

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Trudexa 40 mg injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička na jedno použití o objemu 0,8 ml obsahuje 40 mg adalimumabu.

Adalimumabum je rekombinantní lidská monoklonální protilátka produkovaná ovariálními buňkami čínských křečků.

Úplný seznam pomocných látek – viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Revmatoidní artritida

Přípravek Trudexa v kombinaci s methotrexátem je indikován:

- k léčbě středně těžké až těžké aktivní revmatoidní artritidy u dospělých pacientů, jestliže odpověď na chorobu modifikující antirevmatické léky včetně methotrexátu není dostatečná.
- k léčbě těžké aktivní a progresivní revmatoidní artritidy u dospělých pacientů, kteří nebyli v minulosti léčeni methotrexátem.

Přípravek Trudexa je možné podávat v monoterapii při nesnášenlivosti methotrexátu nebo v případech, kdy pokračování v léčbě methotrexátem není vhodné.

RTG vyšetřováním bylo prokázáno, že přípravek Trudexa snižuje rychlost progresu poškození kloubů a že zlepšuje fyzické funkce, pokud je podáván v kombinaci s methotrexátem.

Psoriatická artritida

Přípravek Trudexa je indikován k léčbě aktivní a progresivní psoriatické artritidy u dospělých pacientů, u kterých odpověď na předchozí léčbu chorobu modifikujícím antirevmatickým přípravkem nebyla dostatečná.

Ankylozující spondylitida

Trudexa je indikována k léčbě dospělých pacientů s těžkou aktivní ankylozující spondylitidou, u kterých nebyla dostatečná odpověď na konvenční léčbu.

Crohnova choroba

Přípravek Trudexa je indikován k léčbě těžké aktivní Crohnovy choroby u pacientů, kteří i přes plnou a adekvátní léčbu kortikosteroidy a/nebo imunosupresivy na tuto léčbu neodpovídali, kteří ji netolerují nebo je u nich z léčebných příčin kontraindikována.

Při zahájení léčby by měl být přípravek Trudexa podáván v kombinaci s kortikosteroidy. Při nesnášenlivost kortikosteroidů nebo v případě, kdy léčba kortikosteroidy není vhodná, může být přípravek Trudexa podáván samostatně (viz bod 4.2).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Trudexa má být zahájena a sledována odborným lékařem se zkušenostmi v diagnostice a léčbě revmatoidní artritidy, psoriatické artritidy, ankylozující spondylitidy nebo Crohnovy choroby. Pacienti léčení přípravkem Trudexa musí být vybaveni speciální informační kartičkou.

Po řádném proškolení v podávání injekce si pacienti mohou přípravek Trudexa aplikovat sami, jestliže jejich lékař rozhodne, že je to vhodné, a je-li zajištěn podle potřeby lékařský dohled.

Po dobu léčby přípravkem Trudexa je třeba upravit dávky ostatních současně užívaných léčiv (např. kortikosteroidů a/nebo imunomodulačních léků).

Dospělí

Revmatoidní artritida

Doporučená dávka přípravku Trudexa u dospělých pacientů s revmatoidní artritidou je 40 mg adalimumabu podávaného jako jedna dávka subkutánně každý druhý týden. Během léčby přípravkem Trudexa je doporučeno pokračovat v léčbě methotrexátem.

Během léčby přípravkem Trudexa se může pokračovat v podávání glukokortikoidů, salicylátů, nesteroidních antiflogistik či analgetik. Pro kombinaci s chorobou modifikujícími antirevmatickými léky, s výjimkou methotrexátu, viz body 4.4 a 5.1.

Pokud u některých pacientů na monoterapii adalimumabem dojde ke snížení odpovědi na léčbu, může být u těchto pacientů prospěšné zvýšení dávky na 40 mg jednou týdně.

Psoriatická artritida a ankylozující spondylitida

Doporučená dávka přípravku Trudexa u pacientů s psoriatickou artritidou a ankylozující spondylitidou je 40 mg adalimumabu podávaného každé dva týdny v jedné dávce subkutánně.

Dostupné údaje nasvědčují tomu, že klinické odpovědi na léčbu je dosaženo u všech výše uvedených indikací obvykle během 12 týdnů léčby. U pacientů, u kterých nedošlo k odpovědi během této doby, je nutné pečlivě zvážit její pokračování.

Crohnova choroba

Doporučená úvodní dávka přípravku Trudexa u dospělých pacientů s těžkou Crohnovou chorobou je 80 mg v týdnu 0, dále pak 40 mg v týdnu 2. V případě nutnosti rychlejšího nástupu odpovědi na léčbu je možno užít dávkovací schéma se 160 mg v týdnu 0 (dávka může být užita jako 4 injekce v jednom dni nebo dvě injekce za den ve dvou následujících dnech) a 80 mg v týdnu 2, je však nutno si uvědomit vyšší riziko nežádoucích účinků, které při zahájení léčby hrozí.

Po zahájení léčby je doporučená dávka 40 mg každé dva týdny, podávané subkutánní injekcí. Také v případě, kdy pacient užívání přípravku Trudexa ukončil a příznaky a projevy nemoci se objeví znova, může být přípravek Trudexa opětovně nasazen. Zkušenost se znovunasazením léčby po více než 8 týdnech od předchozí dávky je omezená.

V průběhu udržovací léčby by měly být dávky kortikosteroidů postupně snižovány ve shodě se zavedenými postupy klinické praxe.

Někteří pacienti, u kterých dojde k poklesu odpovědi na léčbu, mohou profitovat ze zvýšení intenzity dávkování na 40 mg přípravku Trudexa každý týden.

Někteří pacienti, u nichž se odpověď na léčbu nerozvinula do týdne 4, mohou profitovat, pokud v udržovací léčbě pokračují až do týdne 12. U pacientů, u kterých se v průběhu tohoto období odpověď na léčbu nerozvine, musí být další pokračování v léčbě pečlivě zváženo.

Starší pacienti

Není zapotřebí žádná úprava dávky.

Děti a dospívající

Nejsou žádné zkušenosti s podáváním u dětí.

Pacienti s poruchou funkce ledvin a/nebo jater

Přípravek Trudexa nebyl studován u této populace pacientů. Proto nelze uvést žádná doporučení ohledně dávky léku.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.

Aktivní tuberkulóza nebo jiné závažné infekce, jako je sepse a oportunní infekce (viz bod 4.4).

Středně těžké až těžké srdeční selhání (NYHA třída III/IV) (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Infekce

Pacienti musí být pečlivě sledováni z hlediska výskytu infekcí včetně tuberkulózy, a to před léčbou, během léčby i po ukončení léčby přípravkem Trudexa. Vzhledem k tomu, že eliminace adalimumabu z organismu může trvat až pět měsíců, sledování musí trvat po celou tuto dobu.

Léčba přípravkem Trudexa nesmí být zahájena u pacientů s aktivní infekcí včetně chronické nebo lokalizované infekce do té doby, než jsou tyto infekce terapeuticky zvládnuty.

Pečlivě musí být sledováni ti pacienti, u nichž dojde během léčby přípravkem Trudexa k rozvoji nové infekce. Pokud u pacienta dojde k rozvoji nové závažné infekce, podávání přípravku Trudexa se přeruší do doby, než jsou tyto infekce terapeuticky zvládnuty. Lékaři musí být opatrní při zvažování léčby přípravkem Trudexa u pacientů s anamnézou recidivující infekce nebo u pacientů, jejichž celkový zdravotní stav k infekcím predisponuje, včetně těch, kteří současně užívají imunosupresivní medikaci.

Při léčbě přípravkem Trudexa byly hlášeny těžké infekce, sepse, tuberkulóza a další oportunní infekce končící i úmrtím.

Závažné infekce:

V klinických studiích bylo u pacientů, užívajících přípravek Trudexa, pozorováno zvýšení rizika závažných infekcí a hlášení ze sledování po uvedení přípravku na trh tyto nálezy potvrdily. Zvláště významné jsou infekce jako například pneumonie, pyelonefritida, septická artritida a septikémie.

Tuberkulóza:

U pacientů, léčených přípravkem Trudexa, byly hlášeny případy tuberkulózy. Je třeba zmínit, že u většiny z těchto případů šlo o tuberkulózu extrapulmonální, t.j. diseminovanou.

Před zahájením léčby přípravkem Trudexa musí být všichni pacienti vyšetřeni na přítomnost aktivní či inaktivní (latentní) tuberkulózy. Toto vyšetření má spočívat v podrobné osobní anamnéze cílené na výskyt tuberkulózy v minulosti, či na možné dřívější kontakty s pacienty s aktivní tuberkulózou a na dřívější a/nebo současnou imunosupresivní léčbu. U všech pacientů musí být provedena příslušná orientační vyšetření, tj. kožní tuberkulinový test a RTG vyšetření hrudníku (mohou se použít místní doporučení). Doporučuje se, aby provedení těchto testů bylo zaznamenáno v informační kartičce pacienta. Předepisujícím lékařům připomínáme riziko falešně negativních výsledků kožního tuberkulinového testu, a to zejména u těžce nemocných nebo pacientů se sníženou imunitní odpovědí.

Léčba přípravkem Trudexa nesmí být zahájena u pacientů s diagnostikovanou aktivní tuberkulózou (viz bod 4.3).

V případě diagnózy latentní tuberkulózy musí být ještě před zahájením léčby přípravkem Trudexa započata příslušná antituberkulózní profylaxe v souladu s místními doporučeními. V těchto případech se musí velmi pečlivě zvážit poměr přínosu a rizika léčby přípravkem Trudexa.

Pacienty je třeba poučit, aby vyhledali lékaře, pokud se objeví během léčby přípravkem Trudexa nebo po jejím ukončení příznaky suspektní pro tuberkulózu (např. přetrvávající kašel, vyčerpání či váhový úbytek, mírně zvýšená teplota).

Jiné oportunní infekce:

Byly hlášeny závažné a těžce probíhající oportunních infekce, spojené s užíváním přípravku Trudexa, jako například pneumonie způsobená pneumocystis carinii, diseminovaná histoplazmóza, listerióza a aspergilóza.

Jestliže pacient, léčený přípravkem Trudexa, vykazuje prodloužené nebo atypické symptomy infekce nebo celkového zhoršení zdravotního stavu, je třeba zvážit možnost nejčastěji se vyskytujících oportunních infekcí.

Reaktivace hepatitis B

Reaktivace hepatitis B se objevila u těch pacientů, užívajících TNF-antagonisty včetně přípravku Trudexa, kteří jsou chronickými nositeli tohoto viru. Některé z případů byly fatální. Pacienti, jimž hrozí riziko nákazy HBV infekcí, by měli být vyšetřeni na přítomnost možné nákazy HBV ještě před započetím terapie přípravkem Trudexa. Nositelé HBV, kteří vyžadují léčbu přípravkem Trudexa, musí být v průběhu léčby a několik dalších měsíců po jejím ukončení pečlivě sledováni z hlediska výskytu známek či projevů aktivní HBV infekce. Adekvátní údaje o léčbě pacientů, nositelů HBV, kombinací TNF-antagonisty a antivirotika z důvodu zabránění reaktivace HBV, nejsou k dispozici. U pacientů, u kterých dojde k rozvoji HBV reaktivace, musí být přípravek Trudexa vysazen a je třeba zahájit účinnou antivirovou terapii a další podpůrnou léčbu.

Neurologické příhody

V souvislosti s podáváním antagonistů TNF včetně přípravku Trudexa se vzácně vyskytly případy nového vzniku nebo exacerpace klinických symptomů a/nebo radiografického průkazu demyelinizačního onemocnění. Předepisující lékaři by měli s opatrností zvážit použití přípravku Trudexa u pacientů s preexistujícími nebo v nedávné době vzniklými demyelinizačními poruchami centrálního nervového systému.

Alergické reakce

Při subkutánním podávání přípravku Trudexa v klinických studiích nebyly pozorovány závažné alergické reakce. V klinických studiích s přípravkem Trudexa se občas vyskytly nezávažné alergické reakce. Po uvedení na trh byly po podání přípravku Trudexa velmi vzácně hlášeny závažné alergické

reakce včetně anafylaxe. Pokud se objeví anafylaktická reakce nebo jiná závažná alergická reakce, musí být ihned ukončeno podávání přípravku Trudexa a zahájena příslušná léčba.

