за ревматоиден артрит многократно е изследван серума на пациентите за автоантитела. В тези проучвания 11,9% от пациентите на Trudexa и 8,1% от тези на плацебо и активна контрола, които са били с негативни изходни нива на анти-нуклеарни антитела, са станали позитивни на 24 седмица от лечението. Само двама пациенти от 3441 болни, лекувани с Trudexa във всички проучвания за ревматоиден и псориаичен артрит, развиват клинични данни за новонастъпил лупусоподобен синдром. Пациентите са се подобрили след спиране на лечението. Нито един пациент не развил лупус нефрит или симптоматика от страна на централната нервна система.

#### Покачване на чернодробните ензими

*Клинични проучвания при ревматоиден артрит:* в контролираните клинични проучвания при ревматоиден артрит (проучвания I-IV), покачването на ALT е подобно при пациентите, получаващи адалимумаб или плацебо. При пациентите с ранен ревматоиден артрит (продължителност на заболяването по-малко от 3 години) (проучване V), покачването на ALT е по-често при рамото на комбинирана терапия (Trudexa/ метотрексат) в сравнение с рамото на монотерапия с метотрексат, или това на монотерапия с Trudexa.

*Клинични проучвания при псориаичен артрит:* повишаването на ALT при пациентите с псориаичен артрит (проучвания VI-VII) е по-често в сравнение с това при пациентите от клинични проучвания с ревматоиден артрит.

Във всички проучвания (I-VII), пациентите с повишени ALT са били асимптоматични като в повечето случаи повишаването е било преходно и е отшумяло в хода на терапията.

Клинични проучвания при болестта на Crohn: в хода на контролирани клинични проучвания при пациентите, лекувани с адалимумаб или плацебо се наблюдава сходно повишаване на нивата на ALT.

Допълнителни нежелани реакции от постмаркетинговото проследяване или от фаза IV клинични проучвания

Допълнителните нежелани реакции в таблица 2 са съобщени от постмаркетинговото проследяване или фаза IV клиничните проучвания:

**Таблица 2**  
**Нежелани реакции от постмаркетинговото проследяване и от фаза IV клинични проучвания**

| Системо- органна класификация                     | Нежелани реакции                                                     |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Хепатобилиарни нарушения                          | Реактивиране на хепатит В                                            |
| Нарушения на нервната система                     | Демиелинизиращи нарушения (например неврит на зрителния нерв)        |
| Респираторни, торакални и медиастинални нарушения | Интерстициално белодробно заболяване, включително белодробна фиброза |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан            | Кожен васкулит                                                       |
| Нарушения на имунната система                     | Анафилактика                                                         |

#### 4.9 Предозиране

Не е установена доза-зависима токсичност на Trudexa по време на клиничните проучвания. Най-високите изследвани дозови нива са били многократни интравенозни дози от 10 mg/kg.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: селективни имunosупресивни агенти. АТС код: L04AA17

##### Механизъм на действие

Адалимумаб се свързва специфично с TNF и неутрализира неговата биологична функция като блокира взаимодействието на TNF с повърхностните клетъчни TNF-рецептори p55 и p75.

Адалимумаб модулира също и биологичните отговори, предизвикани или регулирани от TNF, в това число промени в нивата на адхезионните молекули, отговарящи за миграцията на левкоцитите (ELAM-1, VCAM-1 и ICAM-1 със  $IC_{50}$  от  $1-2 \times 10^{-10}$  M).

##### Фармакодинамични свойства

След лечение с Trudexa се установява бързо намаляване на нивата на маркерите на острата фаза на възпалението (С-реактивен протеин (CRP) и скорост на утаяване на еритроцитите - СУЕ)) и на серумните цитокини (IL-6), в сравнение с изходните, при болни с ревматоиден артрит. Серумните нива на матриксните металопротеинази (MMP-1 и MMP-3), които предизвикват ремоделирането на тъканите водещо до деструкция на хрущялите, също намаляват след

приложение на Trudexa. При болните на лечение с Trudexa се наблюдава подобрене в хематологичните признаци на хроничното възпаление.

При пациенти с болестта на Crohn се наблюдава бързо снижаване на нивата на CRP.

### Клинични проучвания

#### Ревматоиден артрит

Trudexa е изследвана при над 3 000 болни във всички клинични проучвания при ревматоиден артрит. Някои от пациентите са лекувани за период до 60 месеца. Ефикасността и безопасността на приложение на Trudexa са оценени в пет рандомизирани, двойно-слепи и добре контролирани клинични проучвания.

Проучване I обхваща 271 болни с умерено изразена до тежка форма на активен ревматоиден артрит на възраст  $\geq 18$  години, при които е проведено неуспешно лечение с поне един модифициращ заболяването анти-ревматичен лекарствен продукт, и които са имали недостатъчен ефект от приложение на метотрексат в дози 12,5 до 25 mg (10 mg при нисък толеранс към метотрексат) седмично и дозата на метотрексата е останала без промяна между 10 и 25 mg седмично. Прилагани са дози от 20, 40 или 80 mg Trudexa или плацебо през седмица в продължение на 24 седмици.

Проучване II обхваща 544 болни с умерено изразена до тежка форма на активен ревматоиден артрит на възраст  $\geq 18$  години, при които е проведено неуспешно лечение с поне един модифициращ заболяването анти-ревматичен продукт. Прилагани са дози от 20 или 40 mg Trudexa през седмица подкожно и плацебо в алтернативните седмици или ежеседмично за 26 седмици; плацебо е прилагано всяка седмица за същия период. Не са позволявани други модифициращи заболяването анти-ревматични лекарствени продукти.

Проучване III обхваща 619 болни с умерено изразена до тежка форма на активен ревматоиден артрит на възраст  $\geq 18$  години, които са имали недостатъчен ефект от приложение на метотрексат в дози 12,5 до 25 mg (10 mg при нисък толеранс към метотрексат) седмично и дозата на метотрексата е останала без промяна между 12,5 и 25 mg седмично. В това проучване има три групи пациенти. Първата получава плацебо инжекции всяка седмица за 52 седмици. Втората получава 20 mg Trudexa седмично за 52 седмици. Третата получава 40 mg Trudexa през седмица, а в алтернативните седмици получава плацебо. Впоследствие на пациентите, включени в откритата продължаваща фаза, е прилагано 40 mg Trudexa през седмица за период до 60 месеца..

Проучване IV включва 636 болни с умерено изразена до тежка форма на активен ревматоиден артрит на възраст  $\geq 18$  години. На пациентите е позволено да бъдат или нелекувани досега с модифициращи заболяването анти-ревматични лекарствени продукти, или да останат на предишното си ревматологично лечение при условие, че то е стабилно за минимум 28 дни. Леченията включват метотрексат, лефлуномид, хидроксихлороквин, сулфасалазин и/или златни соли. Пациентите са рандомизирани и са получили 40 mg Trudexa или плацебо през седмица за 24 седмици.

Проучване V обхваща 799 нелекувани с метотрексат възрастни пациенти, с умерено изразена до тежка форма на ранен, активен ревматоиден артрит (средна продължителност на заболяването по-малко от 9 месеца). Това проучване оценява ефективността на комбинацията Trudexa 40 mg, прилаган през седмица и метотрексат, монотерапията с Trudexa 40 mg през седмица и монотерапията с метотрексат, за редуциране на признаците и симптомите, както и честотата на прогресия на ставното увреждане при ревматоиден артрит за 104 седмици.

Първичната цел на проучвания I, II и III и вторичната цел на проучване IV е установяване на процента от пациенти, които са достигнали АКР 20 отговор на седмица 24 или 26. Първичната цел на проучване V е установяване на процента от пациенти, които са достигнали АКР 50

отговор на седмица 52. Проучвания III и V имаха и допълнителни първични цели на 52 седмица - да установят забавянето на прогресията на болестта (според рентгенологичните резултати). Проучване III имаше също за първична цел да установи и промените в качеството на живот.

#### АКР- отговор

Процентът на болните лекувани с Trudexa с отговор по АКР 20, 50 и 70 е постоянен в проучвания I, II и III. Резултатите за приложението на Trudexa 40 mg през седмица са обобщени в таблица 3.

**Таблица 3: АКР отговори при плацебо-контролирани проучвания (процент пациенти)**

| Отговор   | Проучване I <sup>a**</sup>           |                                                    | Проучване II <sup>a**</sup> |                               | Проучване III <sup>a**</sup>          |                                                     |
|-----------|--------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|           | Плацебо/<br>MTX <sup>c</sup><br>N=60 | Trudexa <sup>b</sup> /<br>MTX <sup>c</sup><br>N=63 | Плацебо<br>N=110            | Trudexa <sup>b</sup><br>N=113 | Плацебо/<br>MTX <sup>c</sup><br>N=200 | Trudexa <sup>b</sup> /<br>MTX <sup>c</sup><br>N=207 |
| АКР 20    |                                      |                                                    |                             |                               |                                       |                                                     |
| 6 месеца  | 13,3%                                | 65,1%                                              | 19,1%                       | 46,0%                         | 29,5%                                 | 63,3%                                               |
| 12 месеца | NA                                   | NA                                                 | NA                          | NA                            | 24,0%                                 | 58,9%                                               |
| АКР 50    |                                      |                                                    |                             |                               |                                       |                                                     |
| 6 месеца  | 6,7%                                 | 52,4%                                              | 8,2%                        | 22,1%                         | 9,5%                                  | 39,1%                                               |
| 12 месеца | NA                                   | NA                                                 | NA                          | NA                            | 9,5%                                  | 41,5%                                               |
| АКР 70    |                                      |                                                    |                             |                               |                                       |                                                     |
| 6 месеца  | 3,3%                                 | 23,8%                                              | 1,8%                        | 12,4%                         | 2,5%                                  | 20,8%                                               |
| 12 месеца | NA                                   | NA                                                 | NA                          | NA                            | 4,5%                                  | 23,2%                                               |

<sup>a</sup> Проучване I на 24 седмица, проучване II на 26 седмица и проучване III на 24 и 52 седмица

<sup>b</sup> 40 mg Trudexa приложени през седмица

<sup>c</sup> MTX= метотрексат

<sup>\*\*</sup> p<0.01, Trudexa спрямо плацебо

В проучвания I-IV са подобрени всички индивидуални критерии на въпросника на АКР (брой на болезнени и оточни стави, оценка на лекаря и пациента за активността на болестта и болката, индекс на инвалидизация, стойности на С-реактивен протеин в mg/dl) на 24 или 26 седмици в сравнение с плацебо. В проучване III това подобрение се запазва и до 52 седмици. В допълнение, степента на АКР отговор се поддържа в повечето пациенти, проследени през откритата фаза, продължаваща до седмица 104. 114 от 207 пациента продължават да бъдат на Trudexa 40 mg през седмица в продължение на 60 месеца. От тях 86, 72 и 41 пациента са дали на 60 месец респективно АCR 20/50/70 отговор.

В проучване IV е постигнат сигнификантно по-добър АКР 20 отговор при пациенти лекувани с Trudexa и стандартно лечение, отколкото при пациенти получавали плацебо и стандартна терапия (p<0,001).

В проучвания I-IV, пациентите лекувани с Trudexa са достигали статистически значим по-бърз отговор по АКР 20 и 50 между първата и втора седмица, в сравнение с плацебо.

В проучване V при пациенти с ранен ревматоиден артрит, нелекувани преди с метотрексат, комбинираната терапия с Trudexa и метотрексат доведе до по-бърз и значимо по-добър АКР отговор на 52 седмица, отколкото монотерапията с метотрексат и монотерапията с Trudexa. Отговорът се запази и до 104 седмица (вж. таблица 4).

**Таблица 4: АКР отговори в проучване V (процент пациенти)**

| Отговор                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | MTX<br>n=257 | Trudexa<br>n=274 | Trudexa/MTX<br>n=268 | p-стойност <sup>a</sup> | p-стойност <sup>b</sup> | p-стойност <sup>c</sup> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------|----------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| AKR 20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |              |                  |                      |                         |                         |                         |
| 52 седмица                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 62,6%        | 54,4%            | 72,8%                | 0,013                   | <0,001                  | 0,043                   |
| 104 седмица                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 56,0%        | 49,3%            | 69,4%                | 0,002                   | <0,001                  | 0,140                   |
| AKP 50                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |              |                  |                      |                         |                         |                         |
| 52 седмица                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 45,9%        | 41,2%            | 61,6%                | <0,001                  | <0,001                  | 0,317                   |
| 104 седмица                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 42,8%        | 36,9%            | 59,0%                | <0,001                  | <0,001                  | 0,162                   |
| AKP 70                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |              |                  |                      |                         |                         |                         |
| 52 седмица                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 27,2%        | 25,9%            | 45,5%                | <0,001                  | <0,001                  | 0,656                   |
| 104 седмица                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 28,4%        | 28,1%            | 46,6%                | <0,001                  | <0,001                  | 0,864                   |
| <p>a. p-value е от сравнението на групите монотерапия с метотрексат и комбинирана терапия Trudexa/метотрексат, използвайки теста на Mann-Whitney U.</p> <p>b. p-value е от сравнението на групите монотерапия с Trudexa и комбинирана терапия Trudexa/метотрексат, използвайки теста на Mann-Whitney U.</p> <p>c. p-value е от сравнението на групите монотерапия Trudexa и монотерапия метотрексат, използвайки теста Mann-Whitney U.</p> |              |                  |                      |                         |                         |                         |

На 52 седмица, 42,9% от пациентите на комбинирана терапия Trudexa/метотрексат достигнаха клинична ремисия (DAS28<2,6) в сравнение с 20,6% от пациентите на монотерапия с метотрексат и 23,4% от пациентите на монотерапия с Trudexa. Комбинираната терапия с Trudexa/метотрексат беше клинично и статистически по-добра в сравнение с метотрексат ( $p<0,001$ ) и монотерапия с Trudexa ( $p<0,001$ ) при намаляване прогресията на заболяването при пациенти с ранно диагностицирана умерено изразена до тежка форма на ревматоиден артрит. Отговорът към двете групи на монотерапия беше близък ( $p=0,447$ ).

#### Рентгенологичен отговор

В проучване III, в което лекуваните с Trudexa пациенти са със средна продължителност на ревматоидния артрит 11 години, е направена рентгенологична оценка на структурните промени в ставите, която е представена като промяна в модифицираната скала на Sharp и нейните компоненти, сбора на ерозиите и резултата от стеснението на ставното пространство. За пациентите на Trudexa/метотрексат е установена статистически значима по-малка прогресия, в сравнение с пациентите получаващи метотрексат самостоятелно за 6 и 12 месеца. ( виж таблица 5 ). Данните от откритата продължаваща фаза показват, че намаляването на степента на прогресиране на структурните увреди се поддържа 60 месеца при някои от пациентите. 113/207 от пациентите лекувани с 40 mg Trudexa през седмица са били оценявани рентгенологично след 5 години. От тях 66 пациенти не показват развитие на структурни увреждания, определени чрез промяната на TSS на нула или по-ниско.

**Таблица 5: Средна рентгенологична промяна след 12 месеца в проучване III**

|                            | Плацебо/<br>MTX <sup>a</sup> | Trudexa/MTX<br>40 mg през<br>седмица | Плацебо/MTX-<br>Trudexa/MTX<br>(95% доверителен<br>интервал <sup>b</sup> ) | p-стойност     |
|----------------------------|------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Общ резултат по Sharp      | 2,7                          | 0.1                                  | 2.6 (1.4, 3.8)                                                             | $\leq 0.001^c$ |
| Резултат върху<br>ерозиите | 1.6                          | 0.0                                  | 1.6 (0.9, 2.2)                                                             | $\leq 0.001$   |
| JSN <sup>c</sup> резултати | 1.0                          | 0.1                                  | 0.9 (0.3, 1.4)                                                             | 0.002          |

<sup>a</sup> метотрексат

<sup>b</sup> 95% доверителен интервал за разликите в резултатите за промените между метотрексат

и Trudexa

<sup>c</sup> въз основа на ранков анализ

<sup>d</sup> Joint Space Narrowing (стесняване на ставното пространство)

В проучване V, структурната увреда беше оценена рентгенологично и показана като промяна в модифицираната скала на Sharp (вж. таблица 6).

**Таблица 6: Средна рентгенологична промяна на 52 седмица в проучване V**

|                               | MTX<br>n=257<br>(95%<br>доверителен<br>интервал) | Trudexa<br>n=274<br>(95%<br>доверителен<br>интервал) | Trudexa/MT<br>X<br>n=268<br>(95%<br>доверителен<br>интервал) | p-<br>стойност<br><sup>a</sup> | p-<br>стойност<br><sup>b</sup> | p-<br>стойност<br><sup>c</sup> |
|-------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Общ<br>резултат по<br>Sharp   | 5,7 (4,2-7,3)                                    | 3,0 (1,7-4,3)                                        | 1,3 (0,5-2,1)                                                | < 0,001                        | 0,0020                         | < 0,001                        |
| Резултат<br>върху<br>ерозиите | 3,7 (2,7-4,7)                                    | 1,7 (1,0-2,4)                                        | 0,8 (0,4-1,2)                                                | < 0,001                        | 0,0082                         | < 0,001                        |
| JSN<br>резултати              | 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-value е от сравнението на групите монотерапия с метотрексат и комбинирана терапия Trudexa/метотрексат, използвайки теста на Mann-Whitney U.

b. p-value е от сравнението на групите монотерапия с Trudexa и комбинирана терапия Trudexa/метотрексат, използвайки теста на Mann-Whitney U.

c. p-value е от сравнението на групите монотерапия Trudexa и монотерапия метотрексат, използвайки теста Mann-Whitney U.

След 52 седмично и 104 седмично лечение, процентът пациенти без прогресия (промяната спрямо изходната модифицирана по Sharp  $\leq 0,5$ ) бе сигнификантно по-висока при комбинираната терапия с Trudexa/метотрексат (съответно 63,8% и 61,2%) в сравнение с монотерапия метотрексат (съответно 37,4% и 33,5%,  $p < 0,001$ ) и монотерапия с Trudexa (съответно 50,7%,  $p < 0,002$  и 44,5%,  $p < 0,001$ ).

#### Качество на живот и физически функции

Свързаното със здравословното състояние качество на живот и физически функции са оценени посредством индекс за инвалидизация на "Въпросник за оценка на здравето" (ВОЗ) във всичките четири добре контролирани проучвания, а в проучване III тази оценка е и предварително зададена първична цел за оценка на 52 седмица. Всички дозировки и схеми на приложение на Trudexa в четирите проучвания показват статистически значимо по-голямо подобрене в индекса на инвалидизация на ВОЗ, като се сравняват изходните стойности, с тези на шестия месец, спрямо плацебо, а в проучване III, същото е наблюдавано на 52 седмица. Резултатите от кратката форма на наръчника за здравето (SF 36) за всички дози/схеми с Trudexa във всичките четири добре контролирани проучвания подкрепят тези данни със статистически значимо подобрене в сбора от физическите показатели, както и статистически значими стойности в разделите за болка и жизнеспособност за 40 mg през седмица. Статистически значимо намаляване на хроничната умора, измерена по скалата за функционална оценка на лечението на хроничните болести (ФОЛХБ), е наблюдавано във всичките три проучвания, в които тя е била оценявана (проучвания I, III и IV).

В проучване III, подобрението във физическата функция се запазва и на 260 седмица (60 месеца) от откритото лечение. Подобрене в качеството на живот е било отчитано до 156 седмица (36 месеца) и е поддържано през това време.

В проучване V, подобрението в индекса на инвалидизация по ВОЗ и физическия показател по SF 36, показват по-значително подобрение ( $p < 0,001$ ) на седмица 52 при комбинираната терапия с Trudexa/метотрексат спрямо монотерапия с метотрексат и монотерапия с Trudexa, която се запазва до 104 седмица.

#### Псориатичен артрит

Trudexa 40 mg, прилагана през седмица, е изследвана на пациенти с умерено изразена до тежка форма на активен псориатичен артрит в две плацебо-контролирани проучвания, проучвания VI и VII. Проучване VI с 24-седмична продължителност, обхваща 313 възрастни пациенти с неадекватен отговор към терапия с нестероидни противовъзпалителни средства, от които около 50% са приемали метотрексат. Проучване VII с 12-седмична продължителност, обхваща 100 пациенти с неадекватен отговор към терапия с модифициращи заболяването антиревматични лекарствени продукти.

Има недостатъчни доказателства за ефикасността на Trudexa при пациенти с подобен на псориатична артропатия анкилозиращ спондилит, поради малкият брой изследвани пациенти (виж таблица 7).

**Таблица 7: АКР отговори в плацебо-контролирано проучване при псориатичен артрит (процент пациенти)**

| Отговор    | Проучване VI     |                  | Проучване VII   |                 |
|------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|
|            | Плацебо<br>N=162 | Trudexa<br>N=151 | Плацебо<br>N=49 | Trudexa<br>N=51 |
| AKR 20     |                  |                  |                 |                 |
| 12 седмица | 14%              | 58% ***          | 16%             | 39% *           |
| 24 седмица | 15%              | 57% ***          | N/A             | N/A             |
| AKR 50     |                  |                  |                 |                 |
| 12 седмица | 4%               | 36% ***          | 2%              | 25% ***         |
| 24 седмица | 6%               | 39% ***          | N/A             | N/A             |
| AKR 70     |                  |                  |                 |                 |
| 12 седмица | 1%               | 20% ***          | 0%              | 14% *           |
| 24 седмица | 1%               | 23% ***          | N/A             | N/A             |

\*\*\*  $p < 0,001$  за всички сравнения между Trudexa и плацебо

\*  $p < 0,05$  за всички сравнения между Trudexa и плацебо

N/A неприложимо

АКР отговорът в проучване VI е подобен на едновременно лечение с и без метотрексат.

Пациентите на лечение с Trudexa показаха повишаване на физическите показатели според оценката по ВОЗ и кратката форма на наръчника за здравето (SF 36), от изходната до 24 седмица.

#### Анкилозиращ спондилит

Ефектът на Trudexa 40 mg, прилаган през седмица, е оценен при 393 пациенти в две рандомизирани 24-седмични, двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания при пациенти с активен анкилозиращ спондилит (средната изходна оценка за активността на заболяването



[Индекс за активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Бат - ИАЗАСБ [BASDAI]] е била 6,3 за всички групи), които не са отговорили адекватно на конвенционалната терапия. Седемдесет и девет пациенти (20,1%) са лекувани едновременно с модифициращи заболяването антиревматични лекарствени продукти и 37 пациенти (9,4%) – с глюкокортикоиди. Слепият период беше последван от период на открито проучване, по време на което пациентите получаваха Trudexa 40 mg, прилаган през седмица, подкожно, в продължение на 28 допълнителни седмици. Пациентите (n=215, 54,7%), които не бяха постигнали ОАС (отсечка при анкилозиращ спондилит [ASAS]) 20 на 12-та или 16-та, или 20-та седмица, получаваха открито адалимумаб 40 mg, през седмица, подкожно, поради ранно проявена липса на отговор, и впоследствие при статистическия анализ на двойно-слепия период бяха считани за не отговорили на лечението.

Резултатите от по-голямото проучване (VIII) с 315 пациенти показаха статистически значимо подобрение на признаците и симптомите на анкилозиращ спондилит при пациентите, третиран с Trudexa, в сравнение с пациентите, получаващи плацебо. Значим отговор беше отбелязан най-рано на 2-та седмица, като се запазваше в продължение на 24 седмици (Таблица 8).

**Таблица 8. Ефекти от лечението при плацебо-контролирано проучване на анкилозиращ спондилит – Проучване VIII**  
**Редуциране на признаците и симптомите**

| Отговор                         | плацебо<br>N=107 | Trudexa<br>N=208 |
|---------------------------------|------------------|------------------|
| ОАС [ASAS] <sup>a</sup> 20      |                  |                  |
| Седмица 2                       | 16%              | 42%***           |
| Седмица 12                      | 21%              | 58%***           |
| Седмица 24                      | 19%              | 51%***           |
| ОАС [ASAS] 50                   |                  |                  |
| Седмица 2                       | 3%               | 16%***           |
| Седмица 12                      | 10%              | 38%***           |
| Седмица 24                      | 11%              | 35%***           |
| ОАС [ASAS] 70                   |                  |                  |
| Седмица 2                       | 0%               | 7%**             |
| Седмица 12                      | 5%               | 23%***           |
| Седмица 24                      | 8%               | 24%***           |
|                                 |                  |                  |
| ИАЗАСБ [BASDAI] <sup>b</sup> 50 |                  |                  |
| Седмица 2                       | 4%               | 20%***           |
| Седмица 12                      | 16%              | 45%***           |
| Седмица 24                      | 15%              | 42%***           |

\*\*\*, \*\* Статистически значими при  $p < 0,001$ ,  $< 0,01$  за всички сравнения между Trudexa и плацебо на 2-ра, 12-та и 24 седмица.

<sup>a</sup> Оценка при анкилозиращ спондилит

<sup>b</sup> Индекс за активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Бат

Пациентите, лекувани с Trudexa, получиха на 12-та седмица статистически значимо подобрение, което се запази до 24-та седмица, както според SF36, така и според Въпросника за качеството на живот на пациенти с анкилозиращ спондилит – ВКЖПАС [ASQoL].

Подобни тенденции (макар и не винаги статистически значими) бяха установени и при по-малкото рандомизирано двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване (IX) на 82-ма възрастни пациенти с активен анкилозиращ спондилит.

## Болест на Crohn

Извърши се оценка на безопасността и ефикасността на Trudexa при повече от 1400 пациенти с умерена до тежка активна форма на болестта на Crohn (индекс на активност на болестта на Crohn (CDAI)  $\geq 220$  и  $\leq 450$ ) в хода на рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани изпитвания. При 478 от включените в изследванията пациенти (32%) се определи тежка форма на болестта (CDAI скор  $>300$  и съпътстващо лечение с кортикостероиди и/или имunosуpresори), съответстващи на групите, посочени в показанията за употреба (вж. точка 4.1). Поради разрешеното прилагане заедно със стабилни дози аminosалицилати, кортикостероиди и/или имуномодулатори, 79% от пациентите продължиха да приемат поне едно от изброените средства.

В две от изследванията, CLASSIC I и GAIN, се извърши оценка на индуцирането на клинична ремисия (дефинирана като CDAI  $< 150$ ). В хода на изследването CLASSIC I 299 пациенти, нелекувани с TNF-антагонист бяха рандомизирани в една от четирите групи: плацебо през седмици 0 и 2, 160 mg Trudexa през седмица 0 и 80 mg през седмица 2, 80 mg Trudexa през седмица 0 и 40 mg Trudexa през седмица 2 и 40 mg Trudexa през седмица 0 и 20 mg Trudexa през седмица 2. При изследването GAIN 325 пациенти, загубили отговор или с непоносимост към инфликсимаб, бяха рандомизирани да получават или 160 mg Trudexa през седмица 0 и 80 mg Trudexa през седмица 2, или плацебо през седмици 0 и 2. Първично неотговарящите биваха изключвани от проучванията и следователно не участваха в по-нататъшната оценка.

Поддържането на клинична ремисия стана обект на изследването CHARM. При него 854 пациенти получават в открито проучване 80 mg Trudexa през седмица 0 и 40 mg Trudexa през седмица 2. През седмица 4 пациентите са рандомизирани в следните групи: 40 mg през седмица, 40 mg ежеседмично или плацебо с обща продължителност на изследването 56 седмици. Пациенти в клиничен отговор (намаляване на CDAI  $\geq 70$ ) през седмица 4 бяха извадени и анализирани отделно от тези, при които отсъства клиничен отговор през седмица 4. Намаляване дозата на кортикостероидите се разреши след седмица 8.

В таблица 9 са представени индуцирането на ремисия и отговорът в хода на изпитванията CLASSIC I и GAIN.