Kryt jehly stříkačky obsahuje přírodní pryž (latex). To může způsobit závažné alergické reakce u pacientů citlivých na latex.

Imunosuprese

Ve studii u 64 pacientů s revmatoidní artritidou, kteří byli léčeni přípravkem Trudexa, nebylo prokázáno snížení hypersensitivity opožděného typu, snížení hladin imunoglobulinů nebo změna v počtu efektorových T a B buněk a NK buněk, monocytů/makrofágů a neutrofilů.

Maligní onemocnění a lymfoproliferativní poruchy

V kontrolovaných částech klinických studií s antagonisty TNF bylo u pacientů léčených antagonisty TNF pozorováno v porovnání s kontrolní skupinou pacientů více případů malignit včetně lymfomů. Jejich výskyt byl však vzácný. Navíc u pacientů s revmatoidní artritidou s dlouhodobým vysoce aktivním zánětlivým onemocněním existuje zvýšené riziko vzniku lymfomu, což komplikuje odhad rizika. Podle současného stavu znalostí nelze u pacientů léčených antagonisty TNF vyloučit možné riziko rozvoje lymfomů nebo jiných maligních onemocnění.

Nebyly provedeny žádné studie u pacientů s anamnézou maligního onemocnění nebo v případech, kde by pokračovala léčba u pacientů, u kterých se objevilo maligní onemocnění během léčby přípravkem Trudexa. Je proto zapotřebí ještě větší opatrnost při úvaze o léčbě přípravkem Trudexa u těchto pacientů (viz bod 4.8).

V ověřovací klinické studii, zkoumající užívání jiné anti-TNF léčivé látky, infliximabu, u pacientů se středně závažnou až těžkou chronickou obstrukční chorobou plicní (CHOPN), bylo u pacientů léčených infliximabem pozorováno více malignit, převážně plic, hlavy a krku v porovnání s kontrolní skupinou pacientů. Všichni pacienti byli v minulosti těžcí kuřáci. Z tohoto důvodu je zapotřebí opatrnosti při užívání jakéhokoli TNF-antagonisty u pacientů s CHOPN, stejně jako u pacientů s vyšším rizikem vzniku malignit v důsledku jejich těžkého kuřáctví.

Hematologické reakce

Při užívání blokátorů TNF byly vzácně hlášeny případy pancytopenie včetně aplastické anémie. U přípravku Trudexa byly ojediněle hlášeny nežádoucí příhody v oblasti hematologického systému, včetně medicínsky významné cytopenie (např. trombocytopenie, leukopenie). Všem pacientům je nutné doporučit, aby ihned vyhledali lékařskou pomoc, pokud se při léčbě přípravkem Trudexa vyvinou příznaky a projevy podezřelé z krevní dyskrasie (např. přetrvávající horečka, hematomy, krvácení, bledost). U pacientů s potvrzenými významnými hematologickými abnormalitami je nutné zvážit vysazení léčby.

Očkování

Obdobná protilátková odpověď na standardní 23-složkovou pneumokokovou vakcínu a tříložkovou virovou vakcínu proti chřipce byla pozorována ve studii s 226 dospělými subjekty s revmatoidní artritidou, kteří byli léčeni adalimumabem nebo placebem. Nejsou k dispozici žádné údaje, týkající se sekundárního přenosu infekce v důsledku živé vakcíny u pacientů léčených přípravkem Trudexa. Pacienti léčení přípravkem Trudexa mohou dostat několik vakcín současně, s výjimkou živých vakcín.

Městnavé srdeční selhání

V klinické studii s jiným antagonistou TNF bylo pozorováno zhoršení městnavého srdečního selhání a zvýšení mortality na městnavé srdeční selhání. Případy zhoršení městnavého srdečního selhání byly rovněž popsány u pacientů léčených přípravkem Trudexa. U pacientů s mírným srdečním selháním (třída I/II podle NYHA) se musí přípravek Trudexa podávat s opatrností. Přípravek Trudexa je

kontraindikován u středně těžkého až těžkého srdečního selhání (viz bod 4.3). U pacientů, u kterých dojde k rozvoji nebo zhoršení příznaků městnavého srdečního selhání, musí být léčba přípravkem Trudexa ukončena.

Autoimunitní procesy

Léčba přípravkem Trudexa může vést ke tvorbě autoimunitních protilátek. Dopad dlouhodobé léčby přípravkem Trudexa na rozvoj autoimunitních onemocnění není znám. Jestliže se u pacienta v souvislosti s léčbou přípravkem Trudexa vyvinou symptomy, svědčící pro lupus-like syndrom a má-li pozitivní protilátky proti dvoušroubovici DNA, pak u něj léčba přípravkem Trudexa nesmí dále pokračovat (viz bod 4.8).

Současné podávání antagonistů TNF a anakinry

V klinických studiích sledujících současné podávání anakinry a dalšího antagonisty TNF – etanerceptu, byly pozorovány závažné infekce, přičemž nebyl zjištěn žádný další klinický přínos v porovnání s monoterapií etanerceptem. Vzhledem k původu nežádoucích účinků pozorovaných při kombinované léčbě etanerceptem a anakinrou se mohou vyskytnout obdobné toxické projevy při podávání kombinace anakinry a jiných antagonistů TNF. Proto se nedoporučuje používat kombinaci adalimumabu a anakinry.

Chirurgické výkony

U pacientů léčených přípravkem Trudexa existují jen omezené zkušenosti týkající se bezpečnosti přípravku v souvislosti s chirurgickými výkony. Při plánování chirurgického výkonu je třeba vzít v úvahu dlouhý poločas adalimumabu. Pacient, u kterého je nutná operace během léčby přípravkem Trudexa, musí být pečlivě sledován z hlediska vzniku infekcí a musí být provedena příslušná opatření. U pacientů léčených přípravkem Trudexa, u kterých byla provedena arthroplastika, existují jen omezené zkušenosti týkající se bezpečnosti přípravku.

Obstrukce tenkého střeva

Selhání odpovědi na léčbu u Crohnovy choroby může signalizovat výskyt fixované fibrotické striktury, která si může vyžádat chirurgickou léčbu. Dostupné údaje naznačují, že přípravek Trudexa nezhoršuje ani nezpůsobuje striktury.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Přípravek Trudexa byl studován u pacientů s revmatoidní artritidou a psoriatickou artritidou, u kterých byl podáván v monoterapii nebo v kombinaci s methotrexátem. Při podávání přípravku Trudexa v kombinaci s methotrexátem byla v porovnání s monoterapií tvorba protilátek nižší. Podávání přípravku Trudexa bez methotrexátu vedlo ke zvýšené tvorbě protilátek, zvýšené clearance a snížené účinnosti adalimumabu (viz bod 5.1).

4.6 Těhotenství a kojení

Nejsou k dispozici klinické údaje o podávání přípravku Trudexa během těhotenství.

Ve vývojové toxikologické studii prováděné na opicích nebyly zjištěny známky toxicity u matek, embryotoxicity či teratogenity. Preklinická data o účinku adalimumabu na postnatální toxicitu a fertilitu nejsou k dispozici (viz bod 5.3).

Adalimumab podávaný v těhotenství může vzhledem k inhibici TNF α ovlivnit normální imunologickou odpověď u novorozenců. Podávání adalimumabu v těhotenství se nedoporučuje. Ženám ve fertilním věku se důrazně doporučuje k zabránění těhotenství používat vhodnou antikoncepci a v jejím používání pokračovat po dobu nejméně pěti měsíců po posledním podání přípravku Trudexa.

Použití během kojení

Není známo, zda se adalimumab vylučuje do mateřského mléka, případně zda po požití adalimumabu dochází k jeho systémové absorpci.

Protože se však lidské imunoglobuliny vylučují do mléka, ženy nesmějí kojit v průběhu léčby přípravkem Trudexa a ještě nejméně pět měsíců po jejím ukončení.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Klinické studie

Přípravek Trudexa byl hodnocen u 5293 pacientů v kontrolovaných a otevřených studiích po dobu až 60 měsíců. Tyto studie zahrnovaly pacienty s revmatoidní artritidou s krátkým a dlouhým trváním, pacienty s psoriatickou artritidou, pacienty s ankylozující spondylitidou a pacienty s Crohnovou chorobou. Údaje v tabulce 1 jsou uvedeny na základě kontrolovaných studií (I – IX, CLASSIC I, GAIN a CHARM) (jejich popis je uveden v bodě 5.1), kterých se zúčastnilo 3271 pacientů léčených přípravkem Trudexa a 1809 pacientů, kteří v kontrolovaném období studií dostávali placebo nebo aktivní srovnávací lék.

Podíl pacientů, kteří předčasně ukončili léčbu pro nežádoucí účinky ve dvojitě zaslepené kontrolované části studií I - IX, CLASSIC I, GAIN a CHARM byl 5,7% pacientů léčených přípravkem Trudexa a 5,3% u pacientů užívajících kontrolní léčbu.

V tabulce 1 jsou uvedeny nežádoucí účinky, jejichž výskyt v souvislosti s adalimumabem byl ve studiích I – IX, CLASSIC I, GAIN a CHARM přinejmenším možný, a to klinické i laboratorní, seřazeny podle orgánových systémů a frekvence (velmi časté $\geq 1/10$; časté $\geq 1/100$ do $\leq 1/10$; méně časté $\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$) a vzácné $< 1/1000$. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1
Nežádoucí účinky v klinických studiích

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekční a parazitární onemocnění	Časté	infekce dolních cest dýchacích (jako pneumonie, bronchitis), virové infekce (včetně chřipky, herpetických infekcí), kandidóza, bakteriální infekce (včetně zánětů močových cest), infekce horních cest dýchacích
	Méně časté	sepsa, oportunní infekce (včetně tuberkulózy, histoplasmózy), abscesy, infekce kloubů, rané infekce, kožní infekce (zahrnující celulitidy a impetiga), povrchové plísňové kožní infekce (včetně kůže, nehtů a chodidel)
	Vzácné	nekrotizující fasciitis, oportunní infekce, virová meningitis, divertikulitis
Novotvary benigní, maligní a	Méně časté	kožní papilom

nespecifikované (včetně cyst a polypů)	Vzácné	lymfom, nádory solidních orgánů (včetně nádorů prsů, ovariálních a testikulárních), skvamózní buněčný karcinom kůže
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	lymfopenie
	Méně časté	neutropenie (včetně agranulocytózy), leukopenie, trombocytopenie, anémie, lymfadenopatie, leukocytóza
	Vzácné	pancytopenie, idiopatická trombocytopenie, purpura
Poruchy imunitního systému	Méně časté	systémový lupus erythematosus, angioedém, léková hypersenzitivita, sezónní alergie
	Vzácné	sérová nemoc
Endokrinní poruchy	Vzácné	poruchy štítné žlázy (včetně strumy)
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté	hypokalémie, zvýšení hladin lipidů, poruchy chuti k jídlu (včetně anorexie), hyperurikémie
	Vzácné	hyperkalémie
Psychiatrické poruchy	Méně časté	poruchy nálady, úzkost (včetně nervozity a agitovanosti)
Poruchy nervového systému	Časté	závratě (včetně vertiga), bolest hlavy, neurologické poruchy vnímání (včetně parestézií)
	Méně časté	synkopa, migréna, třes, poruchy spánku,
	Vzácné	roztroušená skleróza
Oční poruchy	Časté	infekce, podráždění nebo zánět oka
	Méně časté	poruchy zraku, poruchy zrakového vnímání
	Vzácné	panoftalmitis, iritis, glaukom
Ušní poruchy	Méně časté	tinnitus, nepříjemné pocity v uchu (včetně bolesti a překrvení ucha)
	Vzácné	ztráta sluchu
Srdeční poruchy	Méně časté	arytmie, tachykardie, palpitace
	Vzácné	srdeční zástava, arteriální koronární insuficience, angina pectoris, perikardiální výpotek
Cévní poruchy	Méně časté	hypertenze, návaly, hematom
	Vzácné	cévní okluze, aortální stenóza, tromboflebitis, aneurysma aorty