**Таблица 9: Индуциране на клинична ремисия и отговор  
(% пациенти)**

|                              | CLASSIC I: Пациенти, което<br>приемат инфликсимаб за първи<br>път |                               |                              | GAIN: пациенти, приемали и<br>преди инфликсимаб |                               |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------|
|                              | Плацебо<br>N=74                                                   | Trudexa<br>80/40 mg<br>N = 75 | Trudexa<br>160/80 mg<br>N=76 | Плацебо<br>N=166                                | Trudexa<br>160/80 mg<br>N=159 |
| Седмица 4                    |                                                                   |                               |                              |                                                 |                               |
| Клинична ремисия             | 12%                                                               | 24%                           | 36%*                         | 7%                                              | 21%*                          |
| Клиничен отговор<br>(CR-100) | 24%                                                               | 37%                           | 49%**                        | 25%                                             | 38%**                         |

Всички стойности на p се отнасят за сравняване на съотношенията Trudexa срещу плацебо по двойки

\*  $p < 0.001$

\*\*  $p < 0.01$

При схемите на индуциране с дози 160/80 mg и 80/40 mg до седмица 8 са наблюдавани сходни честоти на ремисиите, а нежеланите събития са наблюдавани по-често при групата, приемала 160/80 mg.

При изследването CHARM през седмица 4 58% (499/854) от пациентите са в клиничен отговор и оценени при първичния анализ. От тези в клиничен отговор през седмица 4, 48% са били подлагани преди това на анти- TNF терапия. Поддържането на ремисията и честотата на отговора са представени в таблица 10. Резултатите за клиничната ремисия остават относително постоянни, независимо от предхождащото подлагане на терапия с TNF-антагонист.

**Таблица 10: Поддържане на клинична ремисия и отговор  
(% пациенти)**

|                                                                             | Плацебо      | 40 mg Trudexa<br>през седмица | 40 mg Trudexa<br>ежеседмично |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------------------|------------------------------|
| <b>Седмица 26</b>                                                           | <b>N=170</b> | <b>N=172</b>                  | <b>N=157</b>                 |
| Клинична ремисия                                                            | 17%          | 40%*                          | 47%*                         |
| Клиничен отговор (CR-100)                                                   | 27%          | 52%*                          | 52%*                         |
| Пациенти в свободна от<br>стероиди ремисия<br>за $\geq 90$ дни <sup>a</sup> | 3% (2/66)    | 19% (11/58)**                 | 15% (11/74)**                |
| <b>Седмица 56</b>                                                           | <b>N=170</b> | <b>N=172</b>                  | <b>N=157</b>                 |
| Клинична ремисия                                                            | 12%          | 36%*                          | 41%*                         |
| Клиничен отговор (CR-100)                                                   | 17%          | 41%*                          | 48%*                         |
| Пациенти в свободна от<br>стероиди ремисия<br>за $\geq 90$ дни <sup>a</sup> | 5% (3/66)    | 29% (17/58)*                  | 20% (15/74)**                |

\*  $p < 0.001$  за пропорционалното сравнение на двойките Trudexa срещу плацебо

\*\*  $p < 0.02$  за пропорционалното сравнение на двойките Trudexa срещу плацебо

<sup>a</sup> от пациентите на кортикостероидна терапия на изходното ниво

Сред пациентите, които не дадоха отговор през седмица 4, 43% от болните на поддържащо лечение с Trudexa отговориха до седмица 12 в сравнение с 30% от пациентите на поддържаща терапия с плацебо. Тези резултати подсказват, че при някои пациенти, при които отговорът не идва до седмица 4, настъпва положителен ефект от продължителната поддържаща терапия до седмица 12. Терапията, надхвърлила рамките на 12 седмици не води до значително по-голям брой отговори (вж. точка 4.2).

#### Качество на живот

При изследванията CLASSIC I и GAIN се постигна статистически значимо подобрене в общия скор на въпросника за специфичната възпалителна болест на червата (IBDQ) през седмица 4 при пациентите, рандомизирани да получават Trudexa 80/40 mg и 160/80 mg в сравнение с плацебо, както и през седмици 26 и 56 на изследването CHARM при групите, лекувани с адалимумаб в сравнение с плацебо групата.

#### Имуногенност

Продукцията на антитела срещу адалимумаб е свързана с повишен клирънс и намалена ефикасност на адалимумаб. Не се установява пряка връзка между наличието на антитела срещу адалимумаб и нежеланите ефекти.

Пациентите в проучвания I, II и III са изследвани многократно за антитела срещу адалимумаб в шест до дванайсет месечния период. В пилотните проучвания, антитела срещу адалимумаб са открити при 58/1053 (5,5%) пациенти лекувани с адалимумаб, в сравнение с 2/370 (0,5%) на плацебо. При пациентите без даване едновременно на метотрексат, честотата е 12,4%, в сравнение с 0,6%, когато адалимумаб е използван като допълнение към метотрексат.

При пациенти с псориатичен артрит антитела срещу адалимумаб са установени при 38 от 376 пациенти (10%), лекувани с адалимумаб. При пациентите, които не са получавали едновременно метотрексат, антитела са установени при 13,5 % (24 от 178 пациенти), докато при получаващите адалимумаб като допълнение към метотрексат, честотата е била 7 % (14 от 198 пациенти).

При пациенти с анкилозиращ спондилит антитела са открити при 17 от 204 пациенти (8,3%), лекувани с адалимумаб. При пациентите, които не са получавали едновременно метотрексат, честотата е била 8,6% (16 от 185), докато при получаващите адалимумаб като допълнение към метотрексат честотата е била 5,3 % (1 от 19 пациенти).

При пациенти с болестта на Crohn антитела срещу адалимумаб са открити в 7 от 269 случая (2,6%) на терапия с адалимумаб.

Тъй като анализът за имуногенност е продуктово-специфичен, сравнението на честотата на поява на антитела с тази, предизвикана от други продукти, е неподходящо.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

След подкожно приложение на еднократна доза от 40 mg, резорбцията и разпределението на адалимумаб са бавни, като пиковите плазмени концентрации се достигат около 5 дни след приложението. Абсолютната средна бионаличност на адалимумаб, определена от трите проучвания след еднократна подкожна доза от 40 mg, е 64%. След еднократно интравенозно приложение в дози от 0,25 до 10 mg/kg, концентрациите са пропорционални на дозата. След дози от 0,5 mg/kg (~40 mg), клирънсът варира от 11 до 15 ml/час, а обемът на разпределение ( $V_{ss}$ ) варира между 5 и 6 литра, а средното крайно време на полуживот е около две седмици. Концентрацията на адалимумаб в синовиалната течност на различни болни с ревматоиден артрит варира между 31 и 96% от серумната концентрация.

След подкожно приложение на 40 mg Trudexa през седмица при пациенти с ревматоиден артрит (РА), средните равновесни концентрации са около 5 µg/ml (при приложение без метотрексат) и съответно 8-9 µg/ml (ако Trudexa се прилага заедно с метотрексат). Реалните серумни нива на адалимумаб в равновесно състояние се покачват относително пропорционално на дозата след подкожно инжектиране на 20, 40 и 80 mg през седмица или всяка седмица.

При пациенти с болестта на Crohn натоварващата доза от 80 mg Trudexa през седмица 0, последвана от 40 mg Trudexa през седмица 2, постига средна равновесна концентрация на серумния адалимумаб от приблизително 5,5 µg/ml по време на индукционния период. Натоварваща доза от 160 mg Trudexa през седмица 0, последвана от 80 mg Trudexa през седмица 2, постига средна равновесна концентрация на серумния адалимумаб от приблизително 12 µg/ml по време на индукционния период. При пациенти с болестта на Crohn, приемали поддържаща доза от 40 mg Trudexa през седмица, се наблюдават средни равновесни нива от около 7 µg/ml.

Популационни фармакокинетични анализи на данни върху повече от 1300 болни от РА, разкриват тенденция за несъмнено по-висок клирънс на адалимумаб при пациенти с по-голямо телесно тегло. След отчитане на разликите в телесното тегло, се установява, че възрастта и полът изглежда имат минимален ефект върху клирънса на адалимумаб. Наблюдавано е, че серумните нива на свободен адалимумаб (несвързан с антитела към адалимумаб, ААА) са по-ниски при пациенти с малко ААА. Trudexa не е изследвана при деца и при болни с бъбречна или чернодробна недостатъчност.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особени рискове за хората при проучвания за токсичност с еднократна и многократни дози, и генотоксичност.

При макаци е проведено проучване на токсичността върху ембрио-феталното / перинаталното развитие в дози 0, 30 и 100 mg/kg (9-17 маймуни / група), което не е доказало вредности за плода от адалимумаб. Поради липсата на подходящи модели за антитяло с ограничена кръстосана реактивност към TNF на гризачите и развитието на неутрализиращи антитела при гризачите, не са проведени проучвания на адалимумаб върху карциногенезата и стандартна оценка на фертилитета и постнаталната токсичност.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Манитол  
Лимонена киселина монохидрат  
Натриев цитрат  
Натриев дихидрогенфосфат дихидрат  
Динатриев фосфат дихидрат  
Натриев хлорид  
Полисорбат 80  
Натриев хидроксид  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

### **6.3 Срок на годност**

18 месеца

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Спринцовката да се съхранява в картонената кутия. Да не се замразява.

### **6.5 Данни за опаковката**

Trudexa 40 mg инжекционен разтвор в еднократна предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с предпазител на иглата за болнична употреба и за приложение от обслужващия пациента персонал:

Опаковка с:

1 блистер съдържащ 1 предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата (0,8 ml стерилен разтвор) и 1 алкохолен тампон.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Abbott Laboratories Ltd.  
Queenborough  
Kent ME11 5EL

Обединено Кралство

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/03/257/006

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

1 септември 2003

**10. ДАТА НА РЕВИЗИЯ НА ТЕКСТА**

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trudexa 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка еднократна доза в предварително напълнена писалка от 0,8 ml съдържа 40 mg адалимумаб (*adalimumab*).

Адалимумаб е рекомбинантно човешко моноклонално антитяло, извлечено от клетки от яйчници на китайски хамстери.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### Ревматоиден артрит

Trudexa в комбинация с метотрексат е показана за:

лечение на умерено изразена до тежка форма на активен ревматоиден артрит при възрастни пациенти, когато отговорът към модифициращите заболяването антиревматични лекарствени продукти, включително метотрексат е недостатъчен.

лечение на тежка, активна и напреднала форма на ревматоиден артрит при възрастни, които не са лекувани преди с метотрексат.

Trudexa може да се прилага като монотерапия в случай на непоносимост към метотрексат или когато продължителното лечение с метотрексат не е подходящо.

Trudexa показва намаляване степента на прогресия на ставното увреждане, което е измерено с рентгеново изследване, и подобрява физическата функция, когато се прилага в комбинация с метотрексат.

#### Псориатичен артрит

Trudexa е показана за лечение на активна и напреднала форма на псориатичен артрит при възрастни, когато отговорът към предходната, модифицираща заболяването антиревматична лекарствена терапия, е недостатъчен.

#### Анкилозиращ спондилит

Trudexa е показана за лечение на тежка активна форма на анкилозиращ спондилит при възрастни, когато отговорът към стандартната терапия е недостатъчен.

#### Болест на Crohn

Trudexa е показана за лечение на тежка активна форма на болестта на Crohn при пациенти, при които липсва терапевтичен отговор на цялостно и в достатъчна степен проведения курс на лечение с кортикостероид и/или имunosупресор или такива, които имат непоносимост или медицински противопоказания за подобен вид терапия.

Индукционната терапия с Trudexa трябва да се провежда в комбинация с кортикостероиди. Монотерапия с Trudexa е възможна при непоносимост към кортикостероиди или когато продължителната терапия с кортикостероиди е неподходяща (вж. точка 4.2).

#### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Лечението с Trudexa трябва да се назначава и проследява от лекар-специалист с опит в диагностиката и лечението на ревматоиден, псориатичен артрит, анкилозиращ спондилит или болестта на Crohn. На пациентите на лечение с Trudexa трябва да се дава специална сигнална карта.

След съответно обучение в инжекционна техника, пациентите могат да си самоинжектират Trudexa, ако лекарят сметне това за уместно, и под съответния медицински контрол, когато е необходимо.

По време на лечението с Trudexa е наложително оптимизирането на съпътстващите терапии (напр. с кортикостероиди и/или имуномодулатори).

##### Възрастни

##### Ревматоиден артрит

Препоръчителната доза Trudexa за възрастни пациенти с ревматоиден артрит е 40 mg адалимумаб през седмица, в еднократна доза, инжектирана подкожно. По време на лечението с Trudexa може да продължи приложението на метотрексат.

По време на лечението с Trudexa може да продължи приложението на глюкокортикоиди, салицилати, нестероидни противовъзпалителни средства или аналгетици. По отношение на комбиниране с други модифициращи заболяването антиревматични лекарствени продукти освен метотрексат, вж. точки 4.4. и 5.1.

При монотерапия, някои пациенти, които получават намаление в отговора си към Trudexa, могат да имат полза от увеличение на честотата на дозиране до 40 mg адалимумаб ежеседмично.

##### Псориатичен артрит и анкилозиращ спондилит

Препоръчителната доза Trudexa за пациенти с псориатичен артрит и анкилозиращ спондилит е 40 mg адалимумаб през седмица, в еднократна доза, инжектирана подкожно.

За всички по-горе посочени индикации, наличните данни предполагат, че клиничен отговор се постига обикновено в рамките на 12 седмично лечение. През този период внимателно трябва да бъде преоценена продължителната терапия при пациенти без отговор.

##### Болест на Crohn

Препоръчителната схема за началната доза на терапията с Trudexa при възрастни пациенти с тежка форма на болестта на Crohn е 80 mg през седмица 0, последвани от 40 mg през седмица 2. В случай на необходимост от по-бърз терапевтичен отговор може да се приложи схемата 160 mg през седмица 0 (под формата на четири инжекции в рамките на едно денонощие или като две инжекции дневно в два последователни дни), след което 80 mg през седмица 2 с пълното съзнание, че по време на индукционната терапия рискът от нежелани ефекти е по-голям.



След индукционната терапия препоръчителната доза е 40 mg през седмица, инжектирани подкожно. Ако пациентът е прекратил терапията с Trudexa, но се появят признаци и симптоми на активност на заболяването, лечението с Trudexa може да бъде подновено. Съществуват твърде малко данни относно подновяване на терапията с Trudexa повече от 8 седмици след последния прием.

По време на поддържащата терапия дозата на кортикостероидите може да се намали постепенно в съответствие с правилата на клиничната практика.

Част от пациентите, при които отговорът на терапията е понижен, могат да имат полза от увеличение на честотата на дозиране до 40 mg адалимумаб ежеседмично.

Онези от пациентите, при които липсва отговор до седмица 4, могат да имат полза от продължително поддържащо лечение до седмица 12. При пациентите без отговор в рамките на посочения период следва да се извърши сериозна преоценка на продължителното лечение.

#### Пациенти в старческа възраст

Не е необходимо адаптиране на дозата.

#### Деца и юноши

Няма данни за употребата при деца.

#### Увредена бъбречна и/или чернодробна функция

Trudexa не е изследвана в тази популация от пациенти. Не могат да бъдат направени препоръки за дозиране.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество адалимумаб или към някои от помощните вещества.

Активна туберкулоза или други тежки инфекции като сепсис и опортюнистични инфекции (вж. точка 4.4).

Умерена до тежка сърдечна недостатъчност (NYHA клас III/IV) (вж. точка 4.4).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Инфекции

Пациентите трябва да се следят от близо за инфекции, включително туберкулоза, преди, по време на и след лечението с Trudexa. Тъй като елиминирането на адалимумаб може да трае до пет месеца, то проследяването трябва да продължава през този период.

Лечението с Trudexa не трябва да се започва при пациенти с активна инфекция, включително при хронични или локализирани форми на инфекция, докато инфекцията не бъде овладяна.

Пациентите, които развиват нова инфекция по време на лечението с Trudexa, трябва да се проследяват отблизо. Ако пациентът развие нова сериозна инфекция приложението на Trudexa трябва да бъде прекратено, докато тя не бъде овладяна. Лекарите трябва внимателно да преценят приложението на Trudexa при пациенти с анамнеза за повтарящи се инфекции или при състояния, предразполагащи пациентите към инфекции, както и едновременното приложение на имunosупресивни лекарствени продукти.

### Тежки инфекции:

Клинични проучвания показват повишен риск от развитие на тежки инфекции при пациенти, лекувани с Trudexa. Това наблюдение се подкрепя и от постмаркетинговите резултати. Особено значение са инфекции като пневмония, пиелонефрит, септичен артрит и септицемия.

### Туберкулоза:

Съобщава се за случаи на туберкулоза при пациенти, приемащи Trudexa. Трябва да се отбележи, че в повечето от случаите туберкулозата е била с извънбелодробна локализация, т.е. дисеминирана.

При приложение на Trudexa са съобщавани случаи на сериозни инфекции, сеисис, туберкулоза и други опортюнистични инфекции, в това число и фатални.

Преди започване на лечението с Trudexa всички пациенти трябва да се изследват както за активна, така и за неактивна (латентна) туберкулозна инфекция. Изследването трябва да обхваща обстойна анамнеза, с персонална анамнеза за туберкулоза или възможни предхождащи контакти с пациенти с активна туберкулоза, и минала и/или настояща имуносупресивна терапия. В съответствие с регионалните предписания трябва да се проведат и съответните скринингови изследвания (напр. туберкулинов тест или рентгенография на бял дроб). Препоръчва се провеждането на тези тестове да бъде описано в сигналната карта на пациента. Напомня се на предписващите за риск от фалшиво-отрицателни резултати при кожен туберкулинов тест, особено при тежко-болни пациенти или имунокомпрометирани пациенти.

Ако е установена активна туберкулоза, не трябва да се започва лечение с Trudexa (вж. точка 4.3).

При диагностицирана латентна туберкулоза трябва да се започне профилактично противотуберкулозно лечение в съответствие с регионалните предписания преди започване на лечението с Trudexa. При това положение, трябва внимателно да се прецени съотношението полза/риск от лечение с Trudexa.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да потърсят медицинска помощ при наличие на признаци/симптоми (напр. продължителна кашлица, загуба на тегло, субфебрилитет), които настъпват по време на или след лечение с Trudexa и предполагат наличие на туберкулозна инфекция.

### Други опортюнистични инфекции:

При прилагане на Trudexa се съобщават случаи на свързани с терапията тежки опортюнистични инфекции, напр. пневмоцистна пневмония, дисеминирана хистоплазма, листериоза и аспергилоза.

При проява на продължителни/атипични симптоми/признаци на инфекции или общо влошаване на състоянието на пациенти, лекувани с Trudexa, трябва да се вземе предвид възможността от наличие на опортюнистична инфекция.

### Реактивация на хепатит В

При пациенти с хронично носителство на HBV, лекувани с TNF-антагонисти, в т. ч. Trudexa, е наблюдавано реактивиране на хепатит В. Някои случаи са завършили летално. Пациенти с повишен риск от заразяване с HBV трябва да се изследват за наличие на HBV инфекция преди започване на лечение с TNF-антагонисти, в т.ч. Trudexa. Носители на HBV, които се нуждаят от лечение с Trudexa, трябва да се мониторира стриктно за признаци и симптоми на активна HBV инфекция по време на лечението и няколко месеца след неговото приключване. Засага няма

достатъчно данни за лечение на носители на HBV с анти-вирусни препарати в съчетание с TNF-антагонисти като опит за предотвратяване на реактивирането на HBV. При пациенти, при които се установява реактивиране на HBV, Trudexa трябва да се спре и да се започне ефективно антивирусно лечение в съчетание с подходяща поддържаща терапия.

### Неврологични събития

В редки случаи антагонистите на TNF, в това число и Trudexa, могат да доведат до поява на нови или до изостряне на клиничните симптоми и/или радиографски белези на демиелинизиращите заболявания. Лекарите, предписващи Trudexa, трябва да бъдат особено внимателни при пациенти със съществуващо или новооткрито демиелинизиращо заболяване на централната нервна система.

### Алергични реакции

По време на клиничните проучвания не са описани сериозни алергични реакции от подкожно приложение на Trudexa. Не са чести и леките алергични реакции при приложение на Trudexa по време на клинични проучвания. В постмаркетинговия период много рядко след приложение на Trudexa са съобщавани сериозни алергични реакции, включително анафилаксия. При настъпване на анафилаксия или друга сериозна алергична реакция приложението на Trudexa трябва незабавно да се прекрати и да се започне съответното лечение.

Капачката на иглата на спринцовката съдържа естествена гума (латекс). Това може да предизвика алергични реакции при пациенти, чувствителни към латекс.

### Имуносупресия

При проучване на 64 пациенти с ревматоиден артрит, които са били на лечение с Trudexa, не е установено потискане на свръхчувствителността от забавен тип, нивата на имуноглобулините или промяна в броя на ефекторните Т- и В-клетки, естествените килърни клетки, моноцитите, макрофагите и неутрофилите.

### Злокачествени и лимфопролиферативни заболявания

В частите на контролирани клинични проучвания с TNF-антагонисти повечето случаи на злокачествени заболявания, включително лимфоми са наблюдавани между пациентите, получаващи TNF-антагонисти, в сравнение с пациентите-контроли. Въпреки това, случаите са редки. Освен това, при пациентите с ревматоиден артрит с дългогодишно, високо активно възпалително заболяване е повишен рискът от развитие на лимфоми, което усложнява определянето на риска. Според настоящите познания, при пациенти лекувани с TNF-антагонисти, не може да бъде изключен възможен риск за развитие на лимфоми или други злокачествени заболявания.

Няма провеждани проучвания, които включват пациенти с анамнеза за злокачествени заболявания, или с продължаване на лечението при пациенти, които са развили злокачествено заболяване, докато са получавали Trudexa. Следователно, трябва допълнително внимание, когато се има предвид лечение с Trudexa при тези пациенти (вж. точка 4.8).

В хода на клинично проучване за ефектите на друг TNF-антагонист, инфликсимаб, при пациенти с умерена до тежка хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), се съобщава за повишен брой случаи на развитие на злокачествени заболявания, локализирани предимно в белите дробове или в областта на главата и шията, при пациентите лекувани с infliximab, в сравнение с контролната група. Всички пациенти са с анамнестични данни за тежка системна злоупотреба с тютюнопушене. Следователно, изисква се повишено внимание при употребата на TNF-антагонист при пациенти с ХОББ, както и при пациенти с повишен риск от развитие на злокачествено заболяване поради системна злоупотреба с тютюнопушене.

## Хематологични реакции

Редки съобщения за панцитопения, включително апластична анемия са докладвани с TNF-блокиращите агенти. Нежелани събития от страна на хематологичната система, включително клинично значима цитопения (например тромбоцитопения, левкопения) са съобщавани често с Trudexa. Всички пациенти, докато са на Trudexa, трябва да бъдат съветвани да потърсят медицинска помощ незабавно, ако развият белези и симптоми, подозрителни за кръвна дизкрзия (например продължителна температура, контузия, кървене, бледност). Трябва да се има предвид спиране на лечението с Trudexa при пациенти с потвърдени значителни хематологични отклонения.

## Ваксинации

В хода на клинично проучване, обхващащо 226 възрастни индивиди с ревматоиден артрит, получавали адалимумаб или плацебо, са наблюдавани сходни антителни реакции на стандартната 23-валентна пневмококова ваксина, както и на тривалентната имунизация срещу грип. Не съществуват данни за вторично пренасяне на инфекция чрез живи ваксини при пациенти, лекувани с Trudexa. Пациентите, лекувани с Trudexa, могат да бъдат имунизирани с всякакъв друг вид ваксини, освен живи.

## Застойна сърдечна недостатъчност

В клинично проучване с друг TNF-антагонист са наблюдавани влошаване на застойна сърдечна недостатъчност и повишена смъртност от застойна сърдечна недостатъчност. Случаи на влошаване на застойна сърдечна недостатъчност се съобщават и при пациенти на Trudexa. Trudexa трябва да се прилага с внимание на пациенти с лека сърдечна недостатъчност (NYHA клас I/II). Trudexa е противопоказана при умерена до тежка сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.3). Лечението с Trudexa трябва да се преустанови при новопоявила се или с влошени симптоми застойна сърдечна недостатъчност.

## Автоимунни процеси

Лечението с Trudexa може да доведе до образуване на автоимунни антитела. Не е известно влиянието на продължително лечение с Trudexa върху развитието на автоимунни заболявания. Ако даден пациент развие лупус-подобни симптоми след терапия с Trudexa и покаже положителен резултат за анти-нуклеарни антитела (ANAs), терапията с Trudexa следва да бъде преустановена (вж. точка 4.8).

## Едновременно приложение на TNF-антагонисти и анакинра

Наблюдавани са сериозни инфекции при клинични проучвания на едновременно приложение на анакинра и друг TNF-антагонист, етанерсепт, без допълнителна клинична полза в сравнение със самостоятелното приложение на етанерсепт. Поради естеството на нежеланите реакции наблюдавани при комбинираната терапия на етанерсепт и анакинра, сходна токсичност би могла да произтече от комбинацията на анакинра и други TNF-антагонисти. Ето защо не се препоръчва комбинирането на адалимумаб и анакинра.

## Хирургия

Наличен е ограничен опит за безопасността на хирургичните процедури при пациенти на лечение с Trudexa. Ако се планува хирургична интервенция трябва да се има предвид продължителния полуживот на адалимумаб. Пациент, който се нуждае от операция, докато е на Trudexa, трябва да се проследява отблизо за инфекции и да се вземат съответни мерки. Опитът за безопасността при пациенти, подложени на артропластика, докато получават Trudexa е ограничен.

## Тънкочревна непроходимост

Липсата на отговор на терапията за болестта на Crohn, може да се дължи на наличието на фиксирани фиброзни стриктури, които налагат хирургично лечение. Според наличните данни Trudexa нито влошава състоянието на вече съществуващи, нито причинява нови стриктури.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Trudexa е изследван при пациенти с ревматоиден и псориатичен артрит, приемащи Trudexa като монотерапия и такива, на съпътстващо лечение с метотрексат. Когато Trudexa се дава едновременно с метотрексат, образуването на антитела е по-ниско в сравнение със самостоятелното ѝ приложение. Употребата на Trudexa без метотрексат води до повишено образуване на антитела, повишен клирънс и намалена ефикасност на адалимумаб (вж. точка 5.1).

#### **4.6 Бременност и кърмене**

Не съществуват данни за ефектите от приложението на Trudexa при напреднала бременност.

В проведено проучване за токсичност при маймуни нямаше индикации за токсичност на майката, ембриотоксичност или тератогенност. Липсват предклинични данни за постнаталната токсичност и ефектите върху фертилитета при приложение на адалимумаб (вж. точка 5.3).

Поради инхибиране на TNF $\alpha$ , приложението на адалимумаб по време на бременност може да повлияе нормалните имунни отговори при новороденото. Приложението на адалимумаб не се препоръчва по време на бременност. На жени с детероден потенциал силно се препоръчва да употребяват подходяща контрацепция за предотвратяване на забременяване и да продължат да я използват в продължение на поне пет месеца след последното приложение на Trudexa.

#### Употреба по време на кърмене

Не е известно дали адалимумаб се екскретира в човешкото мляко или има системна резорбция след поглъщане.

Поради това, че в човешкото мляко се екскретират човешки имуноглобулини, жените не трябва да кърмят за поне пет месеца след последното приложение на Trudexa.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Няма проучвания за ефектите на Trudexa върху способността за шофиране и работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Клинични проучвания

Trudexa е изследван в контролирани и отворени проучвания при 5293 болни за период до 60 месеца. Тези проучвания включват пациенти с ревматоиден артрит с открито наскоро заболяване или такова с голяма давност, както и пациенти с псориатичен артрит, анкилозен спондилит и болестта на Crohn. Данните в таблица 1 обхващат контролираните проучвания (I –IX, CLASSIC I, GAIN и CHARM) (описани в точка 5.1), които обхващат 3271 болни на лечение с Trudexa и 1809 пациенти, получаващи плацебо или активна контрола по време на контролния период от проучванията.