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	kašel, bolest nasofaryngu
	Méně časté	astma, dušnost, dysfonie, překrvení nosní sliznice
	Vzácné	plicní edém, pharyngeální edém, pleurální výpotek, nausea, zánět pohrudnice
Gastrointestinální poruchy	Časté	průjem, bolest břicha, stomatitis a vředy v ústech, nausea
	Méně časté	krvácení z rektu, gastritis, zvracení, dyspepsie, nadmutí břicha, zácpa
	Vzácné	stenóza střev, kolitis, enteritis, esophagitis
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	zvýšení jaterních enzymů
	Vzácné	nekróza jater, hepatitis
Poruchy kůže a podkoží	Časté	vyrážka, dermatitis a ekzém, pruritus, ztráta vlasů
	Méně časté	kopřivka, psoriáza, ekchymóza a zvýšená tvorba modřin, purpura
	Vzácné	erythema multiforme, panniculitis
Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně	Časté	muskuloskeletární bolesti
	Vzácné	rhabdomyolýza
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	hematurie, poškození ledvin, příznaky močového měchýře a uretry
	Vzácné	proteinurie, bolesti ledvin
Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů	Méně časté	poruchy menstruačního cyklu a poruchy děložního krvácení
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Velmi časté	reakce v místě podání injekce (včetně bolesti, otoku, zarudnutí nebo svědění)
	Časté	pyrexie, únava (včetně astenie a neklidu)
	Méně časté	bolest na hrudi, otok, onemocnění podobné chřipce
Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde	Méně časté	zvýšení kreatinkinázy, prodloužení aktivovaného parciálního troboplastinového času, přítomnost protilátek
Zranění a otravy	Méně časté	druhotná poranění, poruchy hojení

Reakce v místě injekčního vpichu

Ve dvanácti kontrolovaných studiích se u 16% pacientů léčených přípravkem Trudexa vyvinuly reakce v místě vpichu (erytém a/nebo svědění, krvácení, bolest nebo otok) v porovnání s 10% pacientů léčených placebem nebo aktivní kontrolou. Reakce v místě injekčního vpichu nevyžadovaly přerušení podávání léčivého přípravku.

Infekce

Ve dvanácti kontrolovaných studiích se u pacientů léčených přípravkem Trudexa vyskytla infekce ve frekvenci 1,49 a u pacientů léčených placebem nebo aktivní kontrolou ve frekvenci 1,42 případů na pacienta léčeného po dobu jednoho roku (případ/pacient/rok). Jednalo se především o infekce horních cest dýchacích, bronchitidu a uroinfekce. Většina pacientů pokračovala po vyléčení infekce v léčbě přípravkem Trudexa.

Výskyt závažných infekcí u pacientů léčených přípravkem Trudexa činil 0,03 případů/pacient/rok a u pacientů léčených placebem nebo aktivní kontrolou 0,03 případů/pacient/rok.

V kontrolovaných a otevřených studiích s přípravkem Trudexa byly hlášeny závažné infekce (včetně fatálních infekcí, které se vyskytovaly vzácně), jako jsou tuberkulóza (včetně miliární a mimoplicní tuberkulózy) a invazivní oportunní infekce (např. diseminovaná histoplasmóza, pneumonie vyvolaná pneumocystis carini, aspergilóza a listerióza). Většina případů tuberkulózy se vyskytla v prvních osmi měsících po zahájení léčby a mohlo se jednat o opětovné vzplanutí latentního onemocnění.

Maligní onemocnění a lymfoproliferativní poruchy

V průběhu kontrolovaného období desíti klinických studií (I-IX a CHARM) s přípravkem Trudexa, v trvání nejméně 12 týdnů, byly u pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, psoriatickou artritidou, ankylozující spondylitidou a Crohnovou chorobou pozorovány případy malignit jiného druhu, než jsou lymfomy či nemelanomový karcinom kůže, s četností výskytu 5,7 (3,1 – 10,1) na 1000 patientských let při 95% intervalu spolehlivosti, v porovnání s četností jejich výskytu 4,1 (1,5 – 10,9) na 1000 patientských let u kontrolní skupiny. Skupina s přípravkem Trudexa zahrnovala 2887 pacientů a 1570 pacientů bylo v kontrolní skupině (průměrná doba trvání léčby byla 5,7 měsíců u přípravku Trudexa a 5,5 měsíců u pacientů léčených kontrolou). Četnost výskytu kožních karcinomů nemelanomového typu (95% interval spolehlivosti) byla 7,6 (4,7 – 12,4) na 1000 patientských let u pacientů léčených přípravkem Trudexa a 2,0 (0,5 – 8,2) na 1000 patientských let v kontrolní skupině. Z těchto kožních karcinomů se skvamózní buněčný karcinom vyskytoval s četností 2,4 (1,0 – 5,7) na 1000 patientských let při 95% intervalu spolehlivosti u pacientů léčených přípravkem Trudexa a 0 na 1000 patientských let u kontrolních pacientů. Četnost výskytu lymfomů (95% interval spolehlivosti) byla 1,0 (0,2 – 3,8) na 1000 patientských let u pacientů léčených přípravkem Trudexa a 1,0 (0,1 – 7,3) na 1000 patientských let u kontrolních pacientů.

Když se zkombinují kontrolovaná období desíti studií (I-IX a CHARM) a probíhající otevřené rozšířené fáze studií s průměrnou délkou trvání přibližně 2 roky, zahrnující 4843 pacientů a více než 13000 patientských let léčby, pak pozorovaná četnost výskytu malignit jiného typu, než jsou lymfomy, činí přibližně 13,6 na 1000 patientských let. Pozorovaná četnost výskytu nemelanomového typu kožního karcinomu činí přibližně 9,0 na 1000 patientských let a pozorovaná četnost lymfomů je přibližně 1,2 na 1000 patientských let.

Ve sledování po uvedení přípravku na trh v období od ledna 2003, a to především u pacientů s revmatoidní artritidou, činil výskyt všech hlášených malignit jiného typu než jsou lymfomy a nemelanomové kožní karcinomy, přibližně 1,7 na 1000 patientských let. Hlášená četnost výskytu u kožního karcinomu nemelanomového typu činila přibližně 0,2 a u lymfomů přibližně 0,4 na 1000 patientských let (viz bod 4.4).

Autoprotilátky

U pacientů bylo prováděno vyšetření na autoprotilátky v různých časových intervalech studií I – V s revmatoidní artritidou. V těchto studiích byly u 11,9% pacientů léčených přípravkem Trudexa a u 8,1% pacientů léčených placebem a aktivní kontrolou, kteří měli negativní výchozí titry antinukleárních protilátek, zjištěny pozitivní titry ve 24. týdnu léčby. U dvou pacientů z 3441 nemocných léčených přípravkem Trudexa ve všech studiích s revmatoidní a psoriatickou artritidou došlo k rozvoji klinických příznaků naznačujících možnost nového vzniku syndromu podobnému lupusu. Po vysazení léčby došlo u těchto pacientů ke zlepšení. U žádného pacienta nedošlo k rozvoji lupózní nefritidy či symptomů postižení centrálního nervového systému.

Zvýšení hodnot jaterních enzymů

Klinické studie provedené u revmatoidní artritidy: v kontrolovaných klinických studiích, zaměřených na revmatoidní artritidu (Studie I - IV), bylo zvýšení ALT u pacientů léčených adalimumabem obdobné jako u placeba. U pacientů s časnou revmatoidní artritidou (trvání onemocnění méně než 3 roky) (Studie V) bylo zvýšení ALT častější než u skupiny s kombinovanou léčbou (Trudexa/methotrexát) ve srovnání s monoterapií methotrexátem nebo monoterapií přípravkem Trudexa.

Klinické studie provedené u psoriatické artritidy: zvýšení ALT u pacientů s psoriatickou artritidou se v klinických studiích (Studie VI-VII) vyskytovalo častěji ve srovnání s pacienty s revmatoidní artritidou.

Ve všech studiích (I-VII) byli pacienti se zvýšeným ALT asymptomatictí a ve většině případů bylo toto zvýšení přechodné a odeznělo při pokračování v léčbě.

Klinické studie provedené u Crohnovy choroby: v kontrolovaných klinických studiích byly elevace ALT stejné jak u pacientů léčených adalimumabem, tak placebem.

Další nežádoucí reakce, které se vyskytly v průběhu sledování po uvedení přípravku na trh nebo v klinických studiích fáze IV

Další nežádoucí reakce, které se vyskytly v průběhu sledování po uvedení přípravku na trh nebo v klinických studiích fáze IV jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2
Nežádoucí účinky, které se vyskytly v průběhu sledování po uvedení přípravku na trh a v klinických studiích fáze IV

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek
Poruchy jater a žlučových cest	reaktivace hepatitidy B
Poruchy nervového systému	demyelinizační procesy (jako neuritis optici)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	intersticiální plicní procesy, zahrnující plicní fibrózu
Poruchy kůže a podkoží	kožní vaskulitida
Poruchy imunitního systému	anafylaxe

4.9 Předávkování

V klinických studiích nebyla pozorována toxicita omezující dávku léku. Nejvyšší hodnocenou dávkou bylo opakované intravenózní podávání 10 mg/kg.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: selektivní imunosupresiva, ATC kód: L04AA17

Mechanismus účinku

Adalimumab se specificky váže na TNF a neutralizuje biologickou funkci TNF blokováním jeho interakce s p55 a p75 TNF receptorů na povrchu buněk.

Adalimumab rovněž moduluje biologickou odpověď, která je indukována nebo regulována TNF, včetně změn hladin adhezních molekul zodpovědných za migraci leukocytů (ELAM-1, VACM-1 a ICAM-1 při IC_{50} 1-2 x 10^{-10} M).

Farmakodynamické účinky

Po léčbě přípravkem Trudexa byl u pacientů s revmatoidní artritidou v porovnání s výchozím stavem pozorován rychlý pokles hladin ukazatelů akutní fáze zánětu (C-reaktivní protein (CRP) a sedimentace erytrocytů (FW)) a sérových cytokinů (IL-6). Po podání přípravku Trudexa byly rovněž sníženy sérové koncentrace matrixových metaloproteináz (MMP-1 a MMP-3), které vyvolávají přestavbu tkání způsobující destrukci chrupavek. U pacientů léčených přípravkem Trudexa obvykle došlo ke zlepšení hematologických známek chronického zánětu.

Prudký pokles hladin CRP byl také pozorován u pacientů s Crohnovou chorobou.

Klinické studie

Revmatoidní artritida

Přípravek Trudexa byl hodnocen u více než 3000 pacientů ve všech klinických studiích s revmatoidní artritidou. Někteří pacienti byli léčeni po dobu až 60 měsíců. Účinnost a bezpečnost přípravku Trudexa v léčbě revmatoidní artritidy byly hodnoceny v 5 randomizovaných, dvojitě zaslepených a dobře kontrolovaných studiích.

Ve studii I bylo hodnoceno 271 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, kteří byli ve věku 18 let a starší a selhala u nich léčba nejméně jedním chorobu modifikujícím antirevmatickým lékem a léčba methotrexátem v dávkách 12,5-25 mg (10 mg v případě nesnášenlivosti methotrexátu) jednou týdně nebyla dostatečně účinná, při konstantní dávce 10-25 mg methotrexátu jednou týdně. Pacienti dostávali dávky 20, 40 nebo 80 mg přípravku Trudexa nebo placebo každý druhý týden po dobu 24 týdnů.

Ve studii II bylo hodnoceno 544 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, kteří byli ve věku 18 let a starší a selhala u nich léčba nejméně jedním chorobu modifikujícím antirevmatickým lékem. Pacientům byla po dobu 26 týdnů podávána subkutánně dávka 20 nebo 40 mg přípravku Trudexa každý druhý týden a placebo v týdnu bez podání aktivní léčby nebo placebo bylo podáváno jednou týdně po stejnou dobu. Ve studii nebyly povoleny žádné jiné choroby modifikující antirevmatické léky.

Ve studii III bylo hodnoceno 619 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, kteří byli ve věku 18 let a starší a léčba methotrexátem v dávkách 12,5-25 mg (10 mg v případě nesnášenlivosti methotrexátu) jednou týdně nebyla dostatečně účinná, při konstantní dávce 12,5-25 mg methotrexátu jednou týdně. Ve studii byly tři skupiny. První skupina dostávala injekce placebo jednou týdně po dobu 52 týdnů. Druhá skupina dostávala přípravek Trudexa 20 mg jednou týdně po dobu 52 týdnů. Třetí skupina byla léčena přípravkem Trudexa 40 mg každý druhý týden, přičemž v týdnu bez

podávání aktivní látky dostávali pacienti placebo. Poté byli pacienti zařazeni do otevřené prodloužené fáze studie, kdy bylo podáváno 40 mg přípravku Trudexa každý druhý týden po dobu až 60 měsíců.

Studie IV primárně hodnotila bezpečnost léčby u 636 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, kteří byli ve věku 18 let a starší. Studie se mohli zúčastnit pacienti, kteří dosud neužívali chorobu modifikující antirevmatické léky i pacienti, kteří byli i v průběhu studie léčeni revmatologickou léčbou za předpokladu, že tato terapie byla stabilní po dobu nejméně 28 dní. Jednalo se o léčbu methotrexátem, leflunomidem, hydroxychlorochinem, sulfasalazinem a/nebo solemi zlata. Pacienti byli randomizováni na léčbu 40 mg přípravku Trudexa nebo placebo každý druhý týden po dobu 24 týdnů.

Studie V hodnotila 799 dospělých pacientů se středně až výrazně aktivní časnou revmatoidní artritidou dosud neléčených methotrexátem (průměrné trvání nemoci méně než 9 měsíců). Tato studie hodnotila účinnost přípravku Trudexa 40 mg podávaného každý druhý týden/v kombinaci s methotrexátem, přípravku Trudexa 40 mg každý druhý týden v monoterapii a methotrexátu v monoterapii na snížení příznaků a projevů a rychlost progresu poškození kloubů u revmatoidní artritidy po dobu 104 týdnů.

Primárním výsledným ukazatelem ve studiích I, II a III a sekundárním výsledným ukazatelem ve studii IV bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpovědi ACR 20 ve 24. nebo 26. týdnu. Primárním výsledným ukazatelem ve studii V bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpovědi ACR 50 v týdnu 52. Ve studiích III a V bylo dalším primárním výsledným ukazatelem v 52. týdnu zpomalení progresu onemocnění (stanovené pomocí RTG vyšetření). Studie III měla také primární výsledný ukazatel změnu kvality života.

ACR odpověď

Procento pacientů léčených přípravkem Trudexa, kteří dosáhli odpovědi ACR 20, 50 a 70 bylo ve studiích I, II a III shodné. Výsledky při podávání dávky 40 mg každý druhý týden jsou shrnuty v tabulce 3.

Tabulka 3: ACR odpověď v placebem kontrolovaných studiích (procento pacientů)

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

^a Studie I za 24 týdnů, Studie II za 26 týdnů a Studie III za 24 a 52 týdnů

^b přípravek Trudexa 40 mg podávaný každý druhý týden

^c MTX = methotrexát

**p<0,01, Trudexa versus placebo

Ve studiích I-IV došlo po 24 a 26 týdnech léčby v porovnání s placebem ke zlepšení všech jednotlivých složek kritérií odpovědi ACR (počet bolestivých a oteklých kloubů, hodnocení aktivity onemocnění a bolesti lékařem a pacientem, skóre indexu disability (HAQ) a hodnoty CRP (mg/dl)). Ve studii III toto zlepšení přetrvávalo po dobu 52 týdnů. Kromě toho stupeň dosažené odpovědi ACR přetrvával u většiny pacientů, kteří byli sledováni v otevřené prodloužené fázi studie do týdne 104.

114 z celkem 207 pacientů pokračovalo v léčbě přípravkem Trudexa v dávce 40 mg každý druhý týden po dobu až 60 měsíců. Z těchto pacientů dosáhlo v 60. měsíci 86 pacientů odpovědi ACR 20, 72 pacientů odpovědi ACR 50 a 41 pacientů odpovědi ACR 70.

Ve studii IV byla ACR 20 odpověď u pacientů léčených přípravkem Trudexa a standardní léčbou statisticky významně lepší než u pacientů léčených placebem a standardní léčbou ($p < 0,001$).

Ve studiích I – IV dosáhli pacienti léčení přípravkem Trudexa statisticky významné odpovědi ACR 20 a 50 v porovnání s placebem již za jeden až dva týdny po zahájení léčby.

Ve studii V u pacientů s časnou revmatoidní artritidou, kteří dosud nebyli léčení methotrexátem, vedla kombinační léčba přípravkem Trudexa a methotrexátem k rychlejší a významně větší odpovědi ACR než monoterapie methotrexátem a monoterapie přípravkem Trudexa v 52. týdnu a odpověď přetrvávala i ve 104. týdnu (viz tabulka 4).

**Tabulka 4: Odpověď ACR ve studii V
(procento pacientů)**

Odpověď	MTX n=257	Trudex a n=274	Trudexa/MT X n=268	Hodnota p ^a	Hodnota p ^b	Hodnota p ^c
ACR 20						
Týden 52	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	<0,001	0,043
Týden 104	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	<0,001	0,140
ACR 50						
Týden 52	45,9%	41,2%	61,6%	<0,001	<0,001	0,317
Týden 104	42,8%	36,9%	59,0%	<0,001	<0,001	0,162
ACR 70						
Týden 52	27,2%	25,9%	45,5%	<0,001	<0,001	0,656
Týden 104	28,4%	28,1%	46,6%	<0,001	<0,001	0,864
a. Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie methotrexátem a kombinační terapie přípravkem Trudexa/methotrexát pomocí Mann-Whitneova U testu. b. Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie přípravkem Trudexa a kombinační terapie přípravkem Trudexa/methotrexát pomocí Mann-Whitneova U testu. c. Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie přípravkem Trudexa a monoterapie methotrexátem pomocí Mann-Whitneova U testu.						

V týdnu 52 dosáhlo 42,9% pacientů léčených kombinací přípravku Trudexa/methotrexát klinickou remisi (DAS28 < 2,6) v porovnání s 20,6% pacientů léčených methotrexátem v monoterapii a 23,4% pacientů léčených přípravkem Trudexa v monoterapii. Kombinační terapie přípravkem Trudexa/methotrexátem byla klinicky a statisticky lepší než monoterapie methotrexátem ($p < 0,001$) a monoterapie přípravkem Trudexa ($p < 0,001$) z hlediska dosažení stavu nízké aktivity choroby u pacientů se střední až těžkou formou revmatoidní artritidy diagnostikovanou v nedávné době. Odpověď u obou větví studie s monoterapií byla podobná ($p = 0,447$).

RTG odpověď

Ve studii III, kde průměrné trvání revmatoidní artritidy u pacientů léčených přípravkem Trudexa bylo přibližně 11 let, bylo strukturální poškození kloubů hodnoceno radiograficky a vyjádřeno jako změna modifikovaného celkového Sharpova skóre a jeho komponent, skóre erozí a skóre zúžení kloubní šterbiny. U pacientů léčených přípravkem Trudexa/methotrexátem byla zjištěna významně menší RTG progresse v 6. a 12. měsíci léčby než u pacientů léčených methotrexátem v monoterapii (viz tabulka 5). Údaje z otevřené prodloužené fáze ukazují, že snížení stupně progresse strukturálního poškození u části pacientů přetrvává po dobu 60 měsíců. 113 z 207 pacientů původně léčených přípravkem Trudexa v dávce 40 mg každý druhý týden bylo po 5 letech radiograficky zhodnoceno. U 66 z těchto pacientů

nedošlo k progresi nebo strukturálnímu poškození, což bylo definováno jako nulová či nižší změna hodnoty TSS.

Tabulka 5: Průměrné RTH změny po 12 měsících ve studii III

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

^amethotrexát

^b95% intervaly spolehlivosti pro rozdíly změny skóre mezi methotrexátem a přípravkem Trudexa

^cna základě analýzy pořadí

^dzúžení kloubní štěrbiny

Ve studii V bylo strukturální poškození kloubů hodnoceno radiograficky a vyjádřeno jako změna upraveného celkového Sharpova skóre (viz tabulka 6).

Tabulka 6: Radiografické průměrné změny v týdnu 52 ve studii V

	MTX n=257 (95% interval spolehlivosti)	Trudexa n=274 (95% interval spolehlivosti)	Trudexa/MTX n=268 (95% interval spolehlivosti)	Hodnota p ^a	Hodnota p ^b	Hodnota p ^c
Celkové Sharpovo skóre	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	<0,001	0,0020	<0,001
Skóre eroze	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	<0,001	0,0082	<0,001
JSN skóre	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	<0,001	0,0037	0,151
a. Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie methotrexátem a kombinační terapie přípravkem Trudexa/methotrexát pomocí Mann-Whitneova U testu. b. Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie přípravkem Trudexa a kombinační terapie přípravkem Trudexa/methotrexát pomocí Mann-Whitneova U testu. c. Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie přípravkem Trudexa a monoterapie methotrexátem pomocí Mann-Whitneova U testu.						

Po 52 a 104 týdnech terapie bylo procento pacientů bez progresu (změna modifikovaného Sharpova skóre oproti výchozímu stavu ≤ 0,5) významně vyšší při kombinační terapii přípravkem Trudexa/methotrexát (63,8%, resp. 61,2%) v porovnání s monoterapií methotrexátem (37,4%, resp. 33,5%, p<0,001) a monoterapií přípravkem Trudexa (50,7%, p<0,002, resp. 44,5%, p<0,001).

Kvalita života a tělesné funkce

Kvalita života odvozená od zdravotního stavu a tělesné funkce byly ve čtyřech původních kontrolovaných studiích hodnoceny indexem disability pomocí Dotazníku hodnocení zdraví (Health Assessment Questionnaire – HAQ). Tento parametr byl předem stanoveným primárním výsledným ukazatelem v 52. týdnu ve studii III. U všech dávek/režimů podávání přípravku Trudexa ve všech čtyřech studiích bylo prokázáno statisticky významně větší zlepšení indexu disability HAQ mezi výchozí hodnotou a hodnotou v 6. měsíci v porovnání s placebem a ve studii III byly pozorovány stejné výsledky v 52. týdnu. Tyto nálezy podporují i výsledky Stručného formuláře průzkumu zdraví

(SF 36) u všech dávek/režimů podávání přípravku Trudexa ve všech čtyřech studiích se statisticky významným zlepšením skóre souhrnu tělesných komponent (physical component summary – PCS) a statisticky významným zlepšením skóre příznaků bolesti a vitality při dávkování přípravku 40 mg každý druhý týden. Ve všech třech studiích, ve kterých byla hodnocena únavnost (studie I, III, IV) byl pozorován její statisticky významný pokles stanovením funkčního hodnocení léčby chronického onemocnění (FACIT).

Ve studii III přetrvávalo zlepšení fyzických funkcí při nezaslepené léčbě až do týdne 260 (60 měsíců). Zlepšení kvality života bylo hodnoceno po dobu 156 týdnů (36 měsíců), toto zlepšení přetrvávalo v průběhu celého tohoto období.

Ve studii V se zlepšení indexu disability HAQ a tělesné komponenty v průzkumu SF 36 prokázalo jako větší ($p < 0,001$) při kombinaci léčby přípravkem Trudexa/methotrexátem než při monoterapii methotrexátem v 52. týdnu a zůstávalo větší až do 104. týdne.

Psoriatická artritida

Trudexa 40 mg podávaná každý druhý týden byla studována u pacientů se střední a výraznou aktivitou psoriatické artritidy ve dvou placebem kontrolovaných studiích, studiích VI a VII. Ve studii VI, která trvala 24 týdnů, bylo léčeno 313 dospělých pacientů s nedostatečnou odpovědí na nesteroidní antirevmatika a z nich přibližně 50% užívalo methotrexát. Ve studii VII, která trvala 12 týdnů, bylo léčeno 100 pacientů s nedostatečnou odpovědí na léčbu DMARD.

Pro malý počet studovaných pacientů s psoritickou artropatií podobnou ankylosující spondylitidě nejsou k dispozici dostatečné důkazy o účinnosti přípravku Trudexa (viz tabulka 7).