Процентът пациенти, които са прекратили лечението си поради нежелани събития по време на двойно-слепия, контролиран период на проучвания I –IX, CLASSIC I, GAIN и CHARM е 5,7% в групата приемащи Trudexa и 5,3% в групата на лечение с контрола.

Нежеланите събития, за които е поне възможно да са причинно свързани с приложението на адалимумаб за проучвания I—IX, CLASSIC I, GAIN и CHARM, както клинични, така и лабораторни, са показани по системи орган клас и честота (много чести  $\geq 1/10$ , чести  $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ , нечести  $\geq 1/1\,000$  и  $< 1/100$ ) и редки  $< 1/1000$  в таблица 1 по-долу. Във връзка от честотните групи, нежеланите ефекти са представени по ред на намаляващата тежест на проявите.

**Таблица 1:**  
**Нежелани реакции в клинични проучвания**

| Системо-органна класификация                                    | Честота | Нежелани реакции                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Инфекции и инфестации                                           | Чести   | инфекции на долните дихателни пътища (включително пневмония, бронхит), вирусни инфекции (включително грип, херпесни инфекции), кандидоза, бактериални инфекции (включително инфекции на пикочните пътища), инфекции на горните дихателни пътища |
|                                                                 | Нечести | сепсис, абсцес, ставни инфекции, раневи инфекции, кожни инфекции (включително целулит и импетиго), повърхностни гъбични инфекции (включително на кожа нокти, и коса).                                                                           |
|                                                                 | Редки   | некротизиращ фасциит, опортюнистични инфекции (включително туберкулоза, хистоплазмоза), вирусен менингит, дивертикулит                                                                                                                          |
| Неоплазми доброкачествени и злокачествени (вкл. кисти и полипи) | Нечести | кожен папилом                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                 | Редки   | лимфом, твърди тумори на вътрешни органи (включително на млечната жлеза, яйчниците и тестисите), плоскоклетъчен кожен карцином                                                                                                                  |
| Нарушения на кръвта и лимфната система                          | Чести   | лимфопения,                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                 | Нечести | неутропения (включително агранулоцитоза), левкопения, тромбоцитопения, анемия, , лимфаденопатия, левкоцитоза,                                                                                                                                   |
|                                                                 | Редки   | панцитопения, идиопатична пурпурна тромбоцитопения                                                                                                                                                                                              |
| Нарушения на имунната система                                   | Нечести | ангиоедем, лекарствена свръхчувствителност, сезонна алергия                                                                                                                                                                                     |
|                                                                 | Редки   | системен лупус еритематозус, серумна болест                                                                                                                                                                                                     |
| Нарушения на ендокринната система                               | Редки   | нарушения във функцията на щитовидната жлеза (включително гуша)                                                                                                                                                                                 |
| Нарушения на метаболизма и храненето                            | Нечести | хипокалиемия, увеличени липиди, нарушения в апетита (включително анорексия), , хиперурикемия,                                                                                                                                                   |
|                                                                 | Редки   | хиперкалциемия                                                                                                                                                                                                                                  |
| Психични                                                        | Нечести | нарушения в настроението, тревожност (включително                                                                                                                                                                                               |

|                                                   |         |                                                                                                        |
|---------------------------------------------------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| нарушения                                         |         | нервност и възбуда),                                                                                   |
| Нарушения на нервната система                     | Чести   | замаяност (включително вертиго), главоболие, , сетивни неврологични нарушения (включително парестезии) |
|                                                   | Нечести | , синкоп, мигрена, тремор, нарушения в съня                                                            |
|                                                   | Редки   | мултиплена склероза                                                                                    |
| Нарушения на окото                                | Чести   | инфекции, дразнене или възпаление на окото                                                             |
|                                                   | Нечести | нарушения в зрението, нарушения в сетивността на окото                                                 |
|                                                   | Редки   | панофталмит, ирит, глаукома                                                                            |
| Нарушения на ухото и лабиринта                    | Нечести | , шум в ушите, ушен дискомфорт (включително болезненост и оток)                                        |
|                                                   | Редки   | загуба на слуха                                                                                        |
| Сърдечни нарушения                                | Нечести | аритмии, тахикардия, сърцебиене,                                                                       |
|                                                   | Редки   | сърдечен арест, коронарна артериална недостатъчност, стенокардия, перикарден излив                     |
| Съдови нарушения                                  | Нечести | хипертония, зачервяване, хематом                                                                       |
|                                                   | Редки   | зачервяване, хематом, съдова оклузия, аортна стеноза, тромбоза, аортна аневризма                       |
| Респираторни, торакални и медиастинални нарушения | Чести   | кашлица, болка в назофарингса,                                                                         |
|                                                   | Нечести | астма, диспнея, , дрезгав глас, назална конгестия,                                                     |
|                                                   | Редки   | — белодробен едем, фарингеален едем, плеврален излив, плеврит                                          |
| Стомашно-чревни нарушения                         | Чести   | диария , коремна болка, стоматит и язви в устата, гадене                                               |
|                                                   | Нечести | ректални хеморагии, гастрит, повръщане, диспепсия,                                                     |
|                                                   | Редки   | чревна стеноза, колит, ентерит, езофагит                                                               |
| Хепато-билиарни нарушения                         | Чести   | увеличени чернодробни ензими                                                                           |
|                                                   | Редки   | хепатална некроза, хепатит                                                                             |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан            | Чести   | обрив, дерматит и екзема, сърбеж, , косопад                                                            |
|                                                   | Нечести | уртикария, псориазис, екхимоза и повишено нараняване, пурпура,                                         |
|                                                   | Редки   | еритема мултиформе, паникулит                                                                          |
| Нарушения на мускулно-скелетната система          | Чести   | мускулно-скелетни болки                                                                                |

|                                                    |             |                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| и съединителната тъкан                             | Редки       | рабдомиолиза                                                                                                       |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища          | Нечести     | хематурия, бъбречно увреждане, симптоми от страна на пикочния мехур и уретрата                                     |
|                                                    | Редки       | протеинурия, бъбречна болка                                                                                        |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата | Нечести     | нарушения в менструалния цикъл и маточно кървене,                                                                  |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение   | Много чести | реакция на мястото на инжектиране (включително болка, оток, зачервяване или сърбеж)                                |
|                                                    | Чести       | пирексия, умора (включително астения и неразположение),                                                            |
|                                                    | Нечести     | болки в гърдите, едем, състояние подобно на грип                                                                   |
| Изследвания                                        | Нечести     | повишена кръвна креатин фосфокиназа, удължено активирано парциално тромбoplastиново време, наличие на автоантитела |
| Нараняване и отравяне                              | Нечести     | , случайно нараняване, нарушено заздравяване на рани                                                               |

#### Реакция на мястото на инжектиране

В дванадесет плацебо-контролирани проучвания около 16% от болните лекувани с Trudexa са развили реакция на мястото на инжектиране (еритема и/или сърбеж, хеморагия, болка или оток), сравнени с 10% от болните получили плацебо или активна контрола. Повечето реакции на мястото на инжектиране като правило не са довели до прекъсване на лечението с лекарствения продукт.

#### Инфекции

В дванадесет контролирани проучвания честотата на инфекциите при пациентите лекувани с Trudexa е 1,49 на пациент-година, а при болните в плацебо групата и тази на активна контрола - 1,42 на пациент-година. Инфекциите са били предимно на горните дихателни пътища, бронхите и на пикочните пътища. Повечето от пациентите са продължили лечението с Trudexa след отпускане на инфекцията. Честотата на сериозните инфекции при пациентите на Trudexa е 0,03 на пациент-година, а при тези на лечение с плацебо или активна контрола е 0,03 на пациент-година. При контролираните и отворени проучвания с Trudexa са съобщавани сериозни инфекции (включително фатални инфекции, проявяващи се рядко), които включват съобщения за туберкулоза (включително милиарна и с извънбелодробни локализации) и инвазивни опортюнистични инфекции (например дисеминирана хистоплазмоза, пневмония от *Pneumocystis carinii*, аспергилоза и листериоза). Повечето от случаите с туберкулоза са възникнали през първите осем месеца след започване на лечението и могат да са израз на нова поява на латентно заболяване.

#### Малигнени новообразувания и лимфопролиферативни заболявания



В хода на контролирани изследвания при десет клинични проучвания на Trudexa с минимална продължителност 12 седмици (I-IX и CHARM) при пациенти с умерена до тежка форма на ревматоиден артрит, псориатичен артрит, анкилозиращ спондилит и болестта на Crohn, са наблюдавани злокачествени заболявания, различни от лимфома и немеланомен рак на кожата, при честота от 5,7 (3,3, 10,1) на 1000 пациенто-години сред 2887 лекувани с Trudexa пациенти (95% интервал на достоверност) срещу честота от 4,1 (1,5, 10,9) на 1000 пациенто-години сред 1570 пациенти от контролната група (при средна продължителност на лечението от 5,7 месеца за групата с Trudexa и 5,5 месеца за контролната група). Честотата на немеланомните форми на рак на кожата при 95% интервал на достоверност е била 7,6 (4,7, 12,4) на 1000 пациенто-години при пациентите, приемали Trudexa, и 2,0 (0,5, 8,2) на 1000 пациенто-години при контролната група. От тези форми на кожен рак плоскоклетъчният карцином с 95% интервал на достоверност е с честота 2,4 (1,0, 5,7) на 1000 пациенто-години при лекуваните с Trudexa и 0 на 1000 пациенто-години при контролната група. Честотата на лимфомите с 95% интервал на достоверност е била 1,0 (0,2, 3,8) на 1000 пациенто-години сред получаващите Trudexa и 1,0 (0,1, 7,3) на 1000 пациенто-години сред контролната група.

При комбиниране на контролирани части от десет проучвания (I-IX и CHARM) с открити, разширени проучвания със средна продължителност от приблизително 2 години, обхващащи 4843 пациенти и повече от 13000 пациенто-години терапия, наблюдаваната честота на злокачествени заболявания, различни от лимфоми и немеланомни форми на кожен рак, е приблизително 13,6 на 1000 пациенто-години. Наблюдаваната честота при немеланомните форми на рак на кожата е приблизително 9,0 на 1000 пациенто-години и 1,2 на 1000 пациенто-години за лимфомите.

В постмаркетингови изследвания от януари 2003 г. съобщаваната честота на злокачествените заболявания, различни от лимфоми и немеланомни форми на кожен рак, предимно при пациенти с ревматоиден артрит, е приблизително 1,7 на 1000 пациенто-години. Същите данни за лимфомите и немеланомните форми на рак на кожата са 0,4 и 0,2 на 1000 пациенто-години, съответно (вж. точка 4.4).

#### Автоантитела

При проучвания I-V за ревматоиден артрит многократно е изследван серума на пациентите за автоантитела. В тези проучвания 11,9% от пациентите на Trudexa и 8,1% от тези на плацебо и активна контрола, които са били с негативни изходни нива на анти-нуклеарни антитела, са станали позитивни на 24 седмица от лечението. Само двама пациенти от 3441 болни, лекувани с Trudexa във всички проучвания за ревматоиден и псориатичен артрит, развиват клинични данни за новонастъпил лупусоподобен синдром. Пациентите са се подобрили след спиране на лечението. Нито един пациент не развил лупус нефрит или симптоматика от страна на централната нервна система.

#### Покачване на чернодробните ензими

*Клинични проучвания при ревматоиден артрит:* в контролираните клинични проучвания при ревматоиден артрит (проучвания I-IV), покачването на ALT е подобно при пациентите, получаващи адалимумаб или плацебо. При пациентите с ранен ревматоиден артрит (продължителност на заболяването по-малко от 3 години) (проучване V), покачването на ALT е по-често при рамото на комбинирана терапия (Trudexa/ метотрексат) в сравнение с рамото на монотерапия с метотрексат, или това на монотерапия с Trudexa.

*Клинични проучвания при псориатичен артрит:* повишаването на ALT при пациентите с псориатичен артрит (проучвания VI-VII) е по-често в сравнение с това при пациентите от клинични проучвания с ревматоиден артрит.

Във всички проучвания (I-VII), пациентите с повишени ALT са били асимптоматични като в повечето случаи повишаването е било преходно и е отшумяло в хода на терапията.

Клинични проучвания при болестта на Crohn: в хода на контролирани клинични проучвания при пациентите, лекувани с адалимумаб или плацебо се наблюдава сходно повишаване на нивата на ALT.

Допълнителни нежелани реакции от постмаркетинговото проследяване или от фаза IV клинични проучвания

Допълнителните нежелани реакции в таблица 2 са съобщени от постмаркетинговото проследяване или фаза IV клиничните проучвания:

**Таблица 2**  
**Нежелани реакции от постмаркетинговото проследяване и от фаза IV клинични проучвания**

| Системо- органна класификация                     | Нежелани реакции                                                     |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Хепатобилиарни нарушения                          | Реактивиране на хепатит В                                            |
| Нарушения на нервната система                     | Демиелинизиращи нарушения (например неврит на зрителния нерв)        |
| Респираторни, торакални и медиастинални нарушения | Интерстициално белодробно заболяване, включително белодробна фиброза |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан            | Кожен васкулит                                                       |
| Нарушения на имунната система                     | Анафилаксия                                                          |

#### 4.9 Предозиране

Не е установена доза-зависима токсичност на Trudexa по време на клиничните проучвания. Най-високите изследвани дозови нива са били многократни интравенозни дози от 10 mg/kg.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: селективни имunosупресивни агенти. АТС код: L04AA17

##### Механизъм на действие

Адалимумаб се свързва специфично с TNF и неутрализира неговата биологична функция като блокира взаимодействието на TNF с повърхностните клетъчни TNF-рецептори p55 и p75.

Адалимумаб модулира също и биологичните отговори, предизвикани или регулирани от TNF, в това число промени в нивата на адхезионните молекули, отговарящи за миграцията на левкоцитите (ELAM-1, VCAM-1 и ICAM-1 със  $IC_{50}$  от  $1-2 \times 10^{-10}$  M).

##### Фармакодинамични свойства

След лечение с Trudexa се установява бързо намаляване на нивата на маркерите на острата фаза на възпалението (С-реактивен протеин (CRP) и скорост на утаяване на еритроцитите - СУЕ)) и на серумните цитокини (IL-6), в сравнение с изходните, при болни с ревматоиден артрит. Серумните нива на матриксните металопротеинази (MMP-1 и MMP-3), които предизвикват ремоделирането на тъканите водещо до деструкция на хрущялите, също намаляват след

приложение на Trudexa. При болните на лечение с Trudexa се наблюдава подобрене в хематологичните признаци на хроничното възпаление.

При пациенти с болестта на Crohn се наблюдава бързо снижаване на нивата на CRP.

### Клинични проучвания

#### Ревматоиден артрит

Trudexa е изследвана при над 3000 болни във всички клинични проучвания при ревматоиден артрит. Някои от пациентите са лекувани за период до 60 месеца. Ефикасността и безопасността на приложение на Trudexa са оценени в пет рандомизирани, двойно-слепи и добре контролирани клинични проучвания.

Проучване I обхваща 271 болни с умерено изразена до тежка форма на активен ревматоиден артрит на възраст  $\geq 18$  години, при които е проведено неуспешно лечение с поне един модифициращ заболяването анти-ревматичен лекарствен продукт, и които са имали недостатъчен ефект от приложение на метотрексат в дози 12,5 до 25 mg (10 mg при нисък толеранс към метотрексат) седмично и дозата на метотрексата е останала без промяна между 10 и 25 mg седмично. Прилагани са дози от 20, 40 или 80 mg Trudexa или плацебо през седмица в продължение на 24 седмици.

Проучване II обхваща 544 болни с умерено изразена до тежка форма на активен ревматоиден артрит на възраст  $\geq 18$  години, при които е проведено неуспешно лечение с поне един модифициращ заболяването анти-ревматичен продукт. Прилагани са дози от 20 или 40 mg Trudexa през седмица подкожно и плацебо в алтернативните седмици или ежеседмично за 26 седмици; плацебо е прилагано всяка седмица за същия период. Не са позволявани други модифициращи заболяването анти-ревматични лекарствени продукти.

Проучване III обхваща 619 болни с умерено изразена до тежка форма на активен ревматоиден артрит на възраст  $\geq 18$  години, които са имали недостатъчен ефект от приложение на метотрексат в дози 12,5 до 25 mg (10 mg при нисък толеранс към метотрексат) седмично и дозата на метотрексата е останала без промяна между 12,5 и 25 mg седмично. В това проучване има три групи пациенти. Първата получава плацебо инжекции всяка седмица за 52 седмици. Втората получава 20 mg Trudexa седмично за 52 седмици. Третата получава 40 mg Trudexa през седмица, а в алтернативните седмици получава плацебо. Впоследствие на пациентите, включени в откритата продължаваща фаза, е прилагано 40 mg Trudexa през седмица за период до 60 месеца..

Проучване IV включва 636 болни с умерено изразена до тежка форма на активен ревматоиден артрит на възраст  $\geq 18$  години. На пациентите е позволено да бъдат или нелекувани досега с модифициращи заболяването анти-ревматични лекарствени продукти, или да останат на предишното си ревматологично лечение при условие, че то е стабилно за минимум 28 дни. Леченията включват метотрексат, лефлуномид, хидроксихлороквин, сулфасалазин и/или златни соли. Пациентите са рандомизирани и са получили 40 mg Trudexa или плацебо през седмица за 24 седмици.

Проучване V обхваща 799 нелекувани с метотрексат възрастни пациенти, с умерено изразена до тежка форма на ранен, активен ревматоиден артрит (средна продължителност на заболяването по-малко от 9 месеца). Това проучване оценява ефективността на комбинацията Trudexa 40 mg, прилаган през седмица и метотрексат, монотерапията с Trudexa 40 mg през седмица и монотерапията с метотрексат, за редуциране на признаците и симптомите, както и честотата на прогресия на ставното увреждане при ревматоиден артрит за 104 седмици.

Първичната цел на проучвания I, II и III и вторичната цел на проучване IV е установяване на процента от пациенти, които са достигнали АКР 20 отговор на седмица 24 или 26. Първичната цел на проучване V е установяване на процента от пациенти, които са достигнали АКР 50

отговор на седмица 52. Проучвания III и V имаха и допълнителни първични цели на 52 седмица - да установят забавянето на прогресията на болестта (според рентгенологичните резултати). Проучване III имаше също за първична цел да установи и промените в качеството на живот.

#### АКР- отговор

Процентът на болните лекувани с Trudexa с отговор по АКР 20, 50 и 70 е постоянен в проучвания I, II и III. Резултатите за приложението на Trudexa 40 mg през седмица са обобщени в таблица 3.

**Таблица 3: АКР отговори при плацебо-контролирани проучвания (процент пациенти)**

| Отговор   | Проучване I <sup>a**</sup>           |                                                    | Проучване II <sup>a**</sup> |                               | Проучване III <sup>a**</sup>          |                                                     |
|-----------|--------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|           | Плацебо/<br>MTX <sup>c</sup><br>N=60 | Trudexa <sup>b</sup> /<br>MTX <sup>c</sup><br>N=63 | Плацебо<br>N=110            | Trudexa <sup>b</sup><br>N=113 | Плацебо/<br>MTX <sup>c</sup><br>N=200 | Trudexa <sup>b</sup> /<br>MTX <sup>c</sup><br>N=207 |
| АКР 20    |                                      |                                                    |                             |                               |                                       |                                                     |
| 6 месеца  | 13,3%                                | 65,1%                                              | 19,1%                       | 46,0%                         | 29,5%                                 | 63,3%                                               |
| 12 месеца | NA                                   | NA                                                 | NA                          | NA                            | 24,0%                                 | 58,9%                                               |
| АКР 50    |                                      |                                                    |                             |                               |                                       |                                                     |
| 6 месеца  | 6,7%                                 | 52,4%                                              | 8,2%                        | 22,1%                         | 9,5%                                  | 39,1%                                               |
| 12 месеца | NA                                   | NA                                                 | NA                          | NA                            | 9,5%                                  | 41,5%                                               |
| АКР 70    |                                      |                                                    |                             |                               |                                       |                                                     |
| 6 месеца  | 3,3%                                 | 23,8%                                              | 1,8%                        | 12,4%                         | 2,5%                                  | 20,8%                                               |
| 12 месеца | NA                                   | NA                                                 | NA                          | NA                            | 4,5%                                  | 23,2%                                               |

<sup>a</sup> Проучване I на 24 седмица, проучване II на 26 седмица и проучване III на 24 и 52 седмица

<sup>b</sup> 40 mg Trudexa приложени през седмица

<sup>c</sup> MTX= метотрексат

<sup>\*\*</sup> p<0.01, Trudexa спрямо плацебо

В проучвания I-IV са подобрени всички индивидуални критерии на въпросника на АКР (брой на болезнени и оточни стави, оценка на лекаря и пациента за активността на болестта и болката, индекс на инвалидизация, стойности на С-реактивен протеин в mg/dl) на 24 или 26 седмици в сравнение с плацебо. В проучване III това подобрение се запазва и до 52 седмици. В допълнение, степента на АКР отговор се поддържа в повечето пациенти, проследени през откритата фаза, продължаваща до седмица 104. 114 от 207 пациента продължават да бъдат на Trudexa 40 mg през седмица в продължение на 60 месеца. От тях 86, 72 и 41 пациента са дали на 60 месец респективно АСР 20/50/70 отговор.

В проучване IV е постигнат сигнификантно по-добър АКР 20 отговор при пациенти лекувани с Trudexa и стандартно лечение, отколкото при пациенти получавали плацебо и стандартна терапия (p<0,001).

В проучвания I-IV, пациентите лекувани с Trudexa са достигали статистически значим по-бърз отговор по АКР 20 и 50 между първата и втора седмица, в сравнение с плацебо.

В проучване V при пациенти с ранен ревматоиден артрит, нелекувани преди с метотрексат, комбинираната терапия с Trudexa и метотрексат доведе до по-бърз и значимо по-добър АКР отговор на 52 седмица, отколкото монотерапията с метотрексат и монотерапията с Trudexa. Отговорът се запази и до 104 седмица (вж. таблица 4).

**Таблица 4: АКР отговори в проучване V**

(процент пациенти)

| Отговор                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | MTX<br>n=257 | Trudexa<br>n=274 | Trudexa/MTX<br>n=268 | р-стойност <sup>a</sup> | р-стойност <sup>b</sup> | р-стойност <sup>c</sup> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------|----------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| AKR 20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |              |                  |                      |                         |                         |                         |
| 52 седмица                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 62,6%        | 54,4%            | 72,8%                | 0,013                   | <0,001                  | 0,043                   |
| 104 седмица                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 56,0%        | 49,3%            | 69,4%                | 0,002                   | <0,001                  | 0,140                   |
| AKR 50                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |              |                  |                      |                         |                         |                         |
| 52 седмица                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 45,9%        | 41,2%            | 61,6%                | <0,001                  | <0,001                  | 0,317                   |
| 104 седмица                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 42,8%        | 36,9%            | 59,0%                | <0,001                  | <0,001                  | 0,162                   |
| AKR 70                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |              |                  |                      |                         |                         |                         |
| 52 седмица                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 27,2%        | 25,9%            | 45,5%                | <0,001                  | <0,001                  | 0,656                   |
| 104 седмица                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 28,4%        | 28,1%            | 46,6%                | <0,001                  | <0,001                  | 0,864                   |
| <p>a. p-value е от сравнението на групите монотерапия с метотрексат и комбинирана терапия Trudexa/метотрексат, използвайки теста на Mann-Whitney U.</p> <p>b. p-value е от сравнението на групите монотерапия с Trudexa и комбинирана терапия Trudexa/метотрексат, използвайки теста на Mann-Whitney U.</p> <p>c. p-value е от сравнението на групите монотерапия Trudexa и монотерапия метотрексат, използвайки теста Mann-Whitney U.</p> |              |                  |                      |                         |                         |                         |

На 52 седмица, 42,9% от пациентите на комбинирана терапия Trudexa/метотрексат достигнаха клинична ремисия (DAS28<2,6) в сравнение с 20,6% от пациентите на монотерапия с метотрексат и 23,4% от пациентите на монотерапия с Trudexa. Комбинираната терапия с Trudexa/метотрексат беше клинично и статистически по-добра в сравнение с метотрексат ( $p<0,001$ ) и монотерапия с Trudexa ( $p<0,001$ ) при намаляване прогресията на заболяването при пациенти с ранно диагностицирана умерено изразена до тежка форма на ревматоиден артрит. Отговорът към двете групи на монотерапия беше близък ( $p=0,447$ ).

#### Рентгенологичен отговор

В проучване III, в което лекуваните с Trudexa пациенти са със средна продължителност на ревматоидния артрит 11 години, е направена рентгенологична оценка на структурните промени в ставите, която е представена като промяна в модифицираната скала на Sharp и нейните компоненти, сбора на ерозиите и резултата от стеснението на ставното пространство. За пациентите на Trudexa/метотрексат е установена статистически значима по-малка прогресия, в сравнение с пациентите получаващи метотрексат самостоятелно за 6 и 12 месеца (виж таблица 5). Данните от откритата продължаваща фаза показват, че намаляването на степента на прогресиране на структурните увреди се поддържа 60 месеца при някои от пациентите. 113/207 от пациентите лекувани с 40 mg Trudexa през седмица са били оценявани рентгенологично след 5 години. От тях 66 пациенти не показват развитие на структурни увреждания, определени чрез промяната на TSS на нула или по-ниско.

**Таблица 5: Средна рентгенологична промяна след 12 месеца в проучване III**

|                            | Плацебо/<br>MTX <sup>a</sup> | Trudexa/MTX<br>40 mg през<br>седмица | Плацебо/MTX-<br>Trudexa/MTX<br>(95% доверителен<br>интервал <sup>b</sup> ) | р-стойност     |
|----------------------------|------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Общ резултат по Sharp      | 2,7                          | 0,1                                  | 2,6 (1,4; 3,8)                                                             | $\leq 0,001^c$ |
| Резултат върху<br>ерозиите | 1,6                          | 0,0                                  | 1,6 (0,9; 2,2)                                                             | $\leq 0,001$   |
| ISN <sup>d</sup> резултати | 1,0                          | 0,1                                  | 0,9 (0,3; 1,4)                                                             | 0,002          |

<sup>a</sup> метотрексат

<sup>b</sup> 95% доверителен интервал за разликите в резултатите за промените между метотрексат и Trudexa

<sup>c</sup> въз основа на ранков анализ

<sup>d</sup> Joint Space Narrowing (стесняване на ставното пространство)

В проучване V, структурната увреда беше оценена рентгенологично и показана като промяна в модифицираната скала на Sharp (вж. таблица 6).

**Таблица 6: Средна рентгенологична промяна на 52 седмица в проучване V**

|                               | MTX<br>n=257<br>(95%<br>доверителен<br>интервал) | Trudexa<br>n=274<br>(95%<br>доверителен<br>интервал) | Trudexa/MT<br>X<br>n=268<br>(95%<br>доверителен<br>интервал) | р-<br>стойност<br><sup>a</sup> | р-<br>стойност<br><sup>b</sup> | р-<br>стойност<br><sup>c</sup> |
|-------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Общ<br>резултат по<br>Sharp   | 5,7 (4,2-7,3)                                    | 3,0 (1,7-4,3)                                        | 1,3 (0,5-2,1)                                                | < 0,001                        | 0,0020                         | < 0,001                        |
| Резултат<br>върху<br>ерозиите | 3,7 (2,7-4,7)                                    | 1,7 (1,0-2,4)                                        | 0,8 (0,4-1,2)                                                | < 0,001                        | 0,0082                         | < 0,001                        |
| JSN<br>резултати              | 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-value е от сравнението на групите монотерапия с метотрексат и комбинирана терапия Trudexa/метотрексат, използвайки теста на Mann-Whitney U.

b. p-value е от сравнението на групите монотерапия с Trudexa и комбинирана терапия Trudexa/метотрексат, използвайки теста на Mann-Whitney U.

c. p-value е от сравнението на групите монотерапия Trudexa и монотерапия метотрексат, използвайки теста Mann-Whitney U.

След 52 седмично и 104 седмично лечение, процентът пациенти без прогресия (промяната спрямо изходната модифицирана по Sharp  $\leq 0,5$ ) бе сигнификантно по-висока при комбинираната терапия с Trudexa/метотрексат (съответно 63,8% и 61,2%) в сравнение с монотерапия метотрексат (съответно 37,4% и 33,5%,  $p < 0,001$ ) и монотерапия с Trudexa (съответно 50,7%,  $p < 0,002$  и 44,5%,  $p < 0,001$ ).

#### Качество на живот и физически функции

Свързаното със здравословното състояние качество на живот и физически функции са оценени посредством индекс за инвалидизация на "Въпросник за оценка на здравето" (ВОЗ) във всичките четири добре контролирани проучвания, а в проучване III тази оценка е и предварително зададена първична цел за оценка на 52 седмица. Всички дозировки и схеми на приложение на Trudexa в четирите проучвания показват статистически значимо по-голямо подобрене в индекса на инвалидизация на ВОЗ, като се сравняват изходните стойности, с тези на шестия месец, спрямо плацебо, а в проучване III, същото е наблюдавано на 52 седмица. Резултатите от кратката форма на наръчника за здравето (SF 36) за всички дози/схеми с Trudexa във всичките четири добре контролирани проучвания подкрепят тези данни със статистически значимо подобрене в сбора от физическите показатели, както и статистически значими стойности в разделите за болка и жизнеспособност за 40 mg през седмица. Статистически значимо намаляване на хроничната умора, измерена по скалата за функционална оценка на лечението на хроничните болести (ФОЛХБ), е наблюдавано във всичките три проучвания, в които тя е била оценявана (проучвания I, III и IV).

В проучване III, подобрението във физическата функция и качество на живот се запазва и на 260 седмица ( 60 месеца ) от откритото лечение. Подобрене в качеството на живот е било отчитано до 156 седмица ( 36 месеца ) и е поддържано през това време. седмица от откритото лечение.

В проучване V, подобрението в индекса на инвалидизация по ВОЗ и физическия показател по SF 36, показват по-значително подобрение ( $p<0,001$ ) на седмица 52 при комбинираната терапия с Trudexa/метотрексат спрямо монотерапия с метотрексат и монотерапия с Trudexa, което се запазва до 104 седмица.

### Псориатичен артрит

Trudexa 40 mg, прилагана през седмица, е изследвана на пациенти с умерено изразена до тежка форма на активен псориатичен артрит в две плацебо-контролирани проучвания, проучвания VI и VII. Проучване VI с 24-седмична продължителност, обхваща 313 възрастни пациенти с неадекватен отговор към терапия с нестероидни противовъзпалителни средства, от които около 50% са приемали метотрексат. Проучване VII с 12-седмична продължителност, обхваща 100 пациенти с неадекватен отговор към терапия към модифициращи заболяването антиревматични лекарствени продукти.

Има недостатъчни доказателства за ефикасността на Trudexa при пациенти с подобен на псориатична артропатия анкилозиращ спондилит, поради малкият брой изследвани пациенти (виж таблица 7).

**Таблица 7: АКР отговори в плацебо-контролирано проучване при псориатичен артрит (процент пациенти)**

|            | Проучване VI     |                  | Проучване VII   |                 |
|------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|
| Отговор    | Плацебо<br>N=162 | Trudexa<br>N=151 | Плацебо<br>N=49 | Trudexa<br>N=51 |
| AKR 20     |                  |                  |                 |                 |
| 12 седмица | 14%              | 58% ***          | 16%             | 39% *           |
| 24 седмица | 15%              | 57% ***          | N/A             | N/A             |
| AKR 50     |                  |                  |                 |                 |
| 12 седмица | 4%               | 36% ***          | 2%              | 25% ***         |
| 24 седмица | 6%               | 39% ***          | N/A             | N/A             |
| AKR 70     |                  |                  |                 |                 |
| 12 седмица | 1%               | 20% ***          | 0%              | 14% *           |
| 24 седмица | 1%               | 23% ***          | N/A             | N/A             |

\*\*\* $p<0,001$  за всички сравнения между Trudexa и плацебо

\* $p<0,05$  за всички сравнения между Trudexa и плацебо

N/A не приложи мо

АКР отговорът в проучване VI е подобен на едновременно лечение с и без метотрексат.

Пациентите на лечение с Trudexa показаха повишаване на физическите показатели според оценката по ВОЗ и кратката форма на наръчника за здравето (SF 36), от изходната до 24 седмица.

### Анкилозиращ спондилит

Ефектът на Trudexa 40 mg, прилаган през седмица, е оценен при 393 пациенти в две рандомизирани 24-седмични, двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания при пациенти с активен анкилозиращ спондилит (средната изходна оценка за активността на заболяването [Индекс за активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Бат - ИАЗАСБ [BASDAI]] е била 6,3 за всички групи), които не са отговорили адекватно на конвенционалната терапия.

Седемдесет и девет пациенти (20,1%) са лекувани едновременно с модифициращи заболяването антиревматични лекарствени продукти и 37 пациенти (9,4%) – с глюкокортикостероиди. Слепият период беше последван от период на открито проучване, по време на което пациентите получаваха Trudexa 40 mg, прилаган през седмица, подкожно, в продължение на 28 допълнителни седмици. Пациентите (n=215, 54,7%), които не бяха постигнали ОАС (оценка при анкилозиращ спондилит [ASAS]) 20 на 12-та или 16-та, или 20-та седмица, получаваха открито адалимумаб 40 mg, през седмица, подкожно, поради ранно проявена липса на отговор, и впоследствие при статистическия анализ на двойно-слепия период бяха считани за че отговорили на лечението.

Резултатите от по-голямото проучване (VIII) с 315 пациенти показаха статистически значимо подобрение на признаците и симптомите на анкилозиращ спондилит при пациентите, третирани с Trudexa, в сравнение с пациентите, получаващи плацебо. Значим отговор беше отбелязан най-рано на 2-та седмица, като се запазваше в продължение на 24 седмици (Таблица 8).

**Таблица 8. Ефекти от лечението при плацебо-контролирано проучване на анкилозиращ спондилит – Проучване VIII**  
**Редуциране на признаците и симптомите**

| Отговор                         | плацебо<br>N=107 | Trudexa<br>N=208 |
|---------------------------------|------------------|------------------|
| ОАС [ASAS] <sup>a</sup> 20      |                  |                  |
| Седмица 2                       | 16%              | 42%***           |
| Седмица 12                      | 21%              | 58%***           |
| Седмица 24                      | 19%              | 51%***           |
| ОАС [ASAS] 50                   |                  |                  |
| Седмица 2                       | 3%               | 16%***           |
| Седмица 12                      | 10%              | 38%***           |
| Седмица 24                      | 11%              | 35%***           |
| ОАС [ASAS] 70                   |                  |                  |
| Седмица 2                       | 0%               | 7%**             |
| Седмица 12                      | 5%               | 23%***           |
| Седмица 24                      | 8%               | 24%***           |
| ИАЗАСБ [BASDAI] <sup>b</sup> 50 |                  |                  |
| Седмица 2                       | 4%               | 20%***           |
| Седмица 12                      | 16%              | 45%***           |
| Седмица 24                      | 15%              | 42%***           |

\*\*\*, \*\* Статистически значими при  $p < 0,001$ ,  $< 0,01$  за всички сравнения между Trudexa и плацебо на 2-ра, 12-та и 24 седмица.

<sup>a</sup> Оценки при анкилозиращ спондилит

<sup>b</sup> Индекс за активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Бат

Пациентите, лекувани с Trudexa, получиха на 12-та седмица статистически значимо подобрение, което се запази до 24-та седмица, както според SF36, така и според Въпросника за качеството на живот на пациенти с анкилозиращ спондилит – ВКЖПАС [ASQoL].

Подобни тенденции (макар и не винаги статистически значими) бяха установени и при по-малкото рандомизирано двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване (IX) на 82-ма възрастни пациенти с активен анкилозиращ спондилит.

#### Болест на Crohn



Извърши се оценка на безопасността и ефикасността на Trudexa при повече от 1400 пациенти с умерена до тежка активна форма на болестта на Crohn (индекс на активност на болестта на Crohn (CDAI)  $\geq 220$  и  $\leq 450$ ) в хода на рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани изпитвания. При 478 от включените в изследванията пациенти (32%) се определи тежка форма на болестта (CDAI скор  $>300$  и съпътстващо лечение с кортикостероиди и/или имunosупресори), съответстващи на групите, посочени в показанията за употреба (вж. точка 4.1). Поради разрешеното прилагане заедно със стабилни дози аminosалицилати, кортикостероиди и/или имуномодулатори, 79% от пациентите продължиха да приемат поне едно от изброените средства.

В две от изследванията, CLASSIC I и GAIN, се извърши оценка на индуцирането на клинична ремисия (дефинирана като CDAI  $< 150$ ). В хода на изследването CLASSIC I 299 пациенти, нелекувани с TNF-антагонист бяха рандомизирани в една от четирите групи: плацебо през седмици 0 и 2, 160 mg Trudexa през седмица 0 и 80 mg през седмица 2, 80 mg Trudexa през седмица 0 и 40 mg Trudexa през седмица 2 и 40 mg Trudexa през седмица 0 и 20 mg Trudexa през седмица 2. При изследването GAIN 325 пациенти, загубили отговор или с непоносимост към инфликсимаб, бяха рандомизирани да получават или 160 mg Trudexa през седмица 0 и 80 mg Trudexa през седмица 2, или плацебо през седмици 0 и 2. Първично несотговарящите биваха изключвани от проучванията и следователно не участваха в по-нататъшната оценка.

Поддържането на клинична ремисия стана обект на изследването CHARM. При него 854 пациенти получават в открито проучване 80 mg Trudexa през седмица 0 и 40 mg Trudexa през седмица 2. През седмица 4 пациентите са рандомизирани в следните групи: 40 mg през седмица, 40 mg ежеседмично или плацебо с обща продължителност на изследването 56 седмици. Пациенти в клиничен отговор (намаляване на CDAI  $\geq 70$ ) през седмица 4 бяха извадени и анализирани отделно от тези, при които отсъства клиничен отговор през седмица 4. Намаляване дозата на кортикостероидите се разреши след седмица 8.

В таблица 9 са представени индуцирането на ремисия и отговорът в хода на изпитванията CLASSIC I и GAIN.

**Таблица 9: Индуциране на клинична ремисия и отговор**  
(% пациенти)

|                           | CLASSIC I: Пациенти, което приемат инфликсимаб за първи път |                               |                              | GAIN: пациенти, приемали и преди инфликсимаб |                               |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------|
|                           | Плацебо<br>N=74                                             | Trudexa<br>80/40 mg<br>N = 75 | Trudexa<br>160/80 mg<br>N=76 | Плацебо<br>N=166                             | Trudexa<br>160/80 mg<br>N=159 |
| Седмица 4                 |                                                             |                               |                              |                                              |                               |
| Клинична ремисия          | 12%                                                         | 24%                           | 36%*                         | 7%                                           | 21%*                          |
| Клиничен отговор (CR-100) | 24%                                                         | 37%                           | 49%**                        | 25%                                          | 38%**                         |

Всички стойности на p се отнасят за сравняване на съотношенията Trudexa срещу плацебо по двойки

\* p<0.001

\*\* p<0.01

При схемите на индуциране с дози 160/80 mg и 80/40 mg до седмица 8 са наблюдавани сходни честоти на ремисиите, а нежеланите събития са наблюдавани по-често при групата, приемала 160/80 mg.

При изследването CHARM през седмица 4 58% (499/854) от пациентите са в клиничен отговор и оценени при първичния анализ. От тези в клиничен отговор през седмица 4, 48% са били подлагани преди това на анти- TNF терапия. Поддържането на ремисията и честотата на

отговора са представени в таблица 10. Резултатите за клиничната ремисия остават относително постоянни, независимо от предхождащото подлагане на терапия с TNF-антагонист.

**Таблица 10: Поддържане на клинична ремисия и отговор  
(% пациенти)**

|                                                                             | Плацебо      | 40 mg Trudexa<br>през седмица | 40 mg Trudexa<br>ежеседмично |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------------------|------------------------------|
| <b>Седмица 26</b>                                                           | <b>N=170</b> | <b>N=172</b>                  | <b>N=157</b>                 |
| Клинична ремисия                                                            | 17%          | 40%*                          | 47%*                         |
| Клиничен отговор (CR-100)                                                   | 27%          | 52%*                          | 52%*                         |
| Пациенти в свободна от<br>стероиди ремисия<br>за $\geq 90$ дни <sup>a</sup> | 3% (2/66)    | 19% (11/58)**                 | 15% (11/74)**                |
| <b>Седмица 56</b>                                                           | <b>N=170</b> | <b>N=172</b>                  | <b>N=157</b>                 |
| Клинична ремисия                                                            | 12%          | 36%*                          | 41%*                         |
| Клиничен отговор (CR-100)                                                   | 17%          | 49%*                          | 48%*                         |
| Пациенти в свободна от<br>стероиди ремисия<br>за $\geq 90$ дни <sup>a</sup> | 5% (3/66)    | 29% (17/58)*                  | 20% (15/74)**                |

\*  $p < 0.001$  за пропорционалното сравнение на двойките Trudexa срещу плацебо

\*\*  $p < 0.02$  за пропорционалното сравнение на двойките Trudexa срещу плацебо

<sup>a</sup> от пациентите на кортикостероидна терапия на изходното ниво

Сред пациентите, които не дадоха отговор през седмица 4, 43% от болните на поддържащо лечение с Trudexa отговориха до седмица 12 в сравнение с 30% от пациентите на поддържаща терапия с плацебо. Тези резултати подсказват, че при някои пациенти, при които отговорът не идва до седмица 4, настъпва положителен ефект от продължителната поддържаща терапия до седмица 12. Терапията, надхвърлила рамките на 12 седмици не води до значително по-голям брой отговори (вж. точка 4.2).

#### Качество на живот

При изследванията CLASSIC I и GAIN се постигна статистически значимо подобрене в общия скор на въпросника за специфичната възпалителна болест на червата (IBDQ) през седмица 4 при пациентите, рандомизирани да получават Trudexa 80/40 mg и 160/80 mg в сравнение с плацебо, както и през седмици 26 и 56 на изследването CHARM при групите, лекувани с адалимумаб в сравнение с плацебо групата.

#### Имуногенност

Продукцията на антитела срещу адалимумаб е свързана с повишен клирънс и намалена ефикасност на адалимумаб. Не се установява пряка връзка между наличието на антитела срещу адалимумаб и нежеланите ефекти.

Пациентите в проучвания I, II и III са изследвани многократно за антитела срещу адалимумаб в шест до дванайсет месечния период. В пилотните проучвания, антитела срещу адалимумаб са открити при 58/1053 (5,5%) пациенти лекувани с адалимумаб, в сравнение с 2/370 (0,5%) на плацебо. При пациентите без даване едновременно на метотрексат, честотата е 12,4%, в сравнение с 0,6%, когато адалимумаб е използван като допълнение към метотрексат.

При пациенти с псориатичен артрит антитела срещу адалимумаб са установени при 38 от 376 пациенти (10%), лекувани с адалимумаб. При пациентите, които не са получавали едновременно метотрексат, антитела са установени при 13,5 % (24 от 178 пациенти), докато при

получаващите адалимумаб като допълнение към метотрексат, честотата е била 7 % (14 от 198 пациенти).

При пациенти с анкилозиращ спондилит антитела са открити при 17 от 204 пациенти (8,3%), лекувани с адалимумаб. При пациентите, които не са получавали едновременно метотрексат, честотата е била 8,6% (16 от 185), докато при получаващите адалимумаб като допълнение към метотрексат честотата е била 5,3 % (1 от 19 пациенти).

При пациенти с болестта на Crohn антитела срещу адалимумаб са открити в 7 от 269 случая (2,6%) на терапия с адалимумаб.

Тъй като анализът за имуногенност е продуктово-специфичен, сравнението на честотата на поява на антитела с тази, предизвикана от други продукти, е неподходящо.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

След подкожно приложение на еднократна доза от 40 mg, резорбцията и разпределението на адалимумаб са бавни, като пиковите плазмени концентрации се достигат около 5 дни след приложението. Абсолютната средна бионаличност на адалимумаб, определена от трите проучвания след еднократна подкожна доза от 40 mg, е 64%. След еднократно интравенозно приложение в дози от 0,25 до 10 mg/kg, концентрациите са пропорционални на дозата. След дози от 0,5 mg/kg (~40 mg), клирънсът варира от 11 до 15 ml/час, а обеът на разпределение (Vss) варира между 5 и 6 литра, а средното крайно време на полуживот е около две седмици. Концентрацията на адалимумаб в синовиалната течност на различни болни с ревматоиден артрит варира между 31 и 96% от серумната концентрация.

След подкожно приложение на 40 mg Trudexa през седмица при пациенти с ревматоиден артрит (РА), средните равновесни концентрации са около 5 µg/ml (при приложение без метотрексат) и съответно 8-9 µg/ml (ако Trudexa се прилага заедно с метотрексат). Реалните серумни нива на адалимумаб в равновесно състояние се показват относително пропорционално на дозата след подкожно инжектиране на 20, 40 и 80 mg през седмица или всяка седмица.

При пациенти с болестта на Crohn натоварващата доза от 80 mg Trudexa през седмица 0, последвана от 40 mg Trudexa през седмица 2, постига средна равновесна концентрация на серумния адалимумаб от приблизително 5,5 µg/ml по време на индукционния период. Натоварваща доза от 160 mg Trudexa през седмица 0, последвана от 80 mg Trudexa през седмица 2, постига средна равновесна концентрация на серумния адалимумаб от приблизително 12 µg/ml по време на индукционния период. При пациенти с болестта на Crohn, приемали поддържаща доза от 40 mg Trudexa през седмица, се наблюдават средни равновесни нива от около 7 µg/ml.

Популационни фармакокинетични анализи на данни върху повече от 1300 болни от РА, разкриват тенденция за несъмнено по-висок клирънс на адалимумаб при пациенти с по-голямо телесно тегло. След отчитане на разликите в телесното тегло, се установява, че възрастта и полът изглежда имат минимален ефект върху клирънса на адалимумаб. Наблюдавано е, че серумните нива на свободен адалимумаб (несвързан с антитела към адалимумаб, ААА) са по-ниски при пациенти с малко ААА. Trudexa не е изследвана при деца и при болни с бъбречна или чернодробна недостатъчност.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особени рискове за хората при проучвания за токсичност с еднократна и многократни дози, и генотоксичност.

При макаци е проведено проучване на токсичността върху ембрио-феталното / перинаталното развитие в дози 0, 30 и 100 mg/kg (9-17 маймуни / група), което не е доказало вредности за плода от адалимумаб. Поради липсата на подходящи модели за антитяло с ограничена

кръстосана реактивност към TNF на гризачите и развитието на неутрализиращи антитела при гризачите, не са проведени проучвания на адалимумаб върху карциногенезата и стандартна оценка на фертилитета и постнаталната токсичност.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Манитол  
Лимонена киселина монохидрат  
Натриев цитрат  
Натриев дихидрогенфосфат дихидрат  
Динатриев фосфат дихидрат  
Натриев хлорид  
Полисорбат 80  
Натриев хидроксид  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

### **6.3 Срок на годност**

18 месеца

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C). Писалката да се съхранява в картонената кутия. Да не се замразява.

### **6.5 Данни за опаковката**

Trudexa 40 mg инжекционен разтвор в еднократна предварително напълнена писалка за употреба от пациента:

Опаковки с:

- 1 предварително напълнена писалка с 1 алкохолен тампон в блистер.
- 2 предварително напълнени писалки, всяка с 1 алкохолен тампон, в блистер.
- 4 предварително напълнени писалки, всяка с 1 алкохолен тампон, в блистер.
- 6 предварително напълнени писалки, всяка с 1 алкохолен тампон, в блистер.

Не всички видови опаковки може да са пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Abbott Laboratories Ltd.  
Queenborough  
Kent ME11 5EL

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/03/257/007

EU/1/03/257/008

EU/1/03/257/009

EU/1/03/257/010

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

1 септември 2003

**10. ДАТА НА РЕВИЗИЯ НА ТЕКСТА**

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛЕТИЧНОТО(НИТЕ)  
АКТИВНО(И) ВЕЩЕСТВО(А)  
И ПРИТЕЖАТЕЛ(И) НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО,  
ОТГОВОРЕН(И) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА  
ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕЩЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНОТО(НИТЕ) АКТИВНО(И) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРИТЕЖАТЕЛ(И) НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН(И) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя на биологично активното(ните) вещество(а)

Abbott Bioresearch Center  
100 Research Drive  
Worcester  
MA 01605  
САЩ

и

Abbott Technology Ltd.  
Road No.2, KM.59.2  
Barceloneta  
Puerto Rico 00617  
САЩ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Abbott Biotechnology Deutschland GmbH  
Max-Planck-Ring 2  
D-65205 Wiesbaden  
Германия

**B. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекарствен продукт, отпускан по лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо.

- **ДРУГИ УСЛОВИЯ**

Притежателят на разрешението за употреба трябва:

Да внася периодичен доклад за безопасност на 6 месеца.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА**



**A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**  
**ВТОРИЧНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Trudexa 40 mg инжекционен разтвор  
Adalimumab

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А**

Всеки флакон от 0,8 ml съдържа 40 mg адалимумаб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: манитол, лимонена киселина монохидрат, натриев цитрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид, полисорбат 80, натриев хидроксид и вода за инжекции. За допълнителна информация прочетете листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

1 флакон съдържащ 40 mg адалимумаб  
1 стерилна инжекционна спринцовка с фиксирана игла  
2 алкохолни тампона

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно приложение.

Прочетете листовката преди употреба

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Съхранявайте флакона в оригиналната картонена кутия.  
Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Abbott Laboratories Ltd  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Обединено Кралство

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/03/257/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Trudexa 40 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ  
ЛЕНТИТЕ**

**СЪПРОВОЖДАЩ ТЕКСТ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Trudexa 40 mg инжекционен разтвор  
Adalimumab

Да се съхранява в хладилник.

**2. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Abbott Laboratories Ltd.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. ДРУГО**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ  
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Trudexa 40 mg инжекция  
За подкожно приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

40 mg/0,8 ml

**6. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**  
**ВТОРИЧНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Trudexa 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Adalimumab

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А**

Една предварително напълнена спринцовка от 0,8 ml съдържа 40 mg адалимумаб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: манитол, лимонена киселина монохидрат, натриев цитрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид, полисорбат 80, натриев хидроксид и вода за инжекции. За допълнителна информация прочетете листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

1 предварително напълнена спринцовка съдържаща 40 mg адалимумаб  
1 алкохолен тампон

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно приложение.

Прочетете листовката преди употреба

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Съхранявайте спринцовката в оригиналната картонена кутия.  
Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Abbott Laboratories Ltd  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Обединено Кралство

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/03/257/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Trudexa 40 mg

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**  
**ВТОРИЧНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Trudexa 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Adalimumab

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А**

Една предварително напълнена спринцовка от 0,8 ml съдържа 40 mg адалимумаб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: манитол, лимонена киселина монохидрат, натриев цитрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид, полисорбат 80, натриев хидроксид и вода за инжекции. За допълнителна информация прочетете листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

2 предварително напълнени спринцовки, всяка съдържаща 40 mg адалимумаб  
2 алкохолни тампона

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно приложение.

Прочетете листовката преди употреба.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Съхранявайте спринцовката в оригиналната картонена кутия.  
Да не се замразява.



**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Abbott Laboratories Ltd  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Обединено Кралство

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/03/257/003

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Trudexa 40 mg

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА****ВТОРИЧНА ОПАКОВКА****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Trudexa 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Adalimumab

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А**

Една предварително напълнена спринцовка от 0,8 ml съдържа 40 mg адалимумаб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: манитол, лимонена киселина монохидрат, натриев цитрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид, полисорбат 80, натриев хидроксид и вода за инжекции. За допълнителна информация прочетете листовката..

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

4 предварително напълнени спринцовки, всяка съдържаща 40 mg адалимумаб  
4 алкохолни тампона

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТМИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно приложение.

Прочетете листовката преди употреба.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО****8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Съхранявайте спринцовката в оригиналната картонена кутия.  
Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Abbott Laboratories Ltd  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Обединено Кралство

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/03/257/004

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Trudexa 40 mg

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА****ВТОРИЧНА ОПАКОВКА****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Trudexa 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Adalimumab

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А**

Една предварително напълнена спринцовка от 0,8 ml съдържа 40 mg адалимумаб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: манитол, лимонена киселина монохидрат, натриев цитрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид, полисорбат 80, натриев хидроксид и вода за инжекции. За допълнителна информация прочетете листовката..

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

6 предварително напълнени спринцовки, всяка съдържаща 40 mg адалимумаб  
6 алкохолни тампона

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТОВИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно приложение.

Прочетете листовката преди употреба.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО****8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Съхранявайте спринцовката в оригиналната картонена кутия.  
Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Abbott Laboratories Ltd  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Обединено Кралство

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/03/257/005

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Trudexa 40 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ  
ЛЕНТИТЕ**

**СЪПРОВОЖДАЩ ТЕКСТ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Trudexa 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Adalimumab

Да се съхранява в хладилник.

**2. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Abbott Laboratories Ltd.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден No.:

**5. ДРУГО**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ  
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА СПРИНЦОВКАТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Trudexa 40 mg инжекция

За подкожно приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМЪЛИ ЕДИНИЦИ**

40 mg/0,8 ml

**6. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА, ИЛИ АКО НЯМА ТАКАВА, ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВТОРИЧНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Trudexa 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата  
Adalimumab

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А**

Една предварително напълнена спринцовка от 0,8 ml с предпазител на иглата съдържа 40 mg адалимумаб

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: манитол, лимонена киселина монохидрат, натриев цитрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид, полисорбат 80, натриев хидроксид и вода за инжекции. За допълнителна информация прочетете листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

1 предварително напълнена спринцовка съдържаща 40 mg адалимумаб  
1 алкохолен тампон

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно приложение.

Прочетете листовката преди употреба.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, далеч от погледа и досега на деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**



Да се съхранява в хладилник. Съхранявайте спринцовката в оригиналната картонена кутия.  
Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Abbott Laboratories Ltd  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Обединено Кралство

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/03/257/006

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Trudexa 40 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ**

**СЪПРОВОЖДАЩ ТЕКСТ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Trudexa 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата  
Adalimumab

Да се съхранява в хладилник.

**2. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Abbott Laboratories Ltd.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. ДРУГО**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ  
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА СПРИНЦОВКАТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Trudexa 40 mg инжекция

За подкожно приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМЪЛИ ЕДИНИЦИ**

40 mg/0,8 ml

**6. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА****ВТОРИЧНА ОПАКОВКА****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Trudexa 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка  
Adalimumab

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А**

Една предварително напълнена писалка от 0,8 ml съдържа 40 mg адалимумаб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: манитол, лимонена киселина монохидрат, натриев цитрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид, полисорбат 80, натриев хидроксид и вода за инжекции. За допълнителна информация прочетете листовката..