Tabulka 7: Odpověď ACR v placebem kontrolovaných studiích u pacientů s psoriatickou artritidou (procento pacientů)

Odpověď	Studie VI		Studie VII	
	Placebo n=162	Trudexa n=151	Placebo n=49	Trudexa n=51
ACR 20				
Týden 12	14%	58%***	16%	39%*
Týden 24	15%	57%***	N/A	N/A
ACR 50				
Týden 12	4%	36%***	2%	25%***
Týden 24	6%	39%***	N/A	N/A
ACR 70				
Týden 12	1%	20%***	0%	14%*
Týden 24	1%	23%***	N/A	N/A

*** $p < 0,001$ pro všechna porovnání mezi přípravkem Trudexa a placebem

* $p < 0,05$ pro všechna porovnání mezi přípravkem Trudexa a placebem

N/A neuplatňuje se

ACR odpověď ve studii VI byla obdobná při současné léčbě methotrexátem jako odpověď bez léčby touto látkou.

U pacientů léčených přípravkem Trudexa bylo prokázáno zlepšení mezi výchozím stavem a stavem v týdnu 24 u tělesné funkce hodnocené pomocí HAQ a u Stručného formuláře průzkumu zdraví (SF 36).

Ankylozující spondylitida

Přípravek Trudexa 40 mg byl podáván každý druhý týden ve dvou randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích 393 pacientům s aktivní ankylozující spondylitidou, u nichž nebyla dostatečná odpověď na konvenční terapii (průměrné výchozí skóre aktivity choroby

[Bath Ankylosis Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] bylo u všech skupin 6,3). Studie trvaly 24 týdnů. 79 pacientů (20,1%) bylo léčeno současně chorobu modifikujícími antirevmatiky a 37 pacientů (9,4%) glukokortikoidy. Po zaslepené fázi následovala otevřená fáze, během níž pacienti dostávali přípravek Trudexa 40 mg každý druhý týden subkutánně po dobu dalších 28 týdnů. Subjekty hodnocení (n=215, 54%), u kterých se v týdnech 12, 16 nebo 20 nepodařilo dosáhnout ASAS 20, byli předčasně zařazeni do otevřené fáze studie a každý druhý týden pak dostávali subkutánně 40 mg adalimumabu a byli poté v dvojité zaslepených statistických analýzách považováni za na léčbu neodpovídající.

V rozsáhlejší studii (VIII) s 315 pacienty výsledky prokázaly statisticky signifikantní zlepšení symptomů ankylozující spondylitidy u pacientů léčených přípravkem Trudexa ve srovnání s placebem. Signifikantní odpověď byla poprvé pozorována v týdnu 2 a přetrvávala až do týdne 24 (Tabulka 8).

Tabulka 8 – Účinné odpovědi v placebem kontrolované studii s ankylozující spondylitidou – studie VIII
Redukce symptomů

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

***, ** Statisticky signifikantní při $p < 0,001$, $< 0,01$ pro všechna srovnání mezi přípravkem Trudexa a placebem v týdnech 2, 12 a 24

a stanovení stupně ankylozující spondylitidy (ASsessment in Ankylosing Spondylitis)

b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Pacienti léčení přípravkem Trudexa vykazovali signifikantně významnější zlepšení v týdnu 12, které přetrvávalo až do týdne 24 a to v obou dotaznících SF36 i v ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire - dotazník kvality života pacientů s ankylozující spondylitidou).

Obdobné tendence (ne všechny statisticky signifikantní) byly pozorovány v menší randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii (IX) u 82 dospělých pacientů s aktivní ankylozující spondylitidou.

Crohnova choroba

Bezpečnost a účinnost přípravku Trudexa byla ověřena u více než 1400 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou (index aktivity Crohnovy choroby (CDAI) ≥ 220 a ≤ 450) v randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích. U 478 zúčastněných pacientů (32%) byl potvrzen výskyt těžkého onemocnění (skóre CDAI > 300 , souběžně léčení kortikosteroidy a/nebo imunosupresivy), což odpovídá populaci definované v indikacích (viz bod 4.1).

Bylo povoleno současné podávání konstantních dávek aminosylyclátů, kortikosteroidů a/nebo imunomodulačních léků, přičemž 79% pacientů pokračovalo v užívání nejméně jednoho z těchto léků.

Indukce klinické remise (definovaná jako CDAI < 150) byla hodnocena ve dvou studiích, CLASSIC I a GAIN. Ve studii CLASSIC I bylo 299 pacientů dosud neléčených TNF-antagonisty randomizováno do jedné ze čtyř terapeutických stupin; pacienti užívající placebo v týdnech 0 a 2, užívající přípravek Trudexa v dávce 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2, nebo 80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2, případně 40 mg v týdnu 0 a 20 mg v týdnu 2. Ve studii GAIN bylo 325 pacientů, u kterých došlo ke ztrátě odpovědi či k rozvoji intolerance na infliximab, randomizováno do skupin, kdy užívali buď přípravek Trudexa v dávce 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2 nebo placebo v týdnech 0 a 2. Primárně na léčbu neodpovídající pacienti byli ze studií vyřazení, a proto nebyli dále hodnoceni.

Přetrvávání klinické remise bylo hodnoceno ve studii CHARM. V nezaslepené fázi studie CHARM užívalo 854 pacientů dávku 80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2. V týdnu 4 byli pacienti randomizováni do skupin, kdy užívali buď 40 mg každý druhý týden, 40 mg každý týden nebo placebo při celkové délce trvání studie 56 týdnů. Pacienti s klinickou odpovědí na léčbu v týdnu 4 (pokles CDAI $\geq$ 70) byli stratifikováni a hodnoceni odděleně od těch, kteří v týdnu 4 klinické odpovědi nedosáhli. Snižování dávek kortikosteroidů bylo povoleno po týdnu 8.

Indukce remise a četnost odpovědí ve studiích CLASSIC I a GAIN uvádí tabulka 9.

**Tabulka 9: Indukce klinické remise a odpovědi
(Procento pacientů)**

	CLASSIC I: Pacienti dosud neléčení infliximabem			GAIN: Pacienti dříve léčení infliximabem	
	Placebo N=74	Trudexa 80/40 mg N=75	Trudexa 160/80 mg N=76	Placebo N=166	Trudexa 160/80 mg N=159
Týden 4					
Klinická remise	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klinická odpověď (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Všechny hodnoty p slouží k párovému srovnání hodnot pro přípravek Trudexa versus placebo

* p < 0,001

** p < 0,01

U obou úvodních dávkovacích schémat, jednak u 160/80 mg i u 80/40 mg, byly v období do týdne 8 pozorovány podobné počty remisí, nežádoucí účinky byly častěji pozorovány ve skupině se 160/80 mg.

Ve studii CHARM dosáhlo v týdnu 4 58% pacientů (499 z 854) klinické odpovědi a byli zařazeni do primárního hodnocení. Z těchto pacientů, jež v týdnu 4 dosáhli klinické odpovědi na léčbu, bylo 48% už dříve vystaveno anti-TNF terapii. Doba trvání remise a počty odpovídajících pacientů jsou uvedeny v tabulce 10. Výsledky klinické odpovědi zůstávaly konstantní bez ohledu na předchozí expozici TNF antagonistům.

**Tabulka 10: Přetrvávání klinické remise a odpovědi
(Procento pacientů)**

	Placebo	Trudexa v dávce 40 mg každý druhý týden	Trudexa v dávce 40 mg týdně
Týden 26	N=170	N=172	N=157

Klinická remise	17%	40%*	47%*
Klinická odpověď (CR-100)	27%	52%*	52%*
Pacienti v remisi bez užívání steroidů po dobu ≥ 90 dní ^a	3% (2 z 66)	19% (11 z 58) **	15% (11 ze 74) **
Týden 56	N=170	N=172	N=157
Klinická remise	12%	36%*	41%*
Klinická odpověď (CR-100)	17%	41%*	48%*
Pacienti v remisi bez užívání steroidů po dobu ≥ 90 dní ^a	5% (3 z 66)	29% (17 z 58) *	20% (15 ze 74) **

* $p < 0,001$ párové srovnání hodnot pro přípravek Trudexa versus placebo

** $p < 0,02$ párové srovnání hodnot pro přípravek Trudexa versus placebo

^a u těch, kteří užívali kortikosteroidy ve výchozí situaci

Z celkového množství pacientů, kteří v týdně 4 bez odpovědi na léčbu, dosáhlo v týdnu 12 odpovědi 43% pacientů léčených přípravkem Trudexa, ve srovnání s 30% pacientů, jež dostávali placebo. Tyto výsledky naznačují, že někteří pacienti, kteří nedosáhli odpovědi v týdnu 4 profitují z pokračování udržovací léčby do týdne 12. Léčba, pokračující po 12 týdnu nevedla k významně více odpovědím (viz bod 4.2).

Kvalita života

Ve studiích CLASSIC I a GAIN bylo v týdnu 4 u pacientů, randomizovaných do skupin užívajících přípravek Trudexa v dávkách 80/40 mg a 160/80 mg, dosaženo, ve srovnání s placebem, úplného skóre ve specifickém, na chorobu zaměřeném dotazníku IBDQ (inflammatory bowel disease questionnaire), u studie CHARM v týdnech 26 a 56 byly tyto výsledky rovněž pozorovány ve skupině léčené adalimumabem, v porovnání se skupinou léčenou placebem.

Immunogenita

Tvorba protilátek proti adalimumabu je spojena se zvýšenou clearance a sníženou účinností adalimumabu. Mezi přítomností protilátek proti adalimumabu a nežádoucími účinky neexistuje žádná zjevná korelace.

Pacientům ve studiích I, II a III byly v různých časových okamžicích prováděny testy na přítomnost protilátek proti adalimumabu, a to během 6 až 12-ti měsíčního období léčby. V klíčových studiích byly detekovány protilátky proti adalimumabu u 58 z 1053 pacientů (5,5%) léčených adalimumabem v porovnání se 2 ze 370 pacientů (0,5%) léčených placebem. U pacientů, kteří nebyli souběžně léčeni methotrexátem, byl tento výskyt ve 12,4% v porovnání s 0,6% v případech, kdy byl adalimumab podáván spolu s léčbou methotrexátem.

U pacientů s psoriatickou artritidou byly protilátky proti adalimumabu identifikovány u 38 ze 376 subjektů (10%), léčených adalimumabem. U pacientů, kterým nebyl současně podáván methotrexát, byla incidence 13,5% (24 ze 178 subjektů), ve srovnání s incidencí 7% (14 ze 198 subjektů), kdy byl adalimumab užíván jako doplňkové léčivo k methotrexátu.

U pacientů s ankylozující spondylitidou byly protilátky identifikovány u 17 ze 204 subjektů (8,3%), jež byli léčeni adalimumabem. U pacientů, kterým nebyl současně podáván methotrexát, byla incidence 16 ze 185 subjektů (8,6%), ve srovnání s incidencí 1 z 19 subjektů (5,3%), kdy byl adalimumab užíván jako doplňkové léčivo k methotrexátu.

U pacientů s Crohnovou chorobou byly protilátky proti adalimumabu identifikovány u 7 z 269 subjektů (2,6%) léčených adalimumabem.

Protože imunogenní analýzy jsou specifické pro příslušný přípravek, není možné kvantitativní srovnání proti jiným přípravkům.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po jednorázovém subkutánním podání dávky 40 mg byla absorpce a distribuce adalimumabu pomalá a vrcholové sérové koncentrace byly dosaženy zhruba za 5 dní po jeho podání. Průměrná biologická dostupnost adalimumabu se odhaduje na 64%, a to na základě výsledků ze tří studií s podáním jednorázové dávky 40 mg subkutánně. Po jednorázových intravenózních dávkách v rozmezí 0,25-10 mg/kg byly koncentrace léku úměrné podané dávce. Po dávkách 0,5 mg/kg (cca 40 mg) se clearance pohybovala mezi 11-15 ml/hod, distribuční objem (V_{ss}) se pohyboval mezi 5-6 l a průměrný terminální poločas byl přibližně 2 týdny. Koncentrace adalimumabu v synoviální tekutině u několika pacientů s revmatoidní artritidou představovala 31-96% sérové koncentrace léku.