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

1 предварително напълнена писалка, съдържаща 40 mg адалимумаб  
1 алкохолен тампон

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТНИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно приложение.

Прочетете листовката преди употреба.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО****8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Съхранявайте писалката в оригиналната картонена кутия.  
Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Abbott Laboratories Ltd  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Обединено Кралство

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/03/257/007

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Trudexa 40 mg

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА****ВТОРИЧНА ОПАКОВКА****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Trudexa 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка  
Adalimumab

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А**

Една предварително напълнена писалка от 0,8 ml съдържа 40 mg адалимумаб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: манитол, лимонена киселина монохидрат, натриев цитрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид, полисорбат 80, натриев хидроксид и вода за инжекции. За допълнителна информация прочетете листовката..

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

2 предварително напълнени писалки, всяка съдържаща 40 mg адалимумаб  
2 алкохолни тампона

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТМИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно приложение.

Прочетете листовката преди употреба.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО****8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Съхранявайте писалката в оригиналната картонена кутия.  
Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Abbott Laboratories Ltd  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Обединено Кралство

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/03/257/008

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Trudexa 40 mg

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВТОРИЧНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Trudexa 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка  
Adalimumab

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А**

Една предварително напълнена писалка от 0,8 ml съдържа 40 mg адалимумаб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: манитол, лимонена киселина монохидрат, натриев цитрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид, полисорбат 80, натриев хидроксид и вода за инжекции. За допълнителна информация прочетете листовката..

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

4 предварително напълнени писалки, всяка съдържаща 40 mg адалимумаб  
4 алкохолни тампона

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно приложение.

Прочетете листовката преди употреба

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Съхранявайте писалката в оригиналната картонена кутия.  
Да не се замразява.



**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Abbott Laboratories Ltd  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Обединено Кралство

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/03/257/009

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Trudexa 40 mg

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА****ВТОРИЧНА ОПАКОВКА****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Trudexa 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка  
Adalimumab

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А**

Една предварително напълнена писалка от 0,8 ml съдържа 40 mg адалимумаб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: манитол, лимонена киселина монохидрат, натриев цитрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид, полисорбат 80, натриев хидроксид и вода за инжекции. За допълнителна информация прочетете листовката..

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

6 предварително напълнени писалки, всяка съдържаща 40 mg адалимумаб  
6 алкохолни тампона

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно приложение.

Прочетете листовката преди употреба

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО****8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Съхранявайте писалката в оригиналната картонена кутия.  
Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Abbott Laboratories Ltd  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Обединено Кралство

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/03/257/010

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Trudexa 40 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ПИСАЛКАТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Trudexa 40 mg инжекция

За подкожно приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

40 mg/0,8 ml

**6. ДРУГО**

**ТЕКСТ НА НАПОМНЯЩИЯ ЕТИКЕТ (включен в опаковката)**

Trudexa

Отбележете с приложените стикери във Вашия календар датата на следващата доза, за да Ви напомнят.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

**ТЕКСТ НА СИГНАЛНАТА КАРТА ЗА ПАЦИЕНТА (НЕ Е ВКЛЮЧЕНА В ОПАКОВКАТА ИЛИ КАТО ЧАСТ ОТ ЛИСТОВКАТА ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ)**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b><u>Trudexa Сигнална карта за пациента</u></b></p> <p>Тази сигнална карта съдържа важна информация, за която трябва да сте информирани преди да Ви бъде назначена Trudexa, както и по време на лечението с Trudexa.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Показвайте картата на всеки лекар ангажиран с Вашето лечение.</li> </ul> <p><b>Инфекции</b></p> <p>Trudexa повишава риска от инфекции. Инфекциите може да протичат по-бързо и да са по-тежки. Това включва туберкулоза.</p> <p><i>Преди лечението с Trudexa:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Не трябва да се лекувате с Trudexa, ако имате тежка инфекция.</li> <li>Трябва да се изследвате за туберкулоза. Много е важно да съобщите на лекаря си, ако някога сте имали туберкулоза или ако сте били в тесен контакт с някого, който е имал туберкулоза. Моля отбележете датата на последното изследване за туберкулоза:</li> </ul> <p>Туберкулинов тест: _____</p> <p>Рентгенов преглед: _____</p> <p><i>По време на лечението с Trudexa:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ако развиете симптоми навеждащи на инфекция като температура, постоянна кашлица, загуба на тегло или отпадналост, незабавно се консултирайте с лекар.</li> </ul> | <p><b>Сърдечна недостатъчност</b></p> <p><i>Преди лечението с Trudexa:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Trudexa не трябва да се прилага ако имате средна до тежка степен на сърдечна недостатъчност.</li> </ul> <p><i>По време на лечението с Trudexa:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ако развиете симптоми на сърдечна недостатъчност (учестено дишане или отоци по краката), незабавно се консултирайте с лекар.</li> </ul> <p><b>Дати на лечение с Trudexa:</b></p> <p>1-ва инжекция: _____</p> <p>Следващи инжекции: _____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Прочетете листовката за повече информация.</li> <li>Уверете се, че носите списък на всички Ваши други лекарства, когато отивате на посещение при лекар.</li> </ul> <p>Име на пациента: _____</p> <p>Име на лекаря: _____</p> <p>Телефон на лекаря: _____</p> <p>_____</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Съхранявайте тази карта 5 месеца след приложението на последната доза Trudexa, тъй като нежелани лекарствени реакции могат да се появят дълго след последната доза Trudexa.</li> </ul> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

**Б. ЛИСТОВКА**

## ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

**Trudexa 40 mg** инжекционен разтвор във флакони  
Адалимумаб (Adalimumab)

**Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да прилагате това лекарство.**

- Запазете листовката. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде също сигнална карта на пациента, която съдържа важна информация за безопасност, която трябва да знаете преди да Ви се приложи Trudexa и по време на лечението с Trudexa. Пазете сигналната карта на пациента заедно с листовката за пациента.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, моля попитайте Вашия лекар или аптекар.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите както Вашите.
- Ако някоя от нежеланите реакции се задълбочи или ако забележите нежелани реакции, които не са описани в тази листовка, моля съобщете на Вашия лекар или фармацевт.

### **В тази листовка:**

1. Какво е Trudexa и за какво се използва
2. Преди да използвате Trudexa
3. Как да използвате Trudexa
4. Възможни нежелани реакции
5. Как се съхранява Trudexa
6. Допълнителна информация

### **1. КАКВО Е TRUDEXA И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА**

Trudexa е предназначена за лечение на ревматоиден артрит, псориаатичен артрит и анкилозиращ спондилит. Това е лекарствен продукт, който намалява възпалителния процес при тези заболявания. Активното вещество, адалимумаб, е човешко моноклонално антитяло, произведено от клетъчни култури. Моноклоналните антитела са протеини, които разпознават определени други специфични протеини и се свързват с тях. Адалимумаб се свързва със специфичен протеин (туморен некротичен фактор или TNF $\alpha$ ), който е наличен във високи нива при възпалителни заболявания като ревматоиден артрит, псориаатичен артрит и анкилозиращ спондилит.

#### **Ревматоиден артрит**

Ревматоидният артрит е възпалително заболяване на ставите. Ако имате умерен до тежък активен ревматоиден артрит по всяка вероятност първоначално са Ви предписани други, модифициращи заболяването лекарствени продукти, като например метотрексат. Ако не се повлиявате достатъчно добре от тези лекарства, Ви се назначава Trudexa за лечение на ревматоидния артрит.

Trudexa се използва и за лечение на тежка форма на активен и напреднал ревматоиден артрит без предварително лечение с метотрексат.

Trudexa показва, че забавя структурните увреждания на хрущяла и костта на Вашите стави, причинени от заболяването, и че подобрява физическата функция.

Обикновено, Trudexa се употребява с метотрексат. Ако Вашият лекар реши, че метотрексатът не е подходящ, Trudexa може да се дава самостоятелно.

#### **Псориаатичен артрит**

Псориаатичният артрит е възпалително заболяване на ставите свързано с псориазис.



## Анкилозиращ спондилит

Анкилозиращият спондилит е възпалително заболяване на гръбначния стълб. Ако имате анкилозиращ спондилит първо ще Ви се назначат други лекарствени продукти. Ако отговорът към лечението с тези продукти не е достатъчно добър, Ви се назначава Trudexa, за намаляване на признаците и симптомите на Вашето заболяване.

## Болест на Crohn

Болестта на Crohn е възпалително заболяване на храносмилателната система. Ако страдате от болестта на Crohn, Вие ще бъдете лекувани първоначално с други медикаменти. Ако ефектът от тези медикаменти не е достатъчно добър, може да Ви бъде назначена Trudexa за облекчаване на признаците и симптомите на Вашето заболяване.

## **2. ПРЕДИ ДА ИЗПОЛЗВАТЕ TRUDEXA**

**Trudexa не трябва да се употребява:**

- Ако сте алергични (свърхчувствителни) към адалимумаб или към някоя от другите съставки на Trudexa.
- Ако имате тежка инфекция, включително активна туберкулоза (виж “Обърнете специално внимание при употребата на Trudexa”). Важно е да кажете на лекаря си, ако имате симптоми на инфекция, напр. треска, рани, чувство за умора, зъбни проблеми.
- Ако имате умерена до тежка сърдечна недостатъчност. Важно е да кажете на Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно сърдечно заболяване (виж “Обърнете специално внимание при употребата на Trudexa”).

**Обърнете специално внимание при употребата на Trudexa:**

- Ако имате алергична реакция, като стягане в гърдите, хриптене, замайване, оток или обрив, не си инжектирайте повече Trudexa и незабавно се свържете с лекаря си.
- Капачката на иглата на спринцовката съдържа естествена гума (латекс). Това може да доведе до тежки алергични реакции при пациенти с чувствителност към латекс. Пациентите с известна чувствителност към латекс трябва да бъдат съветвани да избягват да пипат вътрешността на защитната капачка.
- Ако имате инфекция, включително продължителна или ограничена инфекция (като например язва на подбедрицата), се консултирайте с Вашия лекар преди употребата на Trudexa. Ако не сте сигурни, посетете Вашия лекар.
- По време на лечението с Trudexa можете да се разболеете по-лесно от инфекции, включително сериозни инфекции, туберкулоза, опортюнистични инфекции и сепсис, които може в редки случаи да бъдат животозастрашаващи. Важно е да информирате Вашия лекар при появата на симптоми като температура, рани, отпадналост или проблеми със зъбите.
- Тъй като има съобщения за туберкулоза при пациенти на лечение с Trudexa, Вашият лекар ще Ви изследва първо за симптоми на туберкулоза преди употребата на Trudexa. Това включва обстойна анамнеза, рентгенова снимка на гръдния кош и туберкулинов тест. Провеждането на тези изследвания трябва да се отбележи във Вашата сигнална карта на пациента. Много е важно да съобщите на Вашия лекар, ако някога сте имали туберкулоза или сте били в тесен контакт с някой болен от туберкулоза. Ако по време на лечението се появят симптоми на туберкулоза (постоянна кашлица, загуба на тегло,

отпуснатост, лека температура) или някаква друга инфекция, незабавно информирайте Вашия лекар.

- Информирайте Вашия лекар, ако в миналото сте боледували от повтарящи се инфекции или сте били в състояния, повишаващи риска от инфекция.
- Ако сте носител на вируса на хепатит В (HBV), ако имате активна HBV инфекция или считате, че сте изложени на риск от заразяване с HBV, посъветвайте се с Вашия лекар. Trudexa може да причини реактивиране на HBV при хора, носители на този вирус. В някои редки случаи, особено ако приемате други лекарствени продукти, потискащи имунната система, реактивирането на HBV може да бъде животозастрашаващо.
- Ако Ви предстоят операция или дентални процедури моля, информирайте Вашия лекар, че приемате Trudexa.
- Ако имате мултиплена склероза Вашият лекар ще прецени дали да Ви назначи Trudexa.
- Някои ваксини не трябва да се дават по време на употребата на Trudexa. Моля, обсъдете с Вашия лекар преди употребата на ваксини.
- Ако имате лека сърдечна недостатъчност и се лекувате с Trudexa, статусът на Вашата сърдечна недостатъчност трябва да се проследява отблизо от Вашия лекар. Важно е да кажете на Вашия лекар, ако сте имал или имате сериозно сърдечно заболяване. Ако развиете нови или влошаващи се симптоми на сърдечна недостатъчност (напр. задъхване или отоци по краката Ви), трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар.
- При някои пациенти, тялото им няма да успява да произвежда достатъчно кръвни клетки, които да помагат на тялото им да се бори с инфекции или да им помага да спрат да кървят. Ако развиете треска, която не изчезва, натъртване или много лесно кървене или изглеждате много бледи, веднага се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да спре лечението.
- Налични са много редки случаи на определени видове рак при някои пациенти, приемащи Trudexa или други TNF-блокери. Хората с по-сериозен ревматоиден артрит, които са с по-голяма давност на заболяването, могат да са с по-висок риск от средния да получат вид рак, който засяга лимфната система, наричан лимфом. Ако приемате Trudexa Вашият риск може да се повиши. Освен това са наблюдавани много редки случаи на немеланомни форми на кожен рак при пациенти, приемали Trudexa.
- При пациенти с един особен вид заболяване на белите дробове, хронична обструктивна белодробна болест, лекувани с друг блокер на TNF, са наблюдавани други видове рак, освен лимфоми. Ако страдате от ХОББ или сте заклет пушач, трябва непременно да обсъдите с вашия лекар уместността на терапия с TNF блокер във вашия случай.

### **Употреба на други медикаменти**

Trudexa може да се приема заедно с метотрексат или други антиревматични средства, повлияващи хода на заболяването (сулфасалазин, хидроксихлорокин, лефлуномид и инжекционни златни препарати), стероиди или болкоуспокояващи средства, включително нестероидни противовъзпалителни средства.

Информирайте своевременно вашия лекар или фармацевт, ако приемате в момента или сте приемали наскоро други лекарства, в това число и без лекарско предписание.

Trudexa не трябва да се приема едновременно с препарати, чиято активна съставка е анакинра. Ако имате въпроси, обърнете се към вашия лекар.

### **Употреба на Trudexa с храни и течности**

Тъй като препаратът Trudexa се въвежда в организма подкожно, храните и течностите не би следвало да повлияят действието му.

### **Бременност и кърмене**

Ефектите на Trudexa при бременни жени не са известни. Ето защо не се препоръчва употребата на Trudexa при бременни жени. Препоръчваме Ви по време на употреба на Trudexa да избягвате евентуална бременност. Трябва да използвате подходящи противозачатъчни за поне 5 месеца след последното приложение на Trudexa.

Няма данни адалимумаб да преминава в майчината кърма.

Ако сте кърмеща майка, Вие трябва да прекъснете кърменето по време на лечението с Trudexa и в продължение на поне 5 месеца след последното приложение на Trudexa.

### **Шофиране и работа с машини**

Trudexa не повлиява възможността за шофиране и работа с машини.

### **Важна информация за някои от съставките на Trudexa**

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.нар. есенциален “свободен натрий”.

## **3. КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ TRUDEXA**

Винаги използвайте Trudexa по предписанията на Вашия лекар. Ако не сте сигурни се допитайте до Вашия лекар или аптекар.

Trudexa се инжектира под кожата (подкожно приложение). Обичайната доза при възрастни с ревматоиден артрит, псориаичен артрит и анкилозиращ спондилит е 40 mg адалимумаб, прилаган в еднократна доза, през седмица. Обичайният дозов режим за болестта на Crohn е 80mg през първата седмица от лечението, последвана от 40 mg през седмица, започвайки от втората седмица. В случаите, където се изисква по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише начална доза от 160 mg през първата седмица ( 4 инжекции в един ден или 2 инжекции дневно в два последователни дни ), 80 mg ( две инжекции ) на втората седмица и след това 40 mg ( една инжекция ) през една седмица. В зависимост от резултата Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица. Вие трябва да продължите да си инжектирате Trudexa толкова продължително, колкото Ви е казал лекарят.

При ревматоиден артрит, метотрексатът се продължава, докато използвате Trudexa. Ако Вашият лекар определи, че метотрексатът не е подходящ, Trudexa може да се дава самостоятелно.

Ако имате ревматоиден артрит и не получавате метотрексат с лечението си с Trudexa, Вашият лекар може да реши да дава 40 mg адалимумаб всяка седмица.

### **Указания за приготвяне и прилагане на инжекцията Trudexa:**

Следващите указания ще Ви посочат как трябва да инжектирате Trudexa. Моля, прочетете внимателно указанията и ги следвайте стъпка по стъпка. Вашият лекар или негов колега ще Ви разяснят техниката на самоинжектиране. Не се опитвайте сами да се инжектирате преди да сте се уверили, че сте разбрали как да пригответе и приложите инжекцията. След подходящо

обучение инжекцията може да се направи самостоятелно или от друг човек, например член на семейството или приятел.

Инжекционният разтвор не трябва да се смесва в същата спринцовка или флакон с друг лекарствен продукт.

### 1) Приготвяне

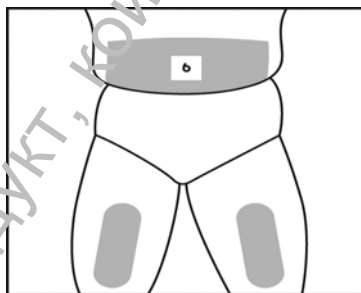
- Измийте си ръцете.
- Поставете следните предмети върху чиста повърхност:
  - о един флакон Trudexa за инжектиране
  - о една спринцовка с фиксирана игла
  - о два тампона с алкохол



- Проверете срока на годност върху флакона. Не употребявайте продукта след изтичане на обозначените месец и година.

### 2) Избор и подготовка на мястото за инжектиране

- Изберете място на бедрото или корема



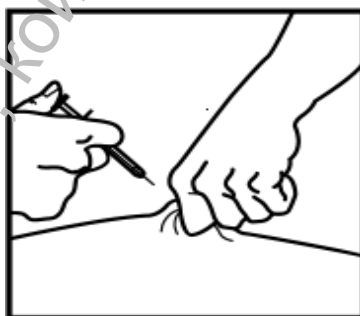
- Всяка следваща инжекция трябва да се постави най-малко на 3 cm от последното място на инжектиране.
  - о Не инжектирайте на места, където кожата е зачервена, посиняла или твърда. Това може да означава, че мястото е инфектирано.
  - о Избършете мястото на инжектиране с приложения алкохолен тампон, посредством въртливо движение.
  - о Не докосвайте повече мястото преди инжектиране.

### 3) Инжектиране на Trudexa

- НЕ разклащайте флакона.
- Отстранете пластмасовата капачка на флакона с Trudexa. НЕ отстранявайте сивата запушалка или алуминиевия пръстен около гърлото на флакона.
- Използвайте нов тампон с алкохол, за да почистите сивата запушалка на флакона. След почистването, не докосвайте повече запушалката с ръце.
- Отстранете капачката на иглата, като внимавате да не докосвате иглата или тя да опре в някаква повърхност.
- Уверете се, че буталото е вкарано до край в спринцовката. Поставете флакона върху хоризонтална повърхност, например табла и вкарайте иглата право през центъра на гумената запушалка. Ако иглата е вкарана правилно, Вие ще усетите леко съпротивление последвано от “изпукване” при преминаването на иглата през центъра на запушалката. Погледнете върха на иглата през прозорчето на запушалката. Ако не сте вкарали иглата правилно през центъра на запушалката, ще усетите постоянно съпротивление при преминаването ѝ през запушалката без звук от “изпукване”. Иглата може да е влязла под ъгъл и да се огъне, счупи или попречи на правилното изтегляне на съдържанието на флакона. Ако това се случи, не използвайте спринцовката или иглата.
- С иглата във флакона обърнете флакона, с горната част надолу, на нивото на очите. Проверете дали иглата е под нивото на разтвора. Бавно започнете да изтеглите с буталото разтвора в спринцовката.
- С иглата във флакона проверете спринцовката за наличието на въздушни мехурчета. Внимателно почукайте спринцовката, за да изкарате евентуални мехурчета в горната част на спринцовката, в близост до иглата. Бавно натиснете буталото, за да изкарате мехурчетата от спринцовката във флакона. Ако при това инцидентно сте върнали малко разтвор във флакона, издърпайте бавно буталото, за да изтеглите цялото съдържание на флакона обратно в спринцовката.
- Изтеглете изцяло иглата от флакона. Отново, **НЕ** докосвайте иглата или я опирайте в някаква повърхност.

#### Инжектиране на Trudexa

- Хванете с едната ръка част от почистената кожа и здраво я задръжте.
- С другата ръка ориентирайте спринцовката под ъгъл 45° спрямо кожата, с градуираната страна нагоре.



- С бързо и кратко движение забодете иглата до основата ѝ в кожата.
- Отпуснете с първата ръка захванатата кожна гънка.
- Натиснете буталото, за да инжектирате разтвора- може да изминат от 2 до 5 секунди докато спринцовката се изпразни.
- Когато спринцовката се изпразни я изтеглете под същия ъгъл навън.
- Притиснете с палец или парче марля около 10 секунди мястото на убождане. Може да потече малко кръв. Не разтривайте мястото на инжектиране. По желание можете да поставите лепенка.

#### 4) Изхвърляне на отпадъците

- Спринцовката Trudexa не трябва да се използва **НИКОГА** повече. **НИКОГА** не

- поставяйте отново капачката върху иглата.
- След инжектирането на Trudexa, изхвърлете незабавно използваната спринцовка в специален контейнер за отпадъци според указанията на Вашия лекар, медицинска сестра или аптекар.
- Съхранявайте този контейнер на място, недостъпно за деца.

#### **Ако сте инжектирали повече Trudexa от необходимо:**

Ако по невнимание сте инжектирали Trudexa по-често, отколкото Ви е предписано, трябва да уведомите Вашия лекар. Винаги носете със себе си опаковката на лекарствения продукт дори да е празна.

#### **Ако сте пропуснали инжектирането на Trudexa:**

Ако веднъж сте пропуснали една инжекция, трябва да поставите следващата доза тогава, когато забележите. Инжектирайте по-следващата доза на определения за това ден, както бихте направили в случай, че не сте пропуснали първата инжекция.

Ако имате допълнителни въпроси за употребата на този лекарствен продукт, попитайте Вашия лекар или аптекар.

## **4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ**

Както всички лекарствени продукти, Trudexa може да има нежелани реакции, въпреки че не всеки може да ги получи. Повечето нежелани реакции са леки до умерени. Въпреки това, някои от нежеланите реакции могат да бъдат сериозни и да изискват лечение. Някои реакции могат да се проявят до 5 месеца след последното приложение.

- Уведомете Вашия лекар незабавно, ако установите следното:
- Тежък обрив, уртикария или други симптоми на алергична реакция
- Отоци по лицето, ръцете, краката
- Затруднено дишане и гълтане
- Задух при усилие или при лягане или отоци по краката
- Признаци и симптоми подозрителни за кръвни нарушения като персистираща температура, контузии, кръвене, бледост.
- Уведомете Вашия лекар колкото се може по-скоро, ако установите следното:
- Признаци на инфекция като температура, неразположение, рани или проблеми със зъбите, парене при уриниране
- Чувство на слабост или умора
- Кашлица
- Мравучкане
- Глухота
- Двойно виждане
- Слабост в ръцете или краката

Описаните по-горе симптоми могат да бъдат признаци на долуизредените нежелани ефекти, които са наблюдавани с Trudexa:

Много често ( $\geq 1/10$  пациенти):

- реакции на мястото на приложение (включително болка, оток, зачервяване или сърбеж)

Често ( $> 1/100$  и  $< 1/10$  пациенти):

- инфекции на долните дихателни пътища (като бронхит, пневмония),
- инфекции на горните дихателни пътища (включително простуда, хрема и инфекции на синусите)

- инфекции на пикочните пътища, изприщване, херпес зостер,;
- замайване, включително световъртеж, главоболие;
- възпаление на окото
- кашлица, възпалено гърло,
- гадене, диария, коремна болка, язви в устата,
- повишени чернодробни ензими;
- обрив, сърбеж, косяпад;
- умора,
- треска

Нечести (>1/1 000 и ≤1/100 пациенти):

- сериозни инфекции (например сепсис [отравяне на кръвта]), ставни инфекции; гъбични инфекции кожни брадавици; анемия, нисък брой на белите кръвни клетки;
- алергични реакции;
- повишени стойности на липидите, нарушения в апетита
- тревожност, депресия, сънливост и трудности при заспиване;
- нервни нарушения (например мултиплиена склероза и възпаление на очния нерв), нарушения на вкуса;
- зрителни нарушения,
- дискомфорт в ушите
- усещане за ускорен сърдечен ритъм; високо кръвно налягане
- астма, задух;
- коремни оплаквания (например повръщане, диспепсия, запек),; кървене от правото черво
- кожни нарушения (например псориазис, екзема или инфекции) сърбящ обрив, бавно заздравяване на рани
- мускулна слабост
- уринарни нарушения (например кръв в урината, повишена честота на уриниране);
- повишено менструално кървене;
- грипоподобни симптоми, , болка в гръдния кош, отичане на краката, Редки (< 1/1000 )
- глаукома
- рак на кожата
- нарушения във функцията на щитовидната жлеза
- протеин в урината

Други нежелани реакции, които могат да се наблюдават при пациенти, получаващи Trudexa: туберкулоза и други опортюнистични инфекции (инфекции, които се появяват когато е намалена резистентността към инфекции); белодробно заболяване.

Ако някоя от нежеланите реакции се задълбочи или ако забележите нежелани реакции, които не са описани в тази листовка, моля съобщете на Вашия лекар или фармацевт.

## 5. КАК СЕ СЪХРАНЯВА TRUDEXA

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

Не използвайте Trudexa след изтичане на обозначения с “Годен до:” срок на годност, отбелязан върху етикета/блистера/кутията. Срокът на годност се отнася до последния ден на посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Флаконът да се съхранява в картонената кутия. Да не се замразява.

## 6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Trudexa 40 mg инжекционен разтвор във флакон се предлага като стерилен разтвор на 40 mg адалимумаб, разтворен в 0,8 ml разтворител.

### Какво съдържа Trudexa

Активното вещество е адалимумаб.

Другите съставки са манитол, лимонена лиселина, натриев цитрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, двунатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид, полисорбат 80, натриев хидроксид и вода за инжекции.

### Как изглежда флаконът Trudexa и съдържанието на опаковката

Флаконът Trudexa е стъклен флакон, съдържащ разтвор на адалимумаб. Всяка опаковка съдържа 1 флакон с една празна стерилна спринцовка и 2 тампона с алкохол.

Trudexa също се предлага и като предварително напълнена спринцовка или предварително напълнена писалка.

### Притежател на разрешението за употреба

Abbott Laboratories Ltd  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Обединено Кралство

### Производител

Abbott Biotechnology Deutschland GmbH  
Max-Planck-Ring 2  
D-65205 Wiesbaden  
Германия

За всяка допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля обръщайте се към местното представителство на притежателя на разрешението за употреба.