Po subkutánním podání 40 mg přípravku Trudexa každý druhý týden byla průměrná koncentrace v ustáleném stavu přibližně 5 µg/ml (bez souběžného podávání methotrexátu) a 8-9 µg/ml (při současném podávání methotrexátu). Sérové koncentrace adalimumabu v ustáleném stavu stoupaly u pacientů s revmatoidní artritidou (RA) přibližně proporcionálně s dávkou při subkutánním dávkování 20, 40 a 80 mg každý druhý týden i každý týden.

Při užití startovací dávky 80 mg přípravku Trudexa v týdně 0, následované dávkou 40 mg v týdně 2, bylo u pacientů s Crohnovou chorobou během indukčního období dosaženo průměrných sérových koncentrací adalimumabu přibližně 5,5 µg/ml. Při startovací dávce 160 mg přípravku Trudexa v týdně 0, následované dávkou 80 mg přípravku Trudexa v týdně 2, došlo v průběhu indukčního období k dosažení průměrných sérových koncentrací adalimumabu přibližně 12 µg/ml. U pacientů s Crohnovou chorobou, kteří dostávali udržovací dávku přípravku Trudexa 40 mg každý druhý týden, byly pozorovány střední průměrné ustálené hladiny přibližně 7 µg/ml.

Populační farmakokinetické analýzy s údaji od více než 1300 pacientů s RA zjistily trend směrem k vyšší zdánlivé clearance adalimumabu s rostoucí tělesnou váhou. Po úpravě váhových rozdílů, pohlaví a věku byl zřejmý minimální efekt na clearance adalimumabu. Koncentrace volného adalimumabu v séru (nevázaného na protilátky proti adalimumabu, AAA) byly nižší u pacientů s detekovanými protilátkami proti adalimumabu. Přípravek Trudexa nebyl studován u dětí či u pacientů s poškozením jater nebo ledvin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě studií toxicity po jednorázovém podání, toxicity po opakovaném podání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studii u opic makaka jávského (*Macaca fascicularis*), kterým byly podávány dávky adalimumabu 0, 30 a 100 mg/kg (9-17 opic ve skupině) sledující embryofetální toxicitu a perinatální vývoj, nebyl zjištěn žádný faktor naznačující poškození plodů. Studie karcinogenity a standardní hodnocení toxického vlivu na fertilitu a studie postnatální toxicity s adalimumabem nebyly prováděny, protože neexistuje vhodný model pro protilátky s omezenou zkříženou reaktivitou na TNF hlodavců a na rozvoj neutralizačních protilátek u hlodavců.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol

Monohydrát kyseliny citronové

Dihydrát citronanu sodného
Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Hydroxid sodný
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C - 8°C). Uchovávejte injekční lahvičku v krabici. Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Trudexa 40 mg injekční roztok v injekční lahvičce na jedno použití (lahvička ze skla typu I) uzavřené gumovou zátkou, hliníkovou pertlí a odtrhovacím uzávěrem.

Balení:

1 injekční lahvička (0,8 ml sterilního roztoku), 1 prázdná sterilní injekční stříkačka v obalu a 2 tampóny napuštěné alkoholem, vše v blistru.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/03/257/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

1. září 2003

10. DATUM REVIZE TEXTU

{MM/RRRR}

Přípavek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Trudexa 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka na jedno použití o objemu 0,8 ml obsahuje 40 mg adalimumabu.

Adalimumabum je rekombinantní lidská monoklonální protilátka produkovaná ovariálními buňkami čínských křečků.

Úplný seznam pomocných látek – viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Revmatoidní artritida

Přípravek Trudexa v kombinaci s methotrexátem je indikován:

- k léčbě středně těžké až těžké aktivní revmatoidní artritidy u dospělých pacientů, jestliže odpověď na chorobu modifikující antirevmatické léky včetně methotrexátu není dostatečná.
- k léčbě těžké aktivní a progresivní revmatoidní artritidy u dospělých pacientů, kteří nebyli v minulosti léčeni methotrexátem.

Přípravek Trudexa je možné podávat v monoterapii při nesnášenlivosti methotrexátu nebo v případech, kdy pokračování v léčbě methotrexátem není vhodné.

RTG vyšetřováním bylo prokázáno, že přípravek Trudexa snižuje rychlost progresu poškození kloubů a že zlepšuje fyzické funkce, pokud je podáván v kombinaci s methotrexátem.

Psoriatická artritida

Přípravek Trudexa je indikován k léčbě aktivní a progresivní psoriatické artritidy u dospělých pacientů, u kterých odpověď na předchozí léčbu chorobu modifikujícím antirevmatickým přípravkem nebyla dostatečná.

Ankylozující spondylitida

Trudexa je indikována k léčbě dospělých pacientů s těžkou aktivní ankylozující spondylitidou, u kterých nebyla dostatečná odpověď na konvenční léčbu.

Crohnova choroba

Přípravek Trudexa je indikován k léčbě těžké aktivní Crohnovy choroby u pacientů, kteří i přes plnou a adekvátní léčbu kortikosteroidy a/nebo imunosupresivy na tuto léčbu neodpovídali, kteří ji netolerují nebo je u nich z léčebných příčin kontraindikována.

Při zahájení léčby by měl být přípravek Trudexa podáván v kombinaci s kortikosteroidy. Při nesnášenlivost kortikosteroidů nebo v případě, kdy léčba kortikosteroidy není vhodná, může být přípravek Trudexa podáván samostatně (viz bod 4.2).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Trudexa má být zahájena a sledována odborným lékařem se zkušenostmi v diagnostice a léčbě revmatoidní artritidy, psoriatické artritidy, ankylozující spondylitidy nebo Crohnovy choroby. Pacienti léčení přípravkem Trudexa musí být vybaveni speciální informační kartičkou.

Po řádném proškolení v podávání injekce si pacienti mohou přípravek Trudexa aplikovat sami, jestliže jejich lékař rozhodne, že je to vhodné, a je-li zajištěn podle potřeby lékařský dohled.

Po dobu léčby přípravkem Trudexa je třeba upravit dávky ostatních současně užívaných léčiv (např. kortikosteroidů a/nebo imunomodulačních léků).

Dospělí

Revmatoidní artritida

Doporučená dávka přípravku Trudexa u dospělých pacientů s revmatoidní artritidou je 40 mg adalimumabu podávaného jako jedna dávka subkutánně každý druhý týden. Během léčby přípravkem Trudexa je doporučeno pokračovat v léčbě methotrexátem.

Během léčby přípravkem Trudexa se může pokračovat v podávání glukokortikoidů, salicylátů, nesteroidních antiflogistik či analgetik. Pro kombinaci s chorobou modifikujícími antirevmatickými léky, s výjimkou methotrexátu, viz body 4.4 a 5.1.

Pokud u některých pacientů na monoterapii adalimumabem dojde ke snížení odpovědi na léčbu, může být u těchto pacientů prospěšné zvýšení dávky na 40 mg jednou týdně.

Psoriatická artritida a ankylozující spondylitida

Doporučená dávka přípravku Trudexa u pacientů s psoriatickou artritidou a ankylozující spondylitidou je 40 mg adalimumabu podávaného každé dva týdny v jedné dávce subkutánně.

Dostupné údaje nasvědčují tomu, že klinické odpovědi na léčbu je dosaženo u všech výše uvedených indikací obvykle během 12 týdnů léčby. U pacientů, u kterých nedošlo k odpovědi během této doby, je nutné pečlivě zvážit její pokračování.

Crohnova choroba

Doporučená úvodní dávka přípravku Trudexa u dospělých pacientů s těžkou Crohnovou chorobou je 80 mg v týdně 0, dále pak 40 mg v týdně 2. V případě nutnosti rychlejšího nástupu odpovědi na léčbu je možno užít dávkovací schéma se 160 mg v týdně 0 (dávka může být užita jako 4 injekce v jednom dni nebo dvě injekce za den ve dvou následujících dnech) a 80 mg v týdně 2, je však nutno si uvědomit vyšší riziko nežádoucích účinků, které při zahájení léčby hrozí.

Po zahájení léčby je doporučená dávka 40 mg každé dva týdny, podávané subkutánní injekcí. Také v případě, kdy pacient užívání přípravku Trudexa ukončil a příznaky a projevy nemoci se objeví znova, může být přípravek Trudexa opětovně nasazen. Zkušenost se znovunasazením léčby po více než 8 týdnech od předchozí dávky je omezená.

V průběhu udržovací léčby by měly být dávky kortikosteroidů postupně snižovány ve shodě se zavedenými postupy klinické praxe.

Někteří pacienti, u kterých dojde k poklesu odpovědi na léčbu, mohou profitovat ze zvýšení intenzity dávkování na 40 mg přípravku Trudexa každý týden.

Někteří pacienti, u nichž se odpověď na léčbu nerozvinula do týdne 4, mohou profitovat, pokud v udržovací léčbě pokračují až do týdne 12. U pacientů, u kterých se v průběhu tohoto období odpověď na léčbu nerozvine, musí být další pokračování v léčbě pečlivě zváženo.

Starší pacienti

Není zapotřebí žádná úprava dávky.

Děti a dospívající

Nejsou žádné zkušenosti s podáváním u dětí.

Pacienti s poruchou funkce ledvin a/nebo jater

Přípravek Trudexa nebyl studován u této populace pacientů. Proto nelze uvést žádná doporučení ohledně dávky léku.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.

Aktivní tuberkulóza nebo jiné závažné infekce, jako je sepse a oportunní infekce (viz bod 4.4).

Středně těžké až těžké srdeční selhání (NYHA třída III/IV) (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Infekce

Pacienti musí být pečlivě sledováni z hlediska výskytu infekcí včetně tuberkulózy, a to před léčbou, během léčby i po ukončení léčby přípravkem Trudexa. Vzhledem k tomu, že eliminace adalimumabu z organismu může trvat až pět měsíců, sledování musí trvat po celou tuto dobu.

Léčba přípravkem Trudexa nesmí být zahájena u pacientů s aktivní infekcí včetně chronické nebo lokalizované infekce do té doby, než jsou tyto infekce terapeuticky zvládnuty.

Pečlivě musí být sledováni ti pacienti, u nichž dojde během léčby přípravkem Trudexa k rozvoji nové infekce. Pokud u pacienta dojde k rozvoji nové závažné infekce, podávání přípravku Trudexa se přeruší do doby, než jsou tyto infekce terapeuticky zvládnuty. Lékaři musí být opatrní při zvažování léčby přípravkem Trudexa u pacientů s anamnézou recidivující infekce nebo u pacientů, jejichž celkový zdravotní stav k infekcím predisponuje, včetně těch, kteří současně užívají imunosupresivní medikaci.

Při léčbě přípravkem Trudexa byly hlášeny těžké infekce, sepse, tuberkulóza a další oportunní infekce končící i úmrtím.

Závažné infekce:

V klinických studiích bylo u pacientů, užívajících přípravek Trudexa, pozorováno zvýšení rizika závažných infekcí a hlášení ze sledování po uvedení přípravku na trh tyto nálezy potvrdily. Zvláště významné jsou infekce jako například pneumonie, pyelonefritida, septická artritida a septikémie.

Tuberkulóza:

U pacientů, léčených přípravkem Trudexa, byly hlášeny případy tuberkulózy. Je třeba zmínit, že u většiny z těchto případů šlo o tuberkulózu extrapulmonální, t.j. diseminovanou.

Před zahájením léčby přípravkem Trudexa musí být všichni pacienti vyšetřeni na přítomnost aktivní či inaktivní (latentní) tuberkulózy. Toto vyšetření má spočívat v podrobné osobní anamnéze cílené na výskyt tuberkulózy v minulosti, či na možné dřívější kontakty s pacienty s aktivní tuberkulózou a na dřívější a/nebo současnou imunosupresivní léčbu. U všech pacientů musí být provedena příslušná orientační vyšetření, tj. kožní tuberkulinový test a RTG vyšetření hrudníku (mohou se použít místní doporučení). Doporučuje se, aby provedení těchto testů bylo zaznamenáno v informační kartičce pacienta. Předepisujícím lékařům připomínáme riziko falešně negativních výsledků kožního tuberkulinového testu, a to zejména u těžce nemocných nebo pacientů se sníženou imunitní odpovědí.

Léčba přípravkem Trudexa nesmí být zahájena u pacientů s diagnostikovanou aktivní tuberkulózou (viz bod 4.3).

V případě diagnózy latentní tuberkulózy musí být ještě před zahájením léčby přípravkem Trudexa započata příslušná antituberkulózní profylaxe v souladu s místními doporučeními. V těchto případech se musí velmi pečlivě zvážit poměr přínosu a rizika léčby přípravkem Trudexa.

Pacienty je třeba poučit, aby vyhledali lékaře, pokud se objeví během léčby přípravkem Trudexa nebo po jejím ukončení příznaky suspektní pro tuberkulózu (např. přetrvávající kašel, vyčerpání či váhový úbytek, mírně zvýšená teplota).

Jiné oportunní infekce:

Byly hlášeny závažné a těžce probíhající oportunních infekce, spojené s užíváním přípravku Trudexa, jako například pneumonie způsobená pneumocystis carinii, diseminovaná histoplazmóza, listerióza a aspergilóza.

Jestliže pacient, léčený přípravkem Trudexa, vykazuje prodloužené nebo atypické symptomy infekce nebo celkového zhoršení zdravotního stavu, je třeba zvážit možnost nejčastěji se vyskytujících oportunních infekcí.

Reaktivace hepatitis B

Reaktivace hepatitis B se objevila u těch pacientů, užívajících TNF-antagonisty včetně přípravku Trudexa, kteří jsou chronickými nositeli tohoto viru. Některé z případů byly fatální. Pacienti, jimž hrozí riziko nákazy HBV infekcí, by měli být vyšetřeni na přítomnost možné nákazy HBV ještě před započetím terapie přípravkem Trudexa. Nositelé HBV, kteří vyžadují léčbu přípravkem Trudexa, musí být v průběhu léčby a několik dalších měsíců po jejím ukončení pečlivě sledováni z hlediska výskytu známek či projevů aktivní HBV infekce. Adekvátní údaje o léčbě pacientů, nositelů HBV, kombinací TNF-antagonisty a antivirotika z důvodu zabránění reaktivace HBV, nejsou k dispozici. U pacientů, u kterých dojde k rozvoji HBV reaktivace, musí být přípravek Trudexa vysazen a je třeba zahájit účinnou antivirovou terapii a další podpůrnou léčbu.

Neurologické příhody

V souvislosti s podáváním antagonistů TNF včetně přípravku Trudexa se vzácně vyskytly případy nového vzniku nebo exacerbace klinických symptomů a/nebo radiografického průkazu demyelinizačního onemocnění. Předepisující lékaři by měli s opatrností zvážit použití přípravku Trudexa u pacientů s preexistujícími nebo v nedávné době vzniklými demyelinizačními poruchami centrálního nervového systému.

Alergické reakce

Při subkutánním podávání přípravku Trudexa v klinických studiích nebyly pozorovány závažné alergické reakce. V klinických studiích s přípravkem Trudexa se občas vyskytly nezávažné alergické reakce. Po uvedení na trh byly po podání přípravku Trudexa velmi vzácně hlášeny závažné alergické

reakce včetně anafylaxe. Pokud se objeví anafylaktická reakce nebo jiná závažná alergická reakce, musí být ihned ukončeno podávání přípravku Trudexa a zahájena příslušná léčba.

Kryt jehly stříkačky obsahuje přírodní pryž (latex). To může způsobit závažné alergické reakce u pacientů citlivých na latex.

Imunosuprese

Ve studii u 64 pacientů s revmatoidní artritidou, kteří byli léčeni přípravkem Trudexa, nebylo prokázáno snížení hypersensitivity opožděného typu, snížení hladin imunoglobulinů nebo změna v počtu efektorových T a B buněk a NK buněk, monocytů/makrofágů a neutrofilů.

Maligní onemocnění a lymfoproliferativní poruchy

V kontrolovaných částech klinických studií s antagonisty TNF bylo u pacientů léčených antagonisty TNF pozorováno v porovnání s kontrolní skupinou pacientů více případů malignit včetně lymfomů. Jejich výskyt byl však vzácný. Navíc u pacientů s revmatoidní artritidou s dlouhodobým vysoce aktivním zánětlivým onemocněním existuje zvýšené riziko vzniku lymfomu, což komplikuje odhad rizika. Podle současného stavu znalostí nelze u pacientů léčených antagonisty TNF vyloučit možné riziko rozvoje lymfomů nebo jiných maligních onemocnění.

Nebyly provedeny žádné studie u pacientů s anamnézou maligního onemocnění nebo v případech, kde by pokračovala léčba u pacientů, u kterých se objevilo maligní onemocnění během léčby přípravkem Trudexa. Je proto zapotřebí ještě větší opatrnost při úvaze o léčbě přípravkem Trudexa u těchto pacientů (viz bod 4.8).

V ověřovací klinické studii, zkoumající užívání jiné anti-TNF léčivé látky, infliximabu, u pacientů se středně závažnou až těžkou chronickou obstrukční chorobou plicní (CHOPN), bylo u pacientů léčených infliximabem pozorováno více malignit, převážně plic, hlavy a krku v porovnání s kontrolní skupinou pacientů. Všichni pacienti byli v minulosti těžcí kuřáci. Z tohoto důvodu je zapotřebí opatrnosti při užívání jakéhokoli TNF-antagonisty u pacientů s CHOPN, stejně jako u pacientů s vyšším rizikem vzniku malignit v důsledku jejich těžkého kuřáctví.

Hematologické reakce

Při užívání blokátorů TNF byly vzácně hlášeny případy pancytopenie včetně aplastické anémie. U přípravku Trudexa byly ojediněle hlášeny nežádoucí příhody v oblasti hematologického systému, včetně medicínsky významné cytopenie (např. trombocytopenie, leukopenie). Všem pacientům je nutné doporučit, aby ihned vyhledali lékařskou pomoc, pokud se při léčbě přípravkem Trudexa vyvinou příznaky a projevy podezřelé z krevní dyskrasie (např. přetrvávající horečka, hematomy, krvácení, bledost). U pacientů s potvrzenými významnými hematologickými abnormalitami je nutné zvážit vysazení léčby.

Očkování

Obdobná protilátková odpověď na standardní 23-složkovou pneumokokovou vakcínu a tříložkovou virovou vakcínu proti chřipce byla pozorována ve studii s 226 dospělými subjekty s revmatoidní artritidou, kteří byli léčeni adalimumabem nebo placebem. Nejsou k dispozici žádné údaje, týkající se sekundárního přenosu infekce v důsledku živé vakcíny u pacientů léčených přípravkem Trudexa. Pacienti léčení přípravkem Trudexa mohou dostat několik vakcín současně, s výjimkou živých vakcín.

Městnavé srdeční selhání

V klinické studii s jiným antagonistou TNF bylo pozorováno zhoršení městnavého srdečního selhání a zvýšení mortality na městnavé srdeční selhání. Případy zhoršení městnavého srdečního selhání byly rovněž popsány u pacientů léčených přípravkem Trudexa. U pacientů s mírným srdečním selháním (třída I/II podle NYHA) se musí přípravek Trudexa podávat s opatrností. Přípravek Trudexa je

kontraindikován u středně těžkého až těžkého srdečního selhání (viz bod 4.3). U pacientů, u kterých dojde k rozvoji nebo zhoršení příznaků městnavého srdečního selhání, musí být léčba přípravkem Trudexa ukončena.

Autoimunitní procesy

Léčba přípravkem Trudexa může vést ke tvorbě autoimunitních protilátek. Dopad dlouhodobé léčby přípravkem Trudexa na rozvoj autoimunitních onemocnění není znám. Jestliže se u pacienta v souvislosti s léčbou přípravkem Trudexa vyvinou symptomy, svědčící pro lupus-like syndrom a má-li pozitivní protilátky proti dvoušroubovici DNA, pak u něj léčba přípravkem Trudexa nesmí dále pokračovat (viz bod 4.8).

Současné podávání antagonistů TNF a anakinry

V klinických studiích sledujících současné podávání anakinry a dalšího antagonisty TNF – etanerceptu, byly pozorovány závažné infekce, přičemž nebyl zjištěn žádný další klinický přínos v porovnání s monoterapií etanerceptem. Vzhledem k původu nežádoucích účinků pozorovaných při kombinované léčbě etanerceptem a anakinrou se mohou vyskytnout obdobné toxické projevy při podávání kombinace anakinry a jiných antagonistů TNF. Proto se nedoporučuje používat kombinaci adalimumabu a anakinry.

Chirurgické výkony

U pacientů léčených přípravkem Trudexa existují jen omezené zkušenosti týkající se bezpečnosti přípravku v souvislosti s chirurgickými výkony. Při plánování chirurgického výkonu je třeba vzít v úvahu dlouhý poločas adalimumabu. Pacient, u kterého je nutná operace během léčby přípravkem Trudexa, musí být pečlivě sledován z hlediska vzniku infekcí a musí být provedena příslušná opatření. U pacientů léčených přípravkem Trudexa, u kterých byla provedena arthroplastika, existují jen omezené zkušenosti týkající se bezpečnosti přípravku.

Obstrukce tenkého střeva

Selhání odpovědi na léčbu u Crohnovy choroby může signalizovat výskyt fixované fibrotické striktury, která si může vyžádat chirurgickou léčbu. Dostupné údaje naznačují, že přípravek Trudexa nezhoršuje ani nezpůsobuje striktury.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Přípravek Trudexa byl studován u pacientů s revmatoidní artritidou a psoriatickou artritidou, u kterých byl podáván v monoterapii nebo v kombinaci s methotrexátem. Při podávání přípravku Trudexa v kombinaci s methotrexátem byla v porovnání s monoterapií tvorba protilátek nižší. Podávání přípravku Trudexa bez methotrexátu vedlo ke zvýšené tvorbě protilátek, zvýšené clearance a snížené účinnosti adalimumabu (viz bod 5.1).

4.6 Těhotenství a kojení

Nejsou k dispozici klinické údaje o podávání přípravku Trudexa během těhotenství.

Ve vývojové toxikologické studii prováděné na opicích nebyly zjištěny známky toxicity u matek, embryotoxicity či teratogenity. Preklinická data o účinku adalimumabu na postnatální toxicitu a fertilitu nejsou k dispozici (viz bod 5.3).

Adalimumab podávaný v těhotenství může vzhledem k inhibici TNF α ovlivnit normální imunologickou odpověď u novorozenců. Podávání adalimumabu v těhotenství se nedoporučuje. Ženám ve fertilním věku se důrazně doporučuje k zabránění těhotenství používat vhodnou antikoncepci a v jejím používání pokračovat po dobu nejméně pěti měsíců po posledním podání přípravku Trudexa.

Použití během kojení

Není známo, zda se adalimumab vylučuje do mateřského mléka, případně zda po požití adalimumabu dochází k jeho systémové absorpci.

Protože se však lidské imunoglobuliny vylučují do mléka, ženy nesmějí kojit v průběhu léčby přípravkem Trudexa a ještě nejméně pět měsíců po jejím ukončení.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Klinické studie

Přípravek Trudexa byl hodnocen u 5293 pacientů v kontrolovaných a otevřených studiích po dobu až 60 měsíců. Tyto studie zahrnovaly pacienty s revmatoidní artritidou s krátkým a dlouhým trváním, pacienty s psoriatickou artritidou, pacienty s ankylozující spondylitidou a pacienty s Crohnovou chorobou. Údaje v tabulce 1 jsou uvedeny na základě kontrolovaných studií (I – IX, CLASSIC I, GAIN a CHARM) (jejich popis je uveden v bodě 5.1), kterých se zúčastnilo 3271 pacientů léčených přípravkem Trudexa a 1809 pacientů, kteří v kontrolovaném období studií dostávali placebo nebo aktivní srovnávací lék.

Podíl pacientů, kteří předčasně ukončili léčbu pro nežádoucí účinky ve dvojité zaslepené kontrolované části studií I – IX, CLASSIC I, GAIN a CHARM byl 5,7% pacientů léčených přípravkem Trudexa a 5,3% u pacientů užívajících kontrolní léčbu.