### België/Belgique/Belgien

Abbott SA  
Parc Scientifique  
Rue du Bosquet, 2  
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve  
Tél/Tel: + 32 10 475311

### Luxembourg/Luxemburg

Abbott SA  
Parc Scientifique  
Rue du Bosquet, 2  
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 10 475311

### България

Т.П. Абот Лабораторис С.А.  
ул. Оборище 45  
София 1504  
Тел.: +359 2 846 8429

### Magyarország

Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.  
Teve u. 1/a-c.  
H-1139 Budapest  
Тел.: + 36 1 465 2100

### Česká republika

Abbott Laboratories s. r. o.  
Hádevka Office Park  
Evropská 2590/33d  
CZ-160 00 Praha 6  
Tel: + 420 267 292 111

### Malta

V.J.Salomone Pharma Limited  
79, Simpson Street,  
Marsa HMR 14,  
Malta.  
Tel: + 356 22983201



**Danmark**

Abbott Laboratories A/S  
Smakkedalen 6  
DK-2820 Gentofte  
Tlf: + 45 39 77-00-00

**Deutschland**

Abbott GmbH & Co. KG  
Max-Planck-Ring 2  
D-65205 Wiesbaden  
Tel: + 49 (0) 6122 58-0

**Eesti**

Abbott Laboratories Baltics  
Vienibas 87h  
LV-1004 Riia  
Läti  
Tel: + 371 7605580

**Ελλάδα**

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ)Α.Β.Ε.Ε.  
Λεωφόρος Βουλιαγμένης 512  
GR 174 56 Άλιμος, Αθήνα  
Τηλ: + 30 21 0 9985-222

**España**

Abbott Laboratories, S.A.  
Avenida de Burgos, 91  
E-28050 Madrid  
Tel: + 34 9 1 337-5200

**France**

Abbott France  
10, rue d'Arcueil  
BP 90233  
F-94528 Rungis Cedex  
Tél: + 33 (0) 1 45 60 25 00

**Ireland**

Abbott Laboratories, Ireland, Ltd  
4051 Kingswood Drive  
Citywest Business Campus  
IRL – Dublin 24  
Tel: + 353 (0) 1 469-1500

**Ísland**

Vistor hf.  
Hörgatun 2  
IS-210 Garðabær  
Tel: + 354 535 7000

**Italia**

Abbott SpA  
I-04010 Campoverde di Aprilia

**Nederland**

Abbott BV  
Siriusdreef 51  
NL-2132 WT Hoofddorp  
Tel: + 31 (0) 23 5544400

**Norge**

Abbott Norge AS  
PO Box 1, N-1330 Fornebu  
Martin Linges vei 25, N-1367 Smøøya  
Tlf: + 47 81 55 99 20

**Österreich**

Abbott Ges.m.b.H.  
Perfektastrasse 84A  
A-1230 Wien  
Tel: + 43 1 891-22

**Polska**

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.  
ul. Domaniewska 41  
PL-02-672 Warszawa  
Tel.: + 48 22 606-10-50

**Portugal**

Abbott Laboratórios, Lda.  
Estrada de Alfragide, nº 67  
Alfrapark, Edifício D,  
P-2610-008 Amadora  
Tel: + 351 (0) 21 472 7100

**România**

Abbott Laboratories S.A.  
Bucharest Business Park  
Șos. București-Ploiești 1A  
Corp B, etaj 3, sector 1  
013681 București  
Tel: +40 21 529 30 00

**Slovenija**

Abbott Laboratories d.o.o.Dunajska 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: + 386 (1) 43 22 322

**Slovenská republika**

Abbott Laboratories Slovakia s.r.o.  
Trnavská cesta 70  
SK-821 02 Bratislava 2  
Tel: + 421 (0) 2 4445 4176

**Suomi/Finland**

Abbott OY  
Pihatörmä 1A/Gårdsbrinken 1B

(Latina)  
Tel: + 39 06 928921

**Κύπρος**  
Lifepharm (Z.A.M.) Ltd  
Θεοτόκη 4B  
1055 Λευκωσία  
Τηλ.: + 357 22 34 74 40

**Latvija**  
Abbott Laboratories Baltics  
Vienibas 87h  
LV-1004 Rīga  
Tel: + 371 7605580

**Lietuva**  
Abbott Laboratories Baltics  
Vienibas 87h  
LV-1004 Rīga  
Latvia  
Tel: + 371 7605580

FIN-02240 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4120

**Sverige**  
Abbott Scandinavia AB  
Box 509/Gårdsvägen 8  
S-169 29 Solna/S-169 70 Solna  
Tel: + 46 (0) 8 5465 67 00

**United Kingdom**  
Abbott Laboratories Ltd  
Abbott House  
Unit 2, Vanwall Road Vanwall Business Park  
Maidenhead  
Berkshire SL6 4XE - UK  
Tel: + 44 (0) 1628 773335

**Дата на последно одобрение на листовката**

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

## ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

**Trudexa 40 mg** инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Адалимуаб (Adalimumab)

**Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да прилагате това лекарство.**

- Запазете листовката. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде също сигнална карта на пациента, която съдържа важна информация за безопасност, която трябва да знаете преди да Ви се приложи Trudexa и по време на лечението с Trudexa. Пазете сигналната карта на пациента заедно с листовката за пациента.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, моля попитайте Вашия лекар или аптекар.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите както Вашите.
- Ако някоя от нежеланите реакции се задълбочи или ако забележите нежелани реакции, които не са описани в тази листовка, моля съобщете на Вашия лекар или фармацевт.

### **В тази листовка:**

1. Какво е Trudexa и за какво се използва
2. Преди да използвате Trudexa
3. Как да използвате Trudexa
4. Възможни нежелани реакции
5. Как се съхранява Trudexa
6. Допълнителна информация

### **1. КАКВО Е TRUDEXA И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА**

Trudexa е предназначена за лечение на ревматоиден артрит, псориаатичен артрит и анкилозиращ спондилит. Това е лекарствен продукт, който намалява възпалителния процес при тези заболявания. Активното вещество, адалимуаб, е човешко моноклонално антитяло, произведено от клетъчни култури. Моноклоналните антитела са протеини, които разпознават определени други специфични протеини и се свързват с тях. Адалимуаб се свързва със специфичен протеин (туморен некротичен фактор или TNF $\alpha$ ), който е наличен във високи нива при възпалителни заболявания като ревматоиден артрит, псориаатичен артрит и анкилозиращ спондилит.

#### **Ревматоиден артрит**

Ревматоидният артрит е възпалително заболяване на ставите. Ако имате умерен до тежък активен ревматоиден артрит по всяка вероятност първоначално са Ви предписани други, модифициращи заболяването лекарствени продукти, като например метотрексат. Ако не се повлиявате достатъчно добре от тези лекарства, Ви се назначава Trudexa за лечение на ревматоидния артрит.

Trudexa се използва и за лечение на тежка форма на активен и напреднал ревматоиден артрит без предварително лечение с метотрексат.

Trudexa показва, че забавя структурните увреждания на хрущяла и костта на Вашите стави, причинени от заболяването, и че подобрява физическата функция.

Обикновено, Trudexa се употребява с метотрексат. Ако Вашият лекар реши, че метотрексатът не е подходящ, Trudexa може да се дава самостоятелно.

#### **Псориаатичен артрит**

Псориаатичният артрит е възпалително заболяване на ставите свързано с псориазис.

## Анкилозираш спондилит

Анкилозирашният спондилит е възпалително заболяване на гръбначния стълб. Ако имате анкилозираш спондилит първо ще Ви се назначат други лекарствени продукти. Ако отговорът към лечението с тези продукти не е достатъчно добър, Ви се назначава Trudexa, за намаляване на признаците и симптомите на Вашето заболяване.

## Болест на Crohn

Болестта на Crohn е възпалително заболяване на храносмилателната система. Ако страдате от болестта на Crohn, Вие ще бъдете лекувани първоначално с други медикаменти. Ако ефектът от тези медикаменти не е достатъчно добър, може да Ви бъде назначена Trudexa за облекчаване на признаците и симптомите на Вашето заболяване.

## **2. ПРЕДИ ДА ИЗПОЛЗВАТЕ TRUDEXA**

**Trudexa не трябва да се употребява:**

- Ако сте алергични (свръхчувствителни) към адалимумаб или към някоя от другите съставки на Trudexa.
- Ако имате тежка инфекция, включително активна туберкулоза (виж “Обърнете специално внимание при употребата на Trudexa”). Важно е да кажете на лекаря си, ако имате симптоми на инфекция, напр. треска, рани, чувство за умора, зъбни проблеми.
- Ако имате умерена до тежка сърдечна недостатъчност. Важно е да кажете на Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно сърдечно заболяване (виж “Обърнете специално внимание при употребата на Trudexa”).

**Обърнете специално внимание при употребата на Trudexa:**

- Ако имате алергична реакция, като стягане в гърдите, хриптене, замайване, оток или обрив, не си инжектирайте повече Trudexa и незабавно се свържете с лекаря си.
- Капачката на иглата на спринцовката съдържа естествена гума (латекс). Това може да доведе до тежки алергични реакции при пациенти с чувствителност към латекс. Пациентите с известна чувствителност към латекс трябва да бъдат съветвани да избягват да пипат вътрешността на защитната капачка.
- Ако имате инфекция, включително продължителна или ограничена инфекция (като например язва на подбедрицата), се консултирайте с Вашия лекар преди употребата на Trudexa. Ако не сте сигурни, посетете Вашия лекар.
- По време на лечението с Trudexa можете да се разболеете по-лесно от инфекции, включително сериозни инфекции, туберкулоза, опортюнистични инфекции и сепсис, които може в редки случаи да бъдат животозастрашаващи. Важно е да информирате Вашия лекар при появата на симптоми като температура, рани, отпадналост или проблеми със зъбите.
- Къй като има съобщения за туберкулоза при пациенти на лечение с Trudexa, Вашият лекар ще Ви изследва първо за симптоми на туберкулоза преди употребата на Trudexa. Това включва обстойна анамнеза, рентгенова снимка на гръдния кош и туберкулинов тест. Провеждането на тези изследвания трябва да се отбележи във Вашата сигнална карта на пациента. Много е важно да съобщите на Вашия лекар, ако някога сте имали туберкулоза или сте били в тесен контакт с някой болен от туберкулоза. Ако по време на

лечението се появят симптоми на туберкулоза (постоянна кашлица, загуба на тегло, отпуснатост, лека температура) или някаква друга инфекция, незабавно информирайте Вашия лекар.

- Информирайте Вашия лекар, ако в миналото сте боледували от повтарящи се инфекции или сте били в състояния, повишаващи риска от инфекция.
- Ако сте носител на вируса на хепатит В (HBV), ако имате активна HBV инфекция или считате, че сте изложени на риск от заразяване с HBV, посъветвайте се с Вашия лекар. Trudexa може да причини реактивиране на HBV при хора, носители на този вирус. В някои редки случаи, особено ако приемате други лекарствени продукти, потискащи имунната система, реактивирането на HBV може да бъде животозастрашаващо.
- Ако Ви предстоят операция или дентални процедури моля, информирайте Вашия лекар, че приемате Trudexa.
- Ако имате мултиплена склероза Вашият лекар ще прецени дали да Ви назначи Trudexa.
- Някои ваксини не трябва да се дават по време на употребата на Trudexa. Моля, обсъдете с Вашия лекар преди употребата на ваксини.
- Ако имате лека сърдечна недостатъчност и се лекувате с Trudexa, статусът на Вашата сърдечна недостатъчност трябва да се проследява отблизо от Вашия лекар. Важно е да кажете на Вашия лекар, ако сте имал или имате сериозно сърдечно заболяване. Ако развиете нови или влошаващи се симптоми на сърдечна недостатъчност (напр. задъхване или отоци по краката Ви), трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар.
- При някои пациенти, тялото им няма да успее да произвежда достатъчно кръвни клетки, които да помагат на тялото им да се бори с инфекции или да им помага да спрат да кървят. Ако развиете треска, която не изчезва, натъртване или много лесно кървене или изглеждате много бледи, веднага се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да спре лечението.
- Налични са много редки случаи на определени видове рак при някои пациенти, приемащи Trudexa или други TNF-блокери. Хората с по-сериозен ревматоиден артрит, които са с по-голяма давност на заболяването, могат да са с по-висок риск от средния да получат вид рак, който засяга лимфната система, наричан лимфом. Ако приемате Trudexa Вашият риск може да се повиши. Освен това са наблюдавани много редки случаи на немеланомни форми на кожен рак при пациенти, приемали Trudexa.
- При пациенти с един особен вид заболяване на белите дробове, хронична обструктивна белодробна болест, лекувани с друг блокер на TNF, са наблюдавани други видове рак, освен лимфом. Ако страдате от ХОББ или сте заклет пушач, трябва непременно да обсъдите с вашия лекар уместността на терапия с TNF блокер във вашия случай.

#### **Употреба на други медикаменти**

Trudexa може да се приема заедно с метотрексат или други антиревматични средства, повлияващи хода на заболяването (сулфасалазин, хидроксихлорокин, лефлуномид и инжекционни златни препарати), стероиди или болкоуспокояващи средства, включително нестероидни противовъзпалителни средства.

Информирайте своевременно вашия лекар или фармацевт, ако приемате в момента или сте приемали наскоро други лекарства, в това число и без лекарско предписание.

Trudexa не трябва да се приема едновременно с препарати, чиято активна съставка е anakinra. Ако имате въпроси, обърнете се към вашия лекар.

### **Употреба на Trudexa с храни и течности**

Тъй като препаратът Trudexa се въвежда в организма подкожно, храните и течностите не би следвало да повлияят действието му.

### **Бременност и кърмене**

Ефектите на Trudexa при бременни жени не са известни. Ето защо не се препоръчва употребата на Trudexa при бременни жени. Препоръчваме Ви по време на употреба на Trudexa да избягвате евентуална бременност. Трябва да използвате подходящи противозачатъчни за поне 5 месеца след последното приложение на Trudexa.

Няма данни адалимумаб да преминава в майчината кърма.

Ако сте кърмеща майка, Вие трябва да прекъснете кърменето по време на лечението с Trudexa и в продължение на поне 5 месеца след последното приложение на Trudexa.

### **Шофиране и работа с машини**

Trudexa не повлиява възможността за шофиране и работа с машини.

### **Важна информация за някои от съставките на Trudexa**

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.нар. есенциален “свободен натрий”.

## **3. КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ TRUDEXA**

Винаги използвайте Trudexa по предписанията на Вашия лекар. Ако не сте сигурни се допитайте до Вашия лекар или аптекар.

Trudexa се инжектира под кожата (подкожно приложение). Обичайната доза при възрастни с ревматоиден артрит, псориатичен артрит и анкилозиращ спондилит е 40 mg адалимумаб, прилаган в еднократна доза, през седмица. Обичайният дозов режим за болестта на Crohn е 80mg през първата седмица от лечението, последвана от 40 mg през седмица, започвайки от втората седмица. В случаите, където се изисква по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише начална доза от 160 mg през първата седмица ( 4 инжекции в един ден или 2 инжекции дневно в два последователни дни ), 80 mg ( две инжекции ) на втората седмица и след това 40 mg ( една инжекция ) през една седмица. В зависимост от резултата Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица. Вие трябва да продължите да си инжектирате Trudexa толкова продължително, колкото Ви е казал лекарят.

При ревматоиден артрит, метотрексатът се продължава, докато използвате Trudexa. Ако Вашият лекар определи, че метотрексатът не е подходящ, Trudexa може да се дава самостоятелно.

Ако имате ревматоиден артрит и не получавате метотрексат с лечението си с Trudexa, Вашият лекар може да реши да дава 40 mg адалимумаб всяка седмица.

### **Указания за приготвяне и прилагане на инжекцията Trudexa:**

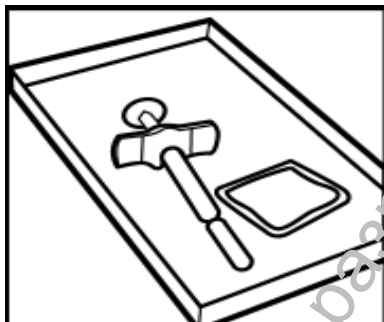
Следващите указания ще Ви посочат как трябва да инжектирате Trudexa. Моля, прочетете внимателно указанията и ги следвайте стъпка по стъпка. Вашият лекар или негов колега ще Ви разяснят техниката на самоинжектиране. Не се опитвайте сами да се инжектирате преди да сте се уверили, че сте разбрали как да пригответе и приложите инжекцията. След подходящо

обучение инжекцията може да се направи самостоятелно или от друг човек, например член на семейството или приятел.

Инжекционният разтвор не трябва да се смесва в същата спринцовка или флакон с друг лекарствен продукт.

### 1) Приготвяне

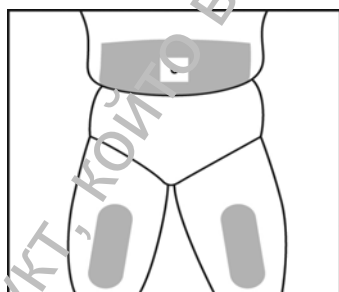
- Измийте си ръцете.
- Поставете следните предмети върху чиста повърхност:
  - o една предварително напълнена спринцовка Trudexa
  - o един тампон с алкохол



- Проверете срока на годност върху спринцовката. Не употребявайте продукта след изтичане на обозначените месец и година.

### 2) Избор и подготовка на мястото за инжектиране

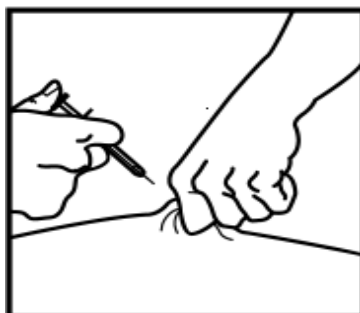
- Изберете място на бедрото или корема



- Всяка следваща инжекция трябва да се постави най-малко на 3 cm от последното място на инжектиране.
  - o Не инжектирайте на места, където кожата е зачервена, посиняла или твърда. Това може да означава, че мястото е инфектирано.
  - o Избършете мястото на инжектиране с приложения алкохолен тампон, посредством въртеливо движение.
  - o Не докосвайте повече мястото преди инжектиране.

### 3) Инжектиране на Trudexa

- НЕ разклащайте спринцовката.
- Отстранете капачка на спринцовката като внимавате да не докосвате иглата или да я опирате в други повърхности.
- Хванете с едната ръка част от почистената кожа и здраво я задръжте.



- С другата ръка ориентирайте спринцовката под ъгъл 45° спрямо кожата с градуираната страна нагоре.
- С бързо и кратко движение забодете иглата до основата ѝ в кожата.
- Отпуснете с първата ръка захванатата кожна гънка.
- Натиснете буталото, за да инжектирате разтвора- може да изминат от 2 до 5 секунди докато спринцовката се изпразни.
- Когато спринцовката се изпразни я изтеглете под същия ъгъл навън.
- Притиснете с палец или парче марля около 10 секунди мястото на убождане. Може да потече малко кръв. Не разтривайте мястото на инжектиране. По желание можете да поставите лепенка.

#### 4) Изхвърляне на отпадъците

- Спринцовката Trudexa не трябва да се използва **НИКОГА** повече. **НИКОГА** не поставяйте отново капачката върху иглата.
- След инжектирането на Trudexa, изхвърлете незабавно използваната спринцовка в специален контейнер за отпадъци според указанията на Вашия лекар, медицинска сестра или аптекар.
- Съхранявайте този контейнер на място, недостъпно за деца.

#### Ако сте инжектирали повече Trudexa от необходимо:

Ако по невнимание сте инжектирали Trudexa по-често, отколкото Ви е предписано, трябва да уведомите Вашия лекар. Винаги носете със себе си опаковката на лекарствения продукт дори да е празна.

#### Ако сте пропуснали инжектирането на Trudexa:

Ако веднъж сте пропуснали една инжекция, трябва да поставите следващата доза тогава, когато забележите. Инжектирайте по-следващата доза на определения за това ден, както бихте направили в случай, че не сте пропуснали първата инжекция.

Ако имате допълнителни въпроси за употребата на този лекарствен продукт, попитайте Вашия лекар или аптекар.

#### 4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарствени продукти, Trudexa може да има нежелани реакции, въпреки че не всеки може да ги получи. Повечето нежелани реакции са леки до умерени. Въпреки това, някои от нежеланите реакции могат да бъдат сериозни и да изискват лечение. Някои реакции могат да се проявят до 5 месеца след последното приложение.

Уведомете Вашия лекар незабавно, ако установите следното:



- Тежък обрив, уртикария или други симптоми на алергична реакция
- Отоци по лицето, ръцете, краката
- Затруднено дишане и гълтане
- Задых при усилие или при лягане или отоци по краката
- Признаци и симптоми подозрителни за кръвни нарушения като персистираща температура, контузии, кръвене, бледост..

Уведомете Вашия лекар колкото се може по-скоро, ако установите следното:

- Признаци на инфекция като температура, неразположение, рани или проблеми със зъбите, парене при уриниране
- Чувство на слабост или умора
- Кашлица
- Мравучкане
- Глухота
- Двойно виждане
- Слабост в ръцете или краката

Описаните по-горе симптоми могат да бъдат признаци на долуизрелените нежелани ефекти, които са наблюдавани с Trudexa:

Много чести ( $\geq 1/10$  пациенти):

- реакции на мястото на приложение (включително болка, оток, зачервяване или сърбеж)
- Чести ( $> 1/100$  и  $< 1/10$  пациенти):
- инфекции на долните дихателни пътища (като бронхит, пневмония),
- инфекции на горните дихателни пътища (включително простуда, хрема и инфекции на синусите)
- инфекции на пикочните пътища, изприщване, херпес зостер,;
- анемия;
- замаяване, включително световъртеж, главоболие;
- кашлица, възпалено гърло,
- гадене, диария, коремна болка, язви в устата,
- повишени чернодробни ензими;
- обрив, сърбеж, косяпад;
- умора,
- треска

Нечести ( $> 1/1\ 000$  и  $\leq 1/100$  пациенти):

- сериозни инфекции (например сепсис [отравяне на кръвта]), ставни инфекции, гъбични инфекции
- кожни брадавици;
- анемия, нисък брой на белите кръвни клетки;
- алергични реакции;
- повишени стойности на липидите, нарушения в апетита
- тревожност, депресия, сънливост и трудности при заспиване;
- нервни нарушения (например мултипла склероза и възпаление на очния нерв), нарушения на вкуса;
- зрителни нарушения,
- дискомфорт в ушите
- усещане за ускорен сърдечен ритъм; високо кръвно налягане
- астма, задых;
- коремни оплаквания (например повръщане, диспепсия, запек),; кръвене от правото черво
- кожни нарушения (например псориазис, екзема или инфекции), сърбящ обрив, бавно заздравяване на рани
- мускулна слабост
- уринарни нарушения (например кръв в урината, повишена честота на уриниране);

- повишено менструално кървене; грипоподобни симптоми, болка в гръдния кош, отичане на краката, .

Редки (< 1/1000 )

- глаукома
- рак на кожата
- нарушения във функцията на щитовидната жлеза
- протеин в урината

Други нежелани реакции, които могат да се наблюдават при пациенти, получаващи Trudexa: туберкулоза и други опортюнистични инфекции (инфекции, които се появяват когато е намалена резистентността към инфекции); белодробно заболяване.

Ако някоя от нежеланите реакции се задълбочи или ако забележите нежелани реакции, които не са описани в тази листовка, моля съобщете на Вашия лекар или фармацевт.

## 5. КАК СЕ СЪХРАНЯВА TRUDEXA

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

Не използвайте Trudexa в предварително напълнена спринцовка след изтичане на обозначения с “Годен до.” срок на годност, отбелязан върху етикета/счистера/кутията. Срокът на годност се отнася до последния ден на посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Готовата спринцовка да се съхранява в картонената кутия. Да не се замразява.

## 6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Trudexa 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка се предлага като стерилен разтвор на 40 mg адалимумаб, разтворен в 0,8 ml разтворител.

### Какво съдържа Trudexa

Активното вещество е адалимумаб.

Другите съставки са манитол, лимонена лиселина, натриев цитрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, двунариев фосфат дихидрат, натриев хлорид, полисорбат 80, натриев хидроксид и вода за инжекции.

### Как изглежда предварително напълнената спринцовка Trudexa и съдържанието на опаковката

Предварително напълнената спринцовка Trudexa е стъклена спринцовка, съдържаща разтвор на адалимумаб. Всяка опаковка съдържа 1, 2, 4 или 6 предварително напълнени спринцовки за употреба от пациента със съответно 1, 2, 4 или 6 тампона с алкохол.

Не всички видове опаковки може да са пуснати в продажба.

Trudexa също се предлага и като флакон или предварително напълнена писалка.

### Притежател на разрешението за употреба

Abbott Laboratories Ltd  
Queenborough

Kent ME11 5EL  
Обединено Кралство

### Производител

Abbott Biotechnology Deutschland GmbH  
Max-Planck-Ring 2  
D-65205 Wiesbaden  
Германия

За всяка допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля обръщайте се към местното представителство на притежателя на разрешението за употреба.

### België/Belgique/Belgien

Abbott SA  
Parc Scientifique  
Rue du Bosquet, 2  
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve  
Tél/Tel: + 32 10 475311

### Luxembourg/Luxemburg

Abbott SA  
Parc Scientifique  
Rue du Bosquet, 2  
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 10 475311

### България

Т.П. Абот Лабораторис С.А.  
ул. Оборище 45  
София 1504  
Тел.: +359 2 846 8429

### Magyarország

Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.  
Teve u. 1/a-c.  
H-1139 Budapest  
Tel: + 36 1 465 2100

### Česká republika

Abbott Laboratories s. r. o.  
Hadovka Office Park  
Evropská 2590/33d  
CZ-160 00 Praha 6  
Tel: + 420 267 292 111

### Malta

V.J.Salomone Pharma Limited  
79, Simpson Street,  
Marsa HMR 14,  
Malta.  
Tel: + 356 22983201

### Danmark

Abbott Laboratories A/S  
Smakkedalen 6  
DK-2820 Gentofte  
Tlf: + 45 39 77-00-00

### Nederland

Abbott BV  
Siriusdreef 51  
NL-2132 WT Hoofddorp  
Tel: + 31 (0) 23 5544400

### Deutschland

Abbott GmbH & Co. KG  
Max-Planck-Ring 2  
D-65205 Wiesbaden  
Tel: + 49 (0) 6122 58-0

### Norge

Abbott Norge AS  
PO Box 1, N-1330 Fornebu  
Martin Linges vei 25, N-1367 Snarøya  
Tlf: + 47 81 55 99 20

### Eesti

Abbott Laboratories Baltics  
Vienibas 87b  
LV-1004 Rīga  
Lāti  
Tel: + 371 7605580

### Österreich

Abbott Ges.m.b.H.  
Perfektastrasse 84A  
A-1230 Wien  
Tel: + 43 1 891-22

### Ελλάδα

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ) Α.Β.Ε.Ε.  
Λεωφόρος Βουλιαγμένης 512  
GR 174 56 Άλιμος, Αθήνα

### Polska

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.  
ul. Domaniewska 41  
PL-02-672 Warszawa

Τηλ: + 30 21 0 9985-222

#### **España**

Abbott Laboratories, S.A.  
Avenida de Burgos, 91  
E-28050 Madrid  
Tel: + 34 9 1 337-5200

#### **France**

Abbott France  
10, rue d'Arcueil  
BP 90233  
F-94528 Rungis Cedex  
Tél: + 33 (0) 1 45 60 25 00

#### **Ireland**

Abbott Laboratories, Ireland, Ltd  
4051 Kingswood Drive  
Citywest Business Campus  
IRL – Dublin 24,  
Tel: + 353 (0) 1 469-1500

#### **Ísland**

Vistor hf.  
Hörgatún 2  
IS-210 Garðabær  
Tel: + 354 535 7000

#### **Italia**

Abbott SpA  
I-04010 Campoverde di Aprilia  
(Latina)  
Tel: + 39 06 928921

#### **Κύπρος**

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd  
Θεοτόκη 4B  
1055 Λευκωσία  
Τηλ.: + 357 22 34 74 40

#### **Latvija**

Abbott Laboratories Baltics  
Vienibas 87h  
LV-1004 Rīga  
Tel: + 371 7605580

#### **Lietuva**

Abbott Laboratories Baltics  
Vienibas 87h  
LV-1004 Rīga  
Latvia  
Tel: + 371 7605580

Tel.: + 48 22 606-10-50

#### **Portugal**

Abbott Laboratórios, Lda.  
Estrada de Alfragide, nº 67  
Alfrapark, Edifício D,  
P-2610-008 Amadora  
Tel: + 351 (0) 21 472 7100

#### **România**

Abbott Laboratories S.A.  
Bucharest Business Park  
Șos. București-Ploiești 1A  
Corp B, etaj 3, sector 1  
013681 București  
Tel: +40 21 529 30 00

#### **Slovenija**

Abbott Laboratories d.o.o.  
Dunajska 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: + 386 (1) 43 22 322

#### **Slovenská republika**

Abbott Laboratories Slovakia s.r.o.  
Trnavská cesta 70  
SK-821 02 Bratislava 2  
Tel: + 421 (0) 2 4445 4176

#### **Suomi/Finland**

Abbott OY  
Pihatörmä 1A/Gårdsbrinken 1B  
FIN-02240 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4120

#### **Sverige**

Abbott Scandinavia AB  
Box 509/Gårdsvägen 8  
S-169 29 Solna/S-169 70 Solna  
Tel: + 46 (0) 8 5465 67 00

#### **United Kingdom**

Abbott Laboratories Ltd  
Abbott House  
Unit 2, Vanwall Road Vanwall Business Park  
Maidenhead  
Berkshire SL6 4XE - UK  
Tel: + 44 (0) 1628 773355

Дата на последно одобрение на листовката

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

## ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

**Trudexa** 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата  
Адалимумаб (Adalimumab)

**Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да прилагате това лекарство.**

- Запазете листовката. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде също сигнална карта на пациента, която съдържа важна информация за безопасност, която трябва да знаете преди да Ви се приложи Trudexa и по време на лечението с Trudexa. Пазете сигналната карта на пациента заедно с листовката за пациента.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, моля попитайте Вашия лекар или аптекар.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите както Вашите.
- Ако някоя от нежеланите реакции се задълбочи или ако забележите нежелани реакции, които не са описани в тази листовка, моля съобщете на Вашия лекар или фармацевт.