V tabulce 1 jsou uvedeny nežádoucí účinky, jejichž výskyt v souvislosti s adalimumabem byl ve studiích I – IX, CLASSIC I, GAIN a CHARM přinejmenším možný, a to klinické i laboratorní, seřazeny podle orgánových systémů a frekvence (velmi časté $\geq 1/10$; časté $\geq 1/100$ do $\leq 1/10$; méně časté $\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$) a vzácné $< 1/1000$. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1
Nežádoucí účinky v klinických studiích

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekční a parazitární onemocnění	Časté	infekce dolních cest dýchacích (jako pneumonie, bronchitis), virové infekce (včetně chřipky, herpetických infekcí), kandidóza, bakteriální infekce (včetně zánětů močových cest), infekce horních cest dýchacích
	Méně časté	sepsa, oportunní infekce (včetně tuberkulózy, histoplasmózy), abscesy, infekce kloubů, rané infekce, kožní infekce (zahrnující celulitidy a impetiga), povrchové plísňové kožní infekce (včetně kůže, nehtů a chodidel)
	Vzácné	nekrotizující fasciitis, virová meningitis, divertikulitis
Novotvary benigní, maligní a	Méně časté	kožní papilom

nespecifikované (včetně cyst a polypů)	Vzácné	lymfom, nádory solidních orgánů (včetně nádorů prsů, ovariálních a testikulárních), skvamózní buněčný karcinom kůže
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	lymfopenie
	Méně časté	neutropenie (včetně agranulocytózy), leukopenie, trombocytopenie, anémie, lymfadenopatie, leukocytóza
	Vzácné	pancytopenie, idiopatická trombocytopenie, purpura
Poruchy imunitního systému	Méně časté	systémový lupus erythematosus, angioedém, léková hypersenzitivita, sezónní alergie
	Vzácné	sérová nemoc
Endokrinní poruchy	Vzácné	poruchy štítné žlázy (včetně strumy)
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté	hypokalémie, zvýšení hladin lipidů, poruchy chuti k jídlu (včetně anorexie) hyperurikémie
	Vzácné	hyperkalémie
Psychiatrické poruchy	Méně časté	poruchy nálady, úzkost (včetně nervozity a agitovanosti)
Poruchy nervového systému	Časté	Závratě (včetně vertiga), bolest hlavy, neurologické poruchy vnímání (včetně parestézií)
	Méně časté	synkopa, migréna, třes, poruchy spánku,
	Vzácné	roztroušená skleróza
Oční poruchy	Časté	infekce, podráždění nebo zánět oka
	Méně časté	poruchy zraku, poruchy zrakového vnímání,
	Vzácné	panoftalmitis, iritis, glaukom
Ušní poruchy	Méně časté	tinnitus, nepříjemné pocity v uchu (včetně bolesti a překrvení ucha)
	Vzácné	ztráta sluchu
Srdeční poruchy	Méně časté	arytmie, tachykardie, palpitace
	Vzácné	srdeční zástava, arteriální koronární insuficience, angina pectoris, perikardiální výpotek
Cévní poruchy	Méně časté	hypertenze, návaly, hematom
	Vzácné	cévní okluze, aortální stenóza, tromboflebitis, aneurysma aorty

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté Méně časté Vzácné	kašel, bolest nasofaryngu astma, dušnost, dysfonie, překrvení nosní sliznice, plicní edém, pharyngeální edém, pleurální výpotek, nausea, zánět pohrudnice
Gastrointestinální poruchy	Časté Méně časté Vzácné	průjem, bolest břicha, stomatitis a vředy v ústech, nausea krvácení z rektu, gastritis, zvracení, dyspepsie, nadmutí břicha, zácpa stenóza střev, kolitis, enteritis, esophagitis
Poruchy jater a žlučových cest	Časté Vzácné	zvýšení jaterních enzymů nekróza jater, hepatitis
Poruchy kůže a podkoží	Časté Méně časté Vzácné	vyrážka, dermatitis a ekzém, pruritus, ztráta vlasů kopřivka, psoriáza, ekchymóza a zvýšená tvorba modřin, purpura erythema multiforme, panniculitis
Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně	Časté Vzácné	muskuloskeletární bolesti rhabdomyolýza
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté Vzácné	hematurie, poškození ledvin, příznaky močového měchýře a uretry proteinurie, bolesti ledvin
Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů	Méně časté	poruchy menstruačního cyklu a poruchy děložního krvácení
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Velmi časté Časté Méně časté	reakce v místě podání injekce (včetně bolesti, otoku, zarudnutí nebo svědění) pyrexie, únava (včetně astenie a neklidu) bolest na hrudi, otok, onemocnění podobné chřipce
Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde	Méně časté	zvýšení kreatinkinázy, prodloužení aktivovaného parciálního troboplastinového času, přítomnost protilátek
Zranění a otravy	Méně časté	druhotná poranění, poruchy hojení

Reakce v místě injekčního vpichu

Ve dvanácti kontrolovaných studiích se u 16% pacientů léčených přípravkem Trudexa vyvinuly reakce v místě vpichu (erytém a/nebo svědění, krvácení, bolest nebo otok) v porovnání s 10% pacientů léčených placebem nebo aktivní kontrolou. Reakce v místě injekčního vpichu nevyžadovaly přerušení podávání léčivého přípravku.

Infekce

Ve dvanácti kontrolovaných studiích se u pacientů léčených přípravkem Trudexa vyskytla infekce ve frekvenci 1,49 a u pacientů léčených placebem nebo aktivní kontrolou ve frekvenci 1,42 případů na pacienta léčeného po dobu jednoho roku (případ/pacient/rok). Jednalo se především o infekce horních cest dýchacích, bronchitidu a uroinfekce. Většina pacientů pokračovala po vyléčení infekce v léčbě přípravkem Trudexa.

Výskyt závažných infekcí u pacientů léčených přípravkem Trudexa činil 0,03 případů/pacient/rok a u pacientů léčených placebem nebo aktivní kontrolou 0,03 případů/pacient/rok.

V kontrolovaných a otevřených studiích s přípravkem Trudexa byly hlášeny závažné infekce (včetně fatálních infekcí, které se vyskytovaly vzácně), jako jsou tuberkulóza (včetně miliární a mimoplicní tuberkulózy) a invazivní oportunní infekce (např. diseminovaná histoplasmóza, pneumonie vyvolaná pneumocystis carini, aspergilóza a listerióza). Většina případů tuberkulózy se vyskytla v prvních osmi měsících po zahájení léčby a mohlo se jednat o opětovné vzplanutí latentního onemocnění.

Maligní onemocnění a lymfoproliferativní poruchy

V průběhu kontrolovaného období desíti klinických studií (I-IX a CHARM) s přípravkem Trudexa, v trvání nejméně 12 týdnů byly u pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, psoriatickou artritidou, ankylozující spondylitidou a Crohnovou chorobou pozorovány případy malignit jiného druhu, než jsou lymfomy či nemelanomový karcinom kůže, s četností výskytu 5,7 (3,1 – 10,1) na 1000 patientských let při 95% intervalu spolehlivosti, v porovnání s četností jejich výskytu 4,1 (1,5 – 10,9) na 1000 patientských let u kontrolní skupiny. Skupina s přípravkem Trudexa zahrnovala 2887 pacientů a 1570 pacientů bylo v kontrolní skupině (průměrná doba trvání léčby byla 5,7 měsíců u přípravku Trudexa a 5,5 měsíců u pacientů léčených kontrolou). Četnost výskytu kožních karcinomů nemelanomového typu (95% interval spolehlivosti) byla 7,6 (4,7 – 12,4) na 1000 patientských let u pacientů léčených přípravkem Trudexa a 2,0 (0,5 – 8,2) na 1000 patientských let v kontrolní skupině. Z těchto kožních karcinomů se skvamózní buněčný karcinom vyskytoval s četností 2,4 (1,0 – 5,7) na 1000 patientských let při 95% intervalu spolehlivosti u pacientů léčených přípravkem Trudexa a 0 na 1000 patientských let u kontrolních pacientů. Četnost výskytu lymfomů (95% interval spolehlivosti) byla 1,0 (0,2 – 3,8) na 1000 patientských let u pacientů léčených přípravkem Trudexa a 1,0 (0,1 – 7,3) na 1000 patientských let u kontrolních pacientů.

Když se zkombinují kontrolovaná období desíti studií (I-IX a CHARM) a probíhající otevřené rozšířené fáze studií s průměrnou délkou trvání přibližně 2 roky, zahrnující 4843 pacientů a více než 13000 patientských let léčby, pak pozorovaná četnost výskytu malignit jiného typu, než jsou lymfomy a nemelanomové karcinomy kůže, činí přibližně 13,6 na 1000 patientských let. Pozorovaná četnost výskytu nemelanomového typu kožního karcinomu činí přibližně 9,0 na 1000 patientských let a pozorovaná četnost lymfomů je přibližně 1,2 na 1000 patientských let.

Ve sledování po uvedení přípravku na trh v období od ledna 2003, a to především u pacientů s revmatoidní artritidou, činil výskyt všech hlášených malignit jiného typu než jsou lymfomy a nemelanomové kožní karcinomy, přibližně 1,7 na 1000 patientských let. Hlášená četnost výskytu u kožního karcinomu nemelanomového typu činila přibližně 0,2 a u lymfomů přibližně 0,4 na 1000 patientských let (viz bod 4.4).

Autoprotilátky

U pacientů bylo prováděno vyšetření na autoprotilátky v různých časových intervalech studií I – V s revmatoidní artritidou. V těchto studiích byly u 11,9% pacientů léčených přípravkem Trudexa a u 8,1% pacientů léčených placebem a aktivní kontrolou, kteří měli negativní výchozí titry antinukleárních protilátek, zjištěny pozitivní titry ve 24. týdnu léčby. U dvou pacientů z 3441 nemocných léčených přípravkem Trudexa ve všech studiích s revmatoidní a psoriatickou artritidou došlo k rozvoji klinických příznaků naznačujících možnost nového vzniku syndromu podobnému lupusu. Po vysazení léčby došlo u těchto pacientů ke zlepšení. U žádného pacienta nedošlo k rozvoji lupózní nefritidy či symptomů postižení centrálního nervového systému.

Zvýšení hodnot jaterních enzymů

Klinické studie provedené u revmatoidní artritidy: v kontrolovaných klinických studiích, zaměřených na revmatoidní artritidu (Studie I – IV), bylo zvýšení ALT u pacientů léčených adalimumabem obdobné jako u placeba. U pacientů s časnou revmatoidní artritidou (trvání onemocnění méně než 3 roky) (Studie V) bylo zvýšení ALT častější než u skupiny s kombinovanou léčbou (Trudexa/methotrexát) ve srovnání s monoterapií methotrexátem nebo monoterapií přípravkem Trudexa.

Klinické studie provedené u psoriatické artritidy: zvýšení ALT u pacientů s psoriatickou artritidou se v klinických studiích (Studie VI-VII) vyskytovalo častěji ve srovnání s pacienty s revmatoidní artritidou.

Ve všech studiích (I-VII) byli pacienti se zvýšeným ALT asymptomatictí a ve většině případů bylo toto zvýšení přechodné a odeznělo při pokračování v léčbě.

Klinické studie provedené u Crohnovy choroby: v kontrolovaných klinických studiích byly elevace ALT stejné jak u pacientů léčených adalimumabem, tak placebem.

Další nežádoucí reakce, které se vyskytly v průběhu sledování po uvedení přípravku na trh nebo v klinických studiích fáze IV

Další nežádoucí reakce, které se vyskytly v průběhu sledování po uvedení přípravku na trh nebo v klinických studiích fáze IV jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2
Nežádoucí účinky, které se vyskytly v průběhu sledování po uvedení přípravku na trh a v klinických studiích fáze IV

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek
Poruchy jater a žlučových cest	reaktivace hepatitidy B
Poruchy nervového systému	demyelinizační procesy (jako neuritis optici)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	intersticiální plicní procesy, zahrnující plicní fibrózu
Poruchy kůže a podkoží	kožní vaskulitida
Poruchy imunitního systému	anafylaxe

4.9 Předávkování

V klinických studiích nebyla pozorována toxicita omezující dávku léku. Nejvyšší hodnocenou dávkou bylo opakované intravenózní podávání 10 mg/kg.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: selektivní imunosupresiva, ATC