### **В тази листовка:**

1. Какво е Trudexa и за какво се използва
2. Преди да използвате Trudexa
3. Как да използвате Trudexa
4. Възможни нежелани реакции
5. Как се съхранява Trudexa
6. Допълнителна информация

### **1. КАКВО Е TRUDEXA И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА**

Trudexa е предназначена за лечение на ревматоиден артрит, псориаатичен артрит и анкилозиращ спондилит. Това е лекарствен продукт, който намалява възпалителния процес при тези заболявания. Активното вещество, адалимумаб, е човешко моноклонално антитяло, произведено от клетъчни култури. Моноклоналните антитела са протеини, които разпознават определени други специфични протеини и се свързват с тях. Адалимумаб се свързва със специфичен протеин (туморен некротичен фактор или TNF $\alpha$ ), който е наличен във високи нива при възпалителни заболявания като ревматоиден артрит, псориаатичен артрит и анкилозиращ спондилит.

#### **Ревматоиден артрит**

Ревматоидният артрит е възпалително заболяване на ставите. Ако имате умерен до тежък активен ревматоиден артрит по всяка вероятност първоначално са Ви предписани други, модифициращи заболяването лекарствени продукти, като например метотрексат. Ако не се повлиявате достатъчно добре от тези лекарства, Ви се назначава Trudexa за лечение на ревматоидния артрит.

Trudexa се използва и за лечение на тежка форма на активен и напреднал ревматоиден артрит без предварително лечение с метотрексат.

Trudexa показва, че забавя структурните увреждания на хрущяла и костта на Вашите стави, причинени от заболяването, и че подобрява физическата функция.

Обикновено, Trudexa се употребява с метотрексат. Ако Вашият лекар реши, че метотрексатът не е подходящ, Trudexa може да се дава самостоятелно.

#### **Псориаатичен артрит**

Псориатичният артрит е възпалително заболяване на ставите свързано с псориазис.

### Анкилозиращ спондилит

Анкилозиращият спондилит е възпалително заболяване на гръбначния стълб. Ако имате анкилозиращ спондилит първо ще Ви се назначат други лекарствени продукти. Ако отговорът към лечението с тези продукти не е достатъчно добър, Ви се назначава Trudexa, за намаляване на признаците и симптомите на Вашето заболяване.

### Болест на Crohn

Болестта на Crohn е възпалително заболяване на храносмилателната система. Ако страдате от болестта на Crohn, Вие ще бъдете лекувани първоначално с други медикаменти. Ако ефектът от тези медикаменти не е достатъчно добър, може да Ви бъде назначена Trudexa за облекчаване на признаците и симптомите на Вашето заболяване.

## **2. ПРЕДИ ДА ИЗПОЛЗВАТЕ TRUDEXA**

**Trudexa не трябва да се употребява:**

- Ако сте алергични (свръхчувствителни) към адалимумаб или към някоя от другите съставки на Trudexa.
- Ако имате тежка инфекция, включително активна туберкулоза (виж “Обърнете специално внимание при употребата на Trudexa”). Важно е да кажете на лекаря си, ако имате симптоми на инфекция, напр. треска, рани, чувство за умора, зъбни проблеми.
- Ако имате умерена до тежка сърдечна недостатъчност. Важно е да кажете на Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно сърдечно заболяване (виж “Обърнете специално внимание при употребата на Trudexa”).

**Обърнете специално внимание при употребата на Trudexa:**

- Ако имате алергична реакция, като стягане в гърдите, хриптене, замайване, оток или обрив, не си инжектирайте повече Trudexa и незабавно се свържете с лекаря си.
- Капачката на иглата на спринцовката съдържа естествена гума (латекс). Това може да доведе до тежки алергични реакции при пациенти с чувствителност към латекс. Пациентите с известна чувствителност към латекс трябва да бъдат съветвани да избягват да пипат вътрешността на защитната капачка.
- Ако имате инфекция, включително продължителна или ограничена инфекция (като например язва на подбедрицата), се консултирайте с Вашия лекар преди употребата на Trudexa. Ако не сте сигурни, посетете Вашия лекар.
- По време на лечението с Trudexa можете да се разболеете по-лесно от инфекции, включително сериозни инфекции, туберкулоза, опортюнистични инфекции и сепсис, които може в редки случаи да бъдат животозастрашаващи. Важно е да информирате Вашия лекар при появата на симптоми като температура, рани, отпадналост или проблеми със зъбите.
- Тъй като има съобщения за туберкулоза при пациенти на лечение с Trudexa, Вашият лекар ще Ви изследва първо за симптоми на туберкулоза преди употребата на Trudexa. Това включва обстойна анамнеза, рентгенова снимка на гръдния кош и туберкулинов тест. Провеждането на тези изследвания трябва да се отбележи във Вашата сигнална карта на пациента. Много е важно да съобщите на Вашия лекар, ако някога сте имали

туберкулоза или сте били в тесен контакт с някой болен от туберкулоза. Ако по време на лечението се появят симптоми на туберкулоза (постоянна кашлица, загуба на тегло, отпуснатост, лека температура) или някаква друга инфекция, незабавно информирайте Вашия лекар.

- Информирайте Вашия лекар, ако в миналото сте боледували от повтарящи се инфекции или сте били в състояния, повишаващи риска от инфекция.
- Ако сте носител на вируса на хепатит В (HBV), ако имате активна HBV инфекция или считате, че сте изложени на риск от заразяване с HBV, посъветвайте се с Вашия лекар. Trudexa може да причини реактивиране на HBV при хора, носители на този вирус. В някои редки случаи, особено ако приемате други лекарствени продукти, потискащи имунната система, реактивирането на HBV може да бъде животозастрашаващо.
- Ако Ви предстоят операция или дентални процедури моля, информирайте Вашия лекар, че приемате Trudexa.
- Ако имате мултиплена склероза Вашият лекар ще прецени дали да Ви назначи Trudexa.
- Някои ваксини не трябва да се дават по време на употребата на Trudexa. Моля, обсъдете с Вашия лекар преди употребата на ваксини.
- Ако имате лека сърдечна недостатъчност и се лекувате с Trudexa, статусът на Вашата сърдечна недостатъчност трябва да се проследява отблизо от Вашия лекар. Важно е да кажете на Вашия лекар, ако сте имал или имате сериозно сърдечно заболяване. Ако развиете нови или влошаващи се симптоми на сърдечна недостатъчност (напр. задъхване или отоци по краката Ви), трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар.
- При някои пациенти, тялото им няма да успява да произвежда достатъчно кръвни клетки, които да помагат на тялото им да се бори с инфекции или да им помага да спрат да кървят. Ако развиете треска, която не изчезва, натъртване или много лесно кървене или изглеждате много бледи, веднага се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да спре лечението.
- Налични са много редки случаи на определени видове рак при някои пациенти, приемащи Trudexa или други TNF-блокери. Хората с по-сериозен ревматоиден артрит, които са с по-голяма давност на заболяването, могат да са с по-висок риск от средния да получат вид рак, който засяга лимфната система, наричан лимфом. Ако приемате Trudexa Вашият риск може да се повиши. Освен това са наблюдавани много редки случаи на немеланомни форми на кожен рак при пациенти, приемали Trudexa.
- При пациенти с един особен вид заболяване на белите дробове, хронична обструктивна белодробна болест, лекувани с друг блокатор на TNF, са наблюдавани други видове рак, освен лимфоми. Ако страдате от ХОББ или сте заклет пушач, трябва непременно да обсъдите с Вашия лекар уместността на терапия с TNF блокатор във вашия случай.

#### **Употреба на други медикаменти**

Trudexa може да се приема заедно с метотрексат или други антиревматични средства, повлияващи хода на заболяването (сулфасалазин, хидроксихлорокин, лефлуномид и инжекционни златни препарати), стероиди или болкоуспокояващи средства, включително нестероидни противовъзпалителни средства.

Информирайте своевременно вашия лекар или фармацевт, ако приемате в момента или сте приемали наскоро други лекарства, в това число и без лекарско предписание.



Trudexa не трябва да се приема едновременно с препарати, чиято активна съставка е anakinra. Ако имате въпроси, обърнете се към вашия лекар.

### **Употреба на Trudexa с храни и течности**

Тъй като препаратът Trudexa се въвежда в организма подкожно, храните и течностите не би следвало да повлияят действието му.

### **Бременност и кърмене**

Ефектите на адалимумаб при бременни жени не са известни. Ето защо не се препоръчва употребата на Trudexa при бременни жени. Препоръчваме Ви по време на употреба на Trudexa да избягвате евентуална бременност. Трябва да използвате подходящи противозачатъчни за поне 5 месеца след последното приложение на Trudexa.

Няма данни Trudexa да преминава в майчината кърма.

Ако сте кърмеща майка, Вие трябва да прекъснете кърменето по време на лечението с Trudexa и в продължение на поне 5 месеца след последното приложение на Trudexa.

### **Шофиране и работа с машини**

Trudexa не повлиява възможността за шофиране и работа с машини.

### **Важна информация за някои от съставките на Trudexa**

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.нар. есенциален “свободен натрий”.

## **3. КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ TRUDEXA**

Винаги използвайте Trudexa по предписанията на Вашия лекар. Ако не сте сигурни се допитайте до Вашия лекар или аптекар.

Trudexa се инжектира под кожата (подкожно приложение). Обичайната доза при възрастни с ревматоиден артрит, псориатичен артрит и анкилозиращ спондилит е 40 mg адалимумаб, прилаган в еднократна доза, през седмица. Обичайният дозов режим за болестта на Crohn е 80mg през първата седмица от лечението, последвана от 40 mg през седмица, започвайки от втората седмица. В случаите, където се изисква по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише начална доза от 160 mg през първата седмица ( 4 инжекции в един ден или 2 инжекции дневно в два последователни дни ), 80 mg ( две инжекции ) на втората седмица и след това 40 mg ( една инжекция ) през една седмица. В зависимост от резултата Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица. Вие трябва да продължите да си инжектирате Trudexa толкова продължително, колкото Ви е казал лекарят.

При ревматоиден артрит, метотрексатът се продължава, докато използвате Trudexa. Ако Вашият лекар определи, че метотрексатът не е подходящ, Trudexa може да се дава самостоятелно.

Ако имате ревматоиден артрит и не получавате метотрексат с лечението си с Trudexa, Вашият лекар може да реши да дава 40 mg адалимумаб всяка седмица.

### **Указание за приготвяне и прилагане на инжекцията Trudexa:**

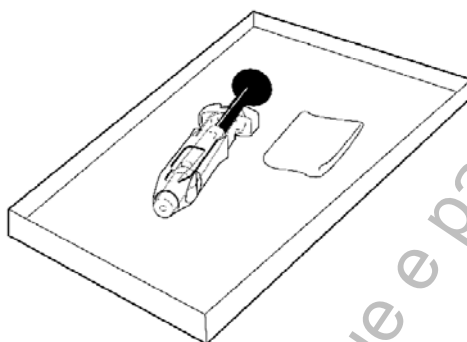
Следващите указания ще Ви посочат как трябва да инжектирате Trudexa. Моля, прочетете внимателно указанията и ги следвайте стъпка по стъпка. Вашият лекар или негов колега ще Ви разяснят техниката на самоинжектиране. Не се опитвайте сами да се инжектирате преди да сте

се уверили, че сте разбрали как да пригответе и приложите инжекцията. След подходящо обучение инжекцията може да се направи самостоятелно или от друг човек, например член на семейството или приятел.

Инжекционният разтвор не трябва да се смесва в същата спринцовка или флакон с друг лекарствен продукт.

### 1) Приготвяне

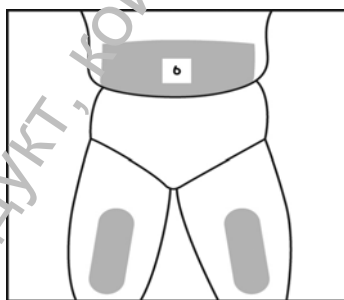
- Измийте си ръцете.
- Поставете следните предмети върху чиста повърхност:
  - о една предварително напълнена спринцовка Trudexa
  - о един тампон с алкохол



- Проверете срока на годност върху спринцовката. Не употребявайте продукта след изтичане на обозначените месец и година.

### 2) Избор и подготовка на мястото за инжектиране

- Изберете място на бедрото или корема



- Всяка следваща инжекция трябва да се постави най-малко на 3 cm от последното място на инжектиране.
  - о Не инжектирайте на места, където кожата е зачервена, посиняла или твърда. Това може да означава, че мястото е инфектирано.
  - о Избършете мястото на инжектиране с приложения алкохолен тампон,
  - о посредством въртеливо движение.
  - о Не докосвайте повече мястото преди инжектиране.

### 3) Инжектиране на Trudexa

- НЕ разклащайте спринцовката.

- Отстранете капачката на спринцовката като внимавате да не докосвате иглата или да я опирате в други повърхности.
- Хванете с едната ръка част от почистената кожа и здраво я задръжте.



- С другата ръка ориентирайте спринцовката под ъгъл 45° спрямо кожата, с градуираната страна нагоре.
- С бързо и кратко движение забодете иглата до основата ѝ в кожата.
- Отпуснете с първата ръка захванатата кожна гънка.
- Натиснете буталото, за да инжектирате разтвора- може да изминат от 2 до 5 секунди докато спринцовката се изпразни.
- Когато спринцовката се изпразни я изтеглете под същия ъгъл навън.
- Докато държите спринцовката с една ръка, с другата плъзнете външния предпазител върху иглата докато застане на мястото си.
- Притиснете с палец или парче марля около 10 секунди мястото на убождане. Може да потече малко кръв. Не разтривайте мястото на инжектиране. По желание можете да поставите лепенка.

#### 4) Изхвърляне на отпадъците

- Спринцовката Trudexa не трябва да се използва **НИКОГА** повече. **НИКОГА** не поставяйте отново капачката върху иглата.
- След инжектирането на Trudexa, изхвърлете незабавно използваната спринцовка в специален контейнер за отпадъци според указанията на Вашия лекар, медицинска сестра или аптекар.
- Съхранявайте този контейнер на място, недостъпно за деца.

#### Ако сте инжектирали повече Trudexa от необходимо:

Ако по невнимание сте инжектирали Trudexa по-често, отколкото Ви е предписано, трябва да уведомите Вашия лекар. Винаги носете със себе си опаковката на лекарствения продукт дори да е празна.

#### Ако сте пропуснали инжектирането на Trudexa:

Ако веднъж сте пропуснали една инжекция, трябва да поставите следващата доза тогава, когато забележите. Инжектирайте по-следващата доза на определения за това ден, както бихте направили в случай, че не сте пропуснали първата инжекция.

Ако имате допълнителни въпроси за употребата на този лекарствен продукт, попитайте Вашия лекар или аптекар.

#### 4 ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарствени продукти, Trudexa може да има нежелани реакции, въпреки че не всеки може да ги получи. Повечето нежелани реакции са леки до умерени. Въпреки това, някои

от нежеланите реакции могат да бъдат сериозни и да изискват лечение. Някои реакции могат да се проявят до 5 месеца след последното приложение.

Уведомете Вашия лекар незабавно, ако установите следното:

- Тежък обрив, уртикария или други симптоми на алергична реакция
- Отоци по лицето, ръцете, краката
- Затруднено дишане и гълтане
- Задух при усилие или при лягане или отоци по краката
- Признаци и симптоми подозрителни за кръвни нарушения като персистираща температура, контузии, кръвене, бледост..

Уведомете Вашия лекар колкото се може по-скоро, ако установите следното:

- Признаци на инфекция като температура, неразположение, рани или проблеми със зъбите, парене при уриниране
- Чувство на слабост или умора
- Кашлица
- Мравучкане
- Глухота
- Двойно виждане
- Слабост в ръцете или краката

Описаните по-горе симптоми могат да бъдат признаци на допълнителните нежелани ефекти, които са наблюдавани с Trudexa:

Много чести ( $\geq 1/10$  пациенти):

- реакции на мястото на приложение (включително болка, оток, зачервяване или сърбеж)

Чести ( $> 1/100$  и  $< 1/10$  пациенти):

- инфекции на долните дихателни пътища (като бронхит, пневмония),
- инфекции на горните дихателни пътища (включително простуда, хрема и инфекции на синусите)
- инфекции на пикочните пътища, изпричване, херпес зостер,;
- замаяване, включително световъртеж, главоболие;
- кашлица, възпалено гърло,
- гадене, диария, коремна болка, язви в устата,
- повишени чернодробни ензими;
- обрив, сърбеж, косяпад;
- умора,

Нечести ( $> 1/1\,000$  и  $\leq 1/100$  пациенти):

- сериозни инфекции (например сепсис [отравяне на кръвта]), ставни инфекции; гъбични инфекции
- кожни брадавици;
- анемия, нисък брой на белите кръвни клетки;
- алергични реакции;
- повишени стойности на липидите, нарушения в апетита
- тревожност, депресия, сънливост и трудности при заспиване;
- нервни нарушения (например мултипла склероза и възпаление на очния нерв), нарушения на вкуса;
- зрителни нарушения,
- дискомфорт в ушите
- усещане за ускорен сърдечен ритъм; високо кръвно налягане
- астма, задух;
- коремни оплаквания (например повръщане, диспепсия, запек),;кървене от правото черво

- кожни нарушения (например псориазис, екзема или инфекции); сърбящ обрив, бавно заздравяване на рани
- мускулна слабост
- уринарни нарушения (например кръв в урината, повишена честота на уриниране);
- повишено менструално кървене;
- грипоподобни симптоми, болка в гръдния кош, отичане на краката, .

Редки (< 1/1000 )

- глаукома
- рак на кожата
- нарушения във функцията на щитовидната жлеза
- протеин в урината

Други нежелани реакции, които могат да се наблюдават при пациенти, получаващи Trudexa: туберкулоза и други опортюнистични инфекции (инфекции, които се появяват когато е намалена резистентността към инфекции); белодробно заболяване.

Ако някоя от нежеланите реакции се задълбочи или ако забележите нежелани реакции, които не са описани в тази листовка, моля съобщете на Вашия лекар или фармацевт.

## 5. КАК СЕ СЪХРАНЯВА TRUDEXA

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

Не използвайте Trudexa в предварително напълнена спринцовка след изтичане на обозначения с “Годен до:” срок на годност, отбелязан върху етикета/блистера/кутията. Срокът на годност се отнася до последния ден на посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Готовата спринцовка да се съхранява в картонената кутия. Да не се замразява.

## 6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Trudexa 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата се предлага като стерилен разтвор на 40 mg адалимумаб, разтворен в 0,8 ml разтворител.

### Какво съдържа Trudexa

Активното вещество е адалимумаб.

Другите съставки са манитол, лимонена лиселина, натриев цитрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид, полисорбат 80, натриев хидроксид и вода за инжекции.

### Как изглежда предварително напълнената спринцовка Trudexa и съдържанието на опаковката

Предварително напълнената спринцовка Trudexa е стъклена спринцовка, съдържаща разтвор на адалимумаб. Всяка опаковка съдържа 1 предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата за болнична употреба или употреба от здравно лице, с 1 тампон с алкохол.

Не всички видови опаковки може да са пуснати в продажба.

Trudexa също се предлага и като флакон или предварително напълнена писалка.

## **Притежател на разрешението за употреба**

Abbott Laboratories Ltd  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Обединено Кралство

## **Производител**

Abbott Biotechnology Deutschland GmbH  
Max-Planck-Ring 2  
D-65205 Wiesbaden  
Германия

За всяка допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля обръщайте се към местното представителство на притежателя на разрешението за употреба.

### **België/Belgique/Belgien**

Abbott SA  
Parc Scientifique  
Rue du Bosquet, 2  
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve  
Tél/Tel: + 32 10 475311

### **Luxembourg/Luxemburg**

Abbott SA  
Parc Scientifique  
Rue du Bosquet, 2  
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 10 475311

### **България**

Т.П. Абот Лабораторис С.А.  
ул. Оборище 45  
София 1504  
Тел.: +359 2 846 8429

### **Magyarország**

Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.  
Leve u. 1/a-c.  
H-1139 Budapest  
Tel.: + 36 1 465 2100

### **Česká republika**

Abbott Laboratories s. r. o.  
Hadovka Office Park  
Evropská 2590/33d  
CZ-160 00 Praha 6  
Tel: + 420 267 292 111

### **Malta**

V.J.Salomone Pharma Limited  
79, Simpson Street,  
Marsa HMR 14,  
Malta.  
Tel: + 356 22983201

### **Danmark**

Abbott Laboratories A/S  
Smakkedalen 6  
DK-2820 Gentofte  
Tlf: + 45 39 77-00-00

### **Nederland**

Abbott BV  
Siriusdreef 51  
NL-2132 WT Hoofddorp  
Tel: + 31 (0) 23 5544400

### **Deutschland**

Abbott GmbH & Co. KG  
Max-Planck-Ring 2  
D-65205 Wiesbaden  
Tel: + 49 (0) 6122 58-0

### **Norge**

Abbott Norge AS  
PO Box 1, N-1330 Fornebu  
Martin Linges vei 25, N-1367 Snarøya  
Tlf: + 47 81 55 99 20

### **Eesti**

Abbott Laboratories Baltics  
Vienības 87h  
LV-1004 Rīga  
Läti  
Tel: + 371 7605580

### **Österreich**

Abbott Ges.m.b.H.  
Perfektastrasse 84A  
A-1230 Wien  
Tel: + 43 1 891-22

**Ελλάδα**

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ) Α.Β.Ε.Ε.  
Λεωφόρος Βουλιαγμένης 512  
GR 174 56 Άλιμος, Αθήνα  
Τηλ: + 30 21 0 9985-222

**España**

Abbott Laboratories, S.A.  
Avenida de Burgos, 91  
E-28050 Madrid  
Tel: + 34 9 1 337-5200

**France**

Abbott France  
10, rue d'Arcueil  
BP 90233  
F-94528 Rungis Cedex  
Tél: + 33 (0) 1 45 60 25 00

**Ireland**

Abbott Laboratories, Ireland, Ltd  
4051 Kingswood Drive  
Citywest Business Campus  
IRL – Dublin 24,  
Tel: + 353 (0) 1 469-1500

**Ísland**

Vistor hf.  
Hörgatún 2  
IS-210 Garðabær  
Tel: + 354 535 7000

**Italia**

Abbott SpA  
I-04010 Campoverde di Aprilia  
(Latina)  
Tel: + 39 06 928921

**Κύπρος**

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd  
Θεοτόκη 4B  
1055 Λευκωσία  
Τηλ.: + 357 22 34 74 40

**Latvija**

Abbott Laboratories Baltics  
Vienibas 87h  
LV-1004 Rīga  
Tel: + 371 7605580

**Lietuva**

Abbott Laboratories Baltics  
Vienibas 87h

**Polska**

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.  
ul. Domaniewska 41  
PL-02-672 Warszawa  
Tel.: + 48 22 606-10-50

**Portugal**

Abbott Laboratórios, Lda.  
Estrada de Alfragide, nº 67  
Alfrapark, Edifício D,  
P-2610-008 Amadora  
Tel: + 351 (0) 21 472 7100

**România**

Abbott Laboratories S.A.  
Bucharest Business Park  
Șos. București-Ploiești 1A  
Corp B, etaj 3, sector 1  
013681 București  
Tel: +40 21 529 39 00

**Slovenija**

Abbott Laboratories d.o.o.  
Dunajska 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: + 386 (1) 43 22 322

**Slovenská republika**

Abbott Laboratories Slovakia s.r.o.  
Trnavská cesta 70  
SK-821 02 Bratislava 2  
Tel: + 421 (0) 2 4445 4176

**Suomi/Finland**

Abbott OY  
Pihatörmä 1A/Gårdsbrinken 1B  
FIN-02240 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4120

**Sverige**

Abbott Scandinavia AB  
Box 509/Gårdsvägen 8  
S-169 29 Solna/S-169 70 Solna  
Tel: + 46 (0) 8 5465 67 00

**United Kingdom**

Abbott Laboratories Ltd  
Abbott House  
Unit 2, Valwall Road Valwall Business Park  
Maidenhead  
Berkshire SL6 4XE - UK  
Tel: + 44 (0) 1628 773355

LV-1004 Rīga  
Latvia  
Tel: + 371 7605580

**Дата на последно одобрение на листовката**

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба



## ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

**Trudexa** предварително напълнена писалка, 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка  
Адалимуаб (Adalimumab)

**Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да прилагате това лекарство.**

- Запазете листовката. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде също сигнална карта на пациента, която съдържа важна информация за безопасност, която трябва да знаете преди да Ви се приложи Trudexa и по време на лечението с Trudexa. Пазете сигналната карта на пациента заедно с листовката за пациента.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, моля попитайте Вашия лекар или аптекар.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите както Вашите.
- Ако някоя от нежеланите реакции се задълбочи или ако забележите нежелани реакции, които не са описани в тази листовка, моля съобщете на Вашия лекар или фармацевт.

### **В тази листовка:**

1. Какво е Trudexa и за какво се използва
2. Преди да използвате Trudexa
3. Как да използвате Trudexa
4. Възможни нежелани реакции
5. Как се съхранява Trudexa
6. Допълнителна информация

### **1. КАКВО Е TRUDEXA И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА**

Trudexa е предназначена за лечение на ревматоиден артрит, псориаатичен артрит и анкилозиращ спондилит. Това е лекарствен продукт, който намалява възпалителния процес при тези заболявания. Активното вещество, адалимумаб, е човешко моноклонално антитяло, произведено от клетъчни култури. Моноклоналните антитела са протеини, които разпознават определени други специфични протеини и се свързват с тях. Адалимуаб се свързва със специфичен протеин (туморен некротичен фактор или TNF $\alpha$ ), който е наличен във високи нива при възпалителни заболявания като ревматоиден артрит, псориаатичен артрит и анкилозиращ спондилит.

#### **Ревматоиден артрит**

Ревматоидният артрит е възпалително заболяване на ставите. Ако имате умерен до тежък активен ревматоиден артрит по всяка вероятност първоначално са Ви предписани други, модифициращи заболяването лекарствени продукти, като например метотрексат. Ако не се повлиявате достатъчно добре от тези лекарства, Ви се назначава Trudexa за лечение на ревматоидния артрит.

Trudexa се използва и за лечение на тежка форма на активен и напреднал ревматоиден артрит без предварително лечение с метотрексат.

Trudexa показва, че забавя структурните увреждания на хрущяла и костта на Вашите стави, причинени от заболяването, и че подобрява физическата функция.

Обикновено, Trudexa се употребява с метотрексат. Ако Вашият лекар реши, че метотрексатът не е подходящ, Trudexa може да се дава самостоятелно.

## Псориатичен артрит

Псориатичният артрит е възпалително заболяване на ставите свързано с псориазис.

## Анкилозиращ спондилит

Анкилозиращият спондилит е възпалително заболяване на гръбначния стълб. Ако имате анкилозиращ спондилит първо ще Ви се назначат други лекарствени продукти. Ако отговорът към лечението с тези продукти не е достатъчно добър, Ви се назначава Trudexa, за намаляване на признаците и симптомите на Вашето заболяване.

## Болест на Crohn

Болестта на Crohn е възпалително заболяване на храносмилателната система. Ако страдате от болестта на Crohn, Вие ще бъдете лекувани първоначално с други медикаменти. Ако ефектът от тези медикаменти не е достатъчно добър, може да Ви бъде назначена Trudexa за облекчаване на признаците и симптомите на Вашето заболяване.

## **2. ПРЕДИ ДА ИЗПОЛЗВАТЕ TRUDEXA**

**Trudexa не трябва да се употребява:**

- Ако сте алергични (свърхчувствителни) към адалимумаб или към някоя от другите съставки на Trudexa.
- Ако имате тежка инфекция, включително активна туберкулоза (виж “Обърнете специално внимание при употребата на Trudexa”). Важно е да кажете на лекаря си, ако имате симптоми на инфекция, напр. треска, рани, чувство за умора, зъбни проблеми.
- Ако имате умерена до тежка сърдечна недостатъчност. Важно е да кажете на Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно сърдечно заболяване (виж “Обърнете специално внимание при употребата на Trudexa”).

**Обърнете специално внимание при употребата на Trudexa:**

- Ако имате алергична реакция, като стягане в гърдите, хриптене, замайване, оток или обрив, не си инжектирайте повече Trudexa и незабавно се свържете с лекаря си.
- Капачката на иглата на спринцовката съдържа естествена гума (латекс). Това може да доведе до тежки алергични реакции при пациенти с чувствителност към латекс. Пациентите с известна чувствителност към латекс трябва да бъдат съветвани да избягват да пипат вътрешността на защитната капачка.
- Ако имате инфекция, включително продължителна или ограничена инфекция (като например язва на подбедрицата), се консултирайте с Вашия лекар преди употребата на Trudexa. Ако не сте сигурни, посетете Вашия лекар.
- По време на лечението с Trudexa можете да се разболеете по-лесно от инфекции, включително сериозни инфекции, туберкулоза, опортюнистични инфекции и сепсис, които може в редки случаи да бъдат животозастрашаващи. Важно е да информирате Вашия лекар при появата на симптоми като температура, рани, отпадналост или проблеми със зъбите.
- Тъй като има съобщения за туберкулоза при пациенти на лечение с Trudexa, Вашият лекар ще Ви изследва първо за симптоми на туберкулоза преди употребата на Trudexa. Това включва обстойна анамнеза, рентгенова снимка на гръдния кош и туберкулинов

тест. Провеждането на тези изследвания трябва да се отбележи във Вашата сигнална карта на пациента. Много е важно да съобщите на Вашия лекар, ако някога сте имали туберкулоза или сте били в тесен контакт с някой болен от туберкулоза. Ако по време на лечението се появят симптоми на туберкулоза (постоянна кашлица, загуба на тегло, отпуснатост, лека температура) или някаква друга инфекция, незабавно информирайте Вашия лекар.

- Информирайте Вашия лекар, ако в миналото сте боледували от повтарящи се инфекции или сте били в състояния, повишаващи риска от инфекция.
- Ако сте носител на вируса на хепатит В (HBV), ако имате активна HBV инфекция или считате, че сте изложени на риск от заразяване с HBV, посъветвайте се с Вашия лекар. Trudexa може да причини реактивиране на HBV при хора, носители на този вирус. В някои редки случаи, особено ако приемате други лекарствени продукти, потискащи имунната система, реактивирането на HBV може да бъде животозастрашаващо.
- Ако Ви предстоят операция или дентални процедури моля, информирайте Вашия лекар, че приемате Trudexa.
- Ако имате мултиплена склероза Вашият лекар ще прецени дали да Ви назначи Trudexa.
- Някои ваксини не трябва да се дават по време на употребата на Trudexa. Моля, обсъдете с Вашия лекар преди употребата на ваксини.
- Ако имате лека сърдечна недостатъчност и се лекувате с Trudexa, статусът на Вашата сърдечна недостатъчност трябва да се проследява отблизо от Вашия лекар. Важно е да кажете на Вашия лекар, ако сте имал или имате сериозно сърдечно заболяване. Ако развиете нови или влошаващи се симптоми на сърдечна недостатъчност (напр. задъхване или отоци по краката Ви), трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар.
- При някои пациенти, тялото им няма да успява да произвежда достатъчно кръвни клетки, които да помагат на тялото им да се бори с инфекции или да им помага да спрат да кървят. Ако развиете треска, която не изчезва, натъртване или много лесно кървене или изглеждате много бледи, веднага се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да спре лечението.
- Налични са много редки случаи на определени видове рак при някои пациенти, приемащи Trudexa или други TNF-блокери. Хората с по-сериозен ревматоиден артрит, които са с по-голяма давност на заболяването, могат да са с по-висок риск от средния да получат вид рак, който засяга лимфната система, наричан лимфом. Ако приемате Trudexa Вашият риск може да се повиши. Освен това са наблюдавани много редки случаи на немеланомни форми на кожен рак при пациенти, приемали Trudexa.
- При пациенти с един особен вид заболяване на белите дробове, хронична обструктивна белодробна болест, лекувани с друг блокатор на TNF, са наблюдавани други видове рак, освен лимфоми. Ако страдате от ХОББ или сте заклет пушач, трябва непременно да обсъдите с вашия лекар уместността на терапия с TNF блокатор във вашия случай.

### Употреба на други медикаменти

Trudexa може да се приема заедно с метотрексат или други антиревматични средства, повлияващи хода на заболяването (сулфасалазин, хидроксихлорокин, лефлуномид и инжекционни златни препарати), стероиди или болкоуспокояващи средства, включително нестероидни противовъзпалителни средства.

Информирайте своевременно вашия лекар или фармацевт, ако приемате в момента или сте приемали наскоро други лекарства, в това число и без лекарско предписание.

Trudexa не трябва да се приема едновременно с препарати, чиято активна съставка е anakinra. Ако имате въпроси, обърнете се към вашия лекар.

#### **Употреба на Trudexa с храни и течности**

Тъй като препаратът Trudexa се въвежда в организма подкожно, храните и течностите не би следвало да повлияят действието му.

#### **Бременност и кърмене**

Ефектите на адалимумаб при бременни жени не са известни. Ето защо не се препоръчва употребата на Trudexa при бременни жени. Препоръчваме Ви по време на употреба на Trudexa да избягвате евентуална бременност. Трябва да използвате подходящи противозачатъчни за поне 5 месеца след последното приложение на Trudexa.

Няма данни Trudexa да преминава в майчината кърма.

Ако сте кърмеща майка, Вие трябва да прекъснете кърменето по време на лечението с Trudexa и в продължение на поне 5 месеца след последното приложение на Trudexa.

#### **Шофиране и работа с машини**

Trudexa не повлиява възможността за шофиране и работа с машини.

#### **Важна информация за някои от съставките на Trudexa**

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.нар. есенциален “свободен натрий”.

### **3. КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ TRUDEXA ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА**

Винаги използвайте Trudexa по предписанията на Вашия лекар. Ако не сте сигурни се допитайте до Вашия лекар или аптекар.

Trudexa се инжектира под кожата (подкожно приложение). Обичайната доза при възрастни с ревматоиден артрит, псориатичен артрит и анкилозиращ спондилит е 40 mg адалимумаб, прилаган в еднократна доза, през седмица. Обичайният дозов режим за болестта на Crohn е 80mg през първата седмица от лечението, последвана от 40 mg през седмица, започвайки от втората седмица. В случаите, където се изисква по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише начална доза от 160 mg през първата седмица ( 4 инжекции в един ден или 2 инжекции дневно в два последователни дни ), 80 mg ( две инжекции ) на втората седмица и след това 40 mg ( една инжекция ) през една седмица. В зависимост от резултата Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица. Вие трябва да продължите да си инжектирате Trudexa толкова продължително, колкото Ви е казал лекарят.

При ревматоиден артрит, метотрексатът се продължава, докато използвате Trudexa. Ако Вашият лекар определи, че метотрексатът не е подходящ, Trudexa може да се дава самостоятелно.

Ако имате ревматоиден артрит и не получавате метотрексат с лечението си с Trudexa, Вашият лекар може да реши да дава 40 mg адалимумаб всяка седмица.

#### **Самоинжектиране на Trudexa**

Следващите указания ще Ви посочат как трябва да си инжектирате Trudexa. Моля, прочетете внимателно указанията и ги следвайте стъпка по стъпка. Вашият лекар или негов колега ще Ви

разяснят техниката на самоинжектиране. Не се опитвайте сами да се инжектирате преди да сте се уверили, че сте разбрали как да приготвите и приложите инжекцията. След подходящо обучение инжекцията може да се направи самостоятелно или от друг човек, например член на семейството или приятел.

### Какво трябва да направя преди да си инжектирам Trudexa?

1. Измийте си добре ръцете.
2. Извадете една доза предварително напълнена писалка Trudexa от хладилника
3. Не разклащайте или изпускате предварително напълнената писалка Trudexa.
4. Поставете следните неща върху чиста повърхност.
  - o Една предварително напълнена писалка Trudexa
  - o Един тампон с алкохол

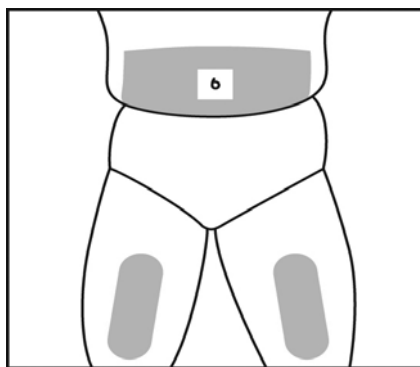


5. Проверете срока на годност върху етикета на предварително напълнената писалка (Годен до:). Не употребявайте продукта, ако датата е преминала посочения месец и година.
6. Хванете предварително напълнената писалка със сивата капачка нагоре (обозначена с "1"). Проверете външния вид на разтвора Trudexa през прозорчето на предварително напълнената писалка. Трябва да е прозрачен и безцветен. Не трябва да го използвате, ако забележите помътняване или съветяване, или съдържание на парцалчета или частички. Не използвайте предварително напълнена писалка, ако е била замразявана или излагана на директна слънчева светлина.



### Къде да си поставя инжекцията?

1. Изберете място на горната част на бедрото или корема (с изключение на местата около пъпа).



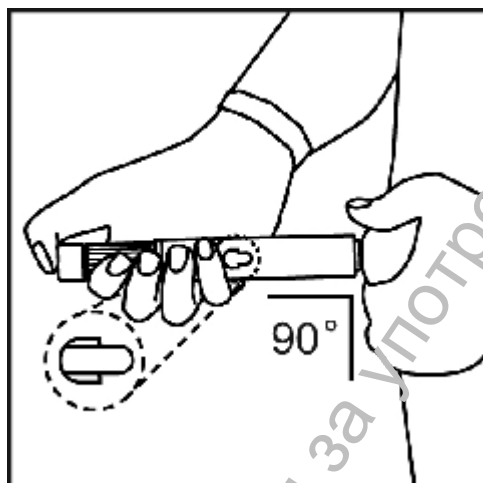
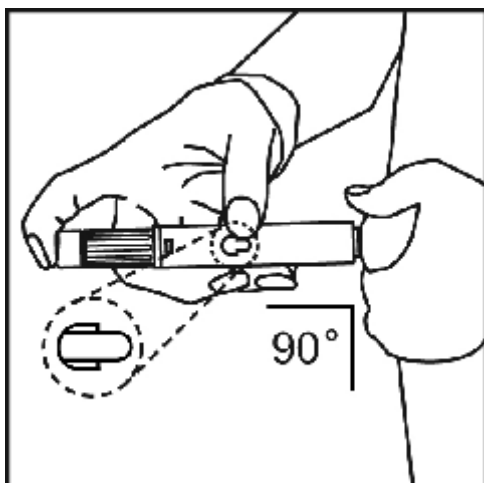
2. Сменяйте мястото на инжектиране всеки път, за да не се възпалява. Всяка следваща инжекция трябва да се поставя най-малко на 3 см от последното място на инжектиране.
3. Не инжектирайте на място, където кожата е зачервена, посиняла или твърда..

### Как да си поставя инжекцията?

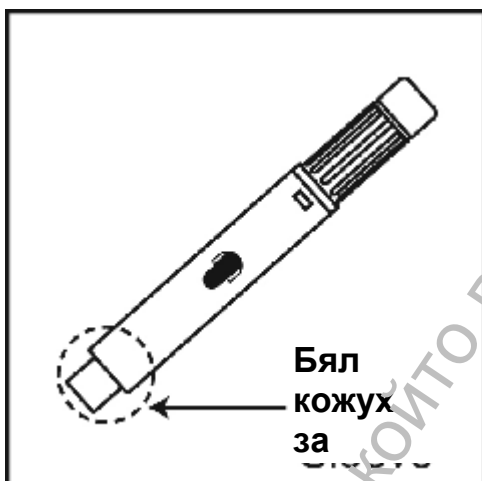
1. Почистете с въртеливи движения кожата си с помощна на алкохолния тампон. Не докосвайте повторно мястото преди инжектиране.
2. Хванете с една ръка предварително напълнената писалка със сивата капачка (1), сочеща надолу. С другата ръка, изтеглете сивата капачка (1) и я отстранете. Проверете дали малкият сив предпазител на иглата е свален заедно с капачката. Сега белият кожух на иглата става видим. Не се опитвайте да докоснете подаващият се връх на иглата. **НЕ ПОСТАВЯЙТЕ ОБРАТНО ПРЕДПАЗИТЕЛЯ НА ИГЛАТА**, тъй като може да повредите иглата.
3. Издърпайте предпазната виолетова капачка (обозначена с “2”), за да откриете виолетовия бутон за активиране в горната част. Предварително напълнената писалка сега е готова за употреба. Не натискайте виолетовия бутон за активиране преди правилно позициониране, тъй като това ще предизвика освобождаване на лекарството. **НЕ ПОСТАВЯЙТЕ ОБРАТНО КАПАЧКАТА**, тъй като това може да освободи нужното количество.

### Поставяне на инжекцията

1. Със свободната си ръка хванете достатъчна част от почистената кожа от мястото за инжектиране и я задръжте здраво (виж по-долу).
2. Ориентирайте белия край на предварително напълнената писалка под прав ъгъл (90 градуса) спрямо кожата, така че да виждате прозореца.
3. Държейки резервоара на предварително напълнената писалка, натиснете бавно към мястото за инжектиране (задръжайки без да мърдате).
4. Когато сте готови да поставите инжекцията, натиснете с показалеца или палеца виолетовия бутон в горния край (виж по-долу). След това ще чуете “щрак” при освобождаване на иглата и леко убождане при навлизането на иглата.
5. Продължавайте да притискате и задръжте предварително напълнената писалка с постоянен натиск към мястото на инжектиране за около 10 секунди, за да осигурите цялостна инжекция. Не местете предварително напълнената писалка по време на инжектирането.



6. Ще забележите движение на жълт индикатор в прозорчето по време на инжекцията. Инжекцията е поставена, когато жълтият индикатор престане да се движи.
7. Изтеглете предварително напълнената писалка вертикално от мястото на инжектиране. Белият ръкав на иглата ще слезе надолу върху иглата и ще се заключи над върха на иглата. Не докосвайте иглата. Белият ръкав на иглата е згладен, за да Ви предпази да не докосвате иглата.



8. Може да забележите петно от кръв на мястото на инжектиране. Може да притиснете мястото на инжектиране с парче памук или марля за около 10 секунди. Не разтривайте мястото на инжектиране. По желание можете да поставите лепенка.

#### Изхвърляне на отпадъците

- Не поставяйте обратно нито една от капачките на предварително напълнената писалка.
- Поставете незабавно използваната предварително напълнена писалка в специален контейнер според указанията на Вашия лекар, медицинска сестра или аптекар.
- Съхранявайте този контейнер на място недостъпно за деца.
- Никога не поставяйте използваните предварително напълнени писалки в кофата за домакински отпадъци.
- Използвайте всяка предварително напълнена писалка за едно инжектиране.

#### Ако сте инжектирали повече Trudexa от необходимо:

Ако по невнимание сте инжектирали Trudexa по-често, отколкото Ви е предписано, трябва да уведомите Вашия лекар. Винаги носете със себе си опаковката на предварително напълнената писалка, дори да е празна.

#### Ако сте пропуснали инжектирането на Trudexa:

Ако веднъж сте пропуснали една инжекция, трябва да поставите следващата доза тогава, когато забележите. Инжектирайте по-следващата доза на определения за това ден, както бихте направили в случай, че не сте пропуснали първата инжекция.

Ако имате допълнителни въпроси за употребата на този лекарствен продукт, попитайте Вашия лекар или аптекар.

#### 4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарствени продукти, Trudexa може да има нежелани реакции, въпреки че не всеки може да ги получи. Повечето нежелани реакции са леки до умерени. Въпреки това, някои от нежеланите реакции могат да бъдат сериозни и да изискват лечение. Някои реакции могат да се проявят до 5 месеца след последното приложение.

Уведомете Вашия лекар незабавно, ако установите следното:

- Тежък обрив, уртикария или други симптоми на алергична реакция
- Отоци по лицето, ръцете, краката
- Затруднено дишане и гълтане
- Задых при усилие или при лягане или отоци по краката
- Признаци и симптоми подозрителни за кръвни нарушения като персистираща температура, контузии, кръвене, бледост.

Уведомете Вашия лекар колкото се може по-скоро, ако установите следното:

- Признаци на инфекция като температура, неравноположение, рани или проблеми със зъбите, парене при уриниране
- Чувство на слабост или умора
- Кашлица
- Мравучкане
- Глухота
- Двойно виждане
- Слабост в ръцете или краката

Описаните по-горе симптоми могат да бъдат признаци на долуизредените нежелани ефекти, които са наблюдавани с Trudexa:

Много чести ( $\geq 1/10$  пациенти):

- реакции на мястото на приложение (включително болка, оток, зачервяване или сърбеж)

Чести ( $> 1/100$  и  $< 1/10$  пациенти):

- инфекции на долните дихателни пътища (като бронхит, пневмония),
- инфекции на горните дихателни пътища (включително простуда, хрема и инфекции на синусите
- инфекции на пикочните пътища, изприщване, херпес зостер,;
- замаяване, включително световъртеж, главоболие;
- възпаление на окото
- кашлица, възпалено гърло, гадене, диария, коремна болка, язви в устата,
- поглъщени чернодробни ензими;
- обрив, сърбеж, косопад;
- умора,

Нечести ( $> 1/1\,000$  и  $\leq 1/100$  пациенти):

- сериозни инфекции (например сепсис [отравяне на кръвта]), ставни инфекции; гъбични инфекции
- кожни брадавици;



- анемия, нисък брой на белите кръвни клетки;
  - алергични реакции;
  - тревожност, депресия, сънливост и трудности при заспиване;
  - нервни нарушения (например мултиплена склероза и възпаление на очния нерв), нарушения на вкуса;
  - зрителни нарушения,
  - дискомфорт в ушите
  - усещане за ускорен сърдечен ритъм; високо кръвно налягане
  - астма, задух;
  - коремни оплаквания (например повръщане, диспепсия, запек);, кървене от правото черво
  - кожни нарушения (например псориазис, екзема или инфекции); сърбящ обрив, бавно заздравяване на рани
  - мускулна слабост
- уринарни нарушения (например кръв в урината, повишена честота на уриниране);
- повишено менструално кървене;
  - грипopodobни симптоми, , болка в гръдния кош, отичане на краката, .

Редки (< 1/1000 )

- глаукома
- рак на кожата
- нарушения във функцията на щитовидната жлеза
- протеин в урината

Други нежелани реакции, които могат да се наблюдават при пациенти, получаващи Trudexa: туберкулоза и други опортюнистични инфекции (инфекции, които се появяват когато е намалена резистентността към инфекции); белодробно заболяване.

Ако някоя от нежеланите реакции се задълбочи или ако забележите нежелани реакции, които не са описани в тази листовка, моля съобщете на Вашия лекар или фармацевт.

## 5. КАК СЕ СЪХРАНЯВА TRUDEXA

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

Не използвайте Trudexa в предварително напълнена писалка след изтичане на обозначения с "Годен до:" срок на годност, отбелязан върху етикета/блистера/кутията. Срокът на годност се отнася до последния ден на посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Готовата писалка да се съхранява в картонената кутия. Да не се замразява.

## 6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Trudexa 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка се предлага като стерилен разтвор на 40 mg адалимумаб, разтворен в 0,8 ml разтворител.

### Какво съдържа Trudexa

Активното вещество е адалимумаб.

Другите съставки са манитол, лимонена лиселина, натриев цитрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, двунатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид, полисорбат 80, натриев хидроксид и вода за инжекции.

## **Как изглежда предварително напълнената писалка Trudexa и съдържанието на опаковката**

Предварително напълнената писалка Trudexa е сиво-виолетов писалка за еднократна употреба, съдържаща стъклена спринцовка. Има две запушалки – едната е сива и обозначена с “1”, а другата виолетова и обозначена с “2”. Има прозорче от всяка страна на писалката, през който може да видите разтвора на Trudexa в спринцовката.

Предварително напълнената писалка Trudexa се предлага в опаковки, съдържащи 1, 2, 4 или 6 предварително напълнени писалки.

Не всички видови опаковки може да са пуснати в продажба.

Trudexa също се предлага и като флакон или предварително напълнена спринцовка.

## **Притежател на разрешението за употреба**

Abbott Laboratories Ltd  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Обединено Кралство

## **Производител**

Abbott Biotechnology Deutschland GmbH  
Max-Planck-Ring 2  
D-65205 Wiesbaden  
Германия

За всяка допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля обръщайте се към местното представителство на притежателя на разрешението за употреба.

### **België/Belgique/Belgien**

Abbott SA  
Parc Scientifique  
Rue du Bosquet, 2  
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve  
Tél/Tel: + 32 10 475311

### **Luxembourg/Luxemburg**

Abbott SA  
Parc Scientifique  
Rue du Bosquet, 2  
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 10 475311

### **България**

Т.П. Абот Лабораторис С.А.  
ул. Оборище 45  
София 1504  
Тел.: +359 2 846 8429

### **Magyarország**

Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.  
Teve u. 1/a-c.  
H-1139 Budapest  
Tel.: + 36 1 465 2100

### **Česká republika**

Abbott Laboratories s. r. o.  
Hadovka Office Park  
Evropská 2590/33d  
CZ-160 09 Praha 6  
Tel: +420 267 292 111

### **Malta**

V.J.Salomone Pharma Limited  
79, Simpson Street,  
Marsa HMR 14,  
Malta.  
Tel: + 356 22983201

**Danmark**

Abbott Laboratories A/S  
Smakkedalen 6  
DK-2820 Gentofte  
Tlf: + 45 39 77-00-00

**Deutschland**

Abbott GmbH & Co. KG  
Max-Planck-Ring 2  
D-65205 Wiesbaden  
Tel: + 49 (0) 6122 58-0

**Eesti**

Abbott Laboratories Baltics  
Vienibas 87h  
LV-1004 Riia  
Läti  
Tel: + 371 7605580

**Ελλάδα**

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ)Α.Β.Ε.Ε.  
Λεωφόρος Βουλιαγμένης 512  
GR 174 56 Αλμπος, Αθήνα  
Τηλ: + 30 21 0 9985-222

**España**

Abbott Laboratories, S.A.  
Avenida de Burgos, 91  
E-28050 Madrid  
Tel: + 34 9 1 337-5200

**France**

Abbott France  
10, rue d'Arcueil  
BP 90233  
F-94528 Rungis Cedex  
Tél: + 33 (0) 1 45 60 25 00

**Ireland**

Abbott Laboratories, Ireland, Ltd  
4051 Kingswood Drive  
Citywest Business Campus  
IRL – Dublin 24,  
Tel: + 353 (0) 1 469-1500

**Ísland**

Vistor hf.  
Hörgatún 2  
IS-210 Garðabær  
Tel: + 354 535 7000

**Italia**

Abbott SpA  
I-04010 Campoverde di Aprilia  
(Latina)

**Nederland**

Abbott BV  
Siriusdreef 51  
NL-2132 WT Hoofddorp  
Tel: + 31 (0) 23 5544400

**Norge**

Abbott Norge AS  
PO Box 1, N-1330 Fornebu  
Martin Linges vei 25, N-1367 Snarøya  
Tlf: + 47 81 55 99 20

**Österreich**

Abbott Ges.m.b.H.  
Perfektastrasse 84A  
A-1230 Wien  
Tel: + 43 1 891-22

**Polska**

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.  
ul. Domaniewska 41  
PL-02-672 Warszawa  
Tel.: + 48 22 606-10-50

**Portugal**

Abbott Laboratórios, Lda.  
Estrada de Alfragide, nº 67  
Alfrapark, Edifício D,  
P-2610-008 Amadora  
Tel: + 351 (0) 21 472 7100

**România**

Abbott Laboratories S.A.  
Bucharest Business Park  
Șos. București-Ploiești 1A  
Corp B, etaj 3, sector 1  
013681 București  
Tel: +40 21 529 30 00

**Slovenija**

Abbott Laboratories d.o.o.  
Dunajska 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: + 386 (1) 43 22 322

**Slovenská republika**

Abbott Laboratories Slovakia s.r.o.  
Trnavská cesta 70  
SK-821 02 Bratislava 2  
Tel: + 421 (0) 2 4445 4176

**Suomi/Finland**

Abbott OY  
Pihatörmä 1A/Gårdsbrinken 1A  
FIN-02240 Espoo/Esbo

Tel: + 39 06 928921

**Κύπρος**

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd  
Θεοτόκη 4B  
1055 Λευκωσία  
Τηλ.: + 357 22 34 74 40

**Latvija**

Abbott Laboratories Baltics  
Vienibas 87h  
LV-1004 Rīga  
Tel: + 371 7605580

**Lietuva**

Abbott Laboratories Baltics  
Vienibas 87h  
LV-1004 Rīga  
Latvia  
Tel: + 371 7605580

Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4120

**Sverige**

Abbott Scandinavia AB  
Box 509/Gårdsvägen 8  
S-169 29 Solna/S-169 70 Solna  
Tel: + 46 (0) 8 5465 67 00

**United Kingdom**

Abbott Laboratories Ltd  
Abbott House  
Unit 2, Vanwall Road Vanwall Business Park  
Maidenhead  
Berkshire SL6 4XE - UK  
Tel: + 44 (0) 1628 773355

**Дата на последно одобрение на листовката**

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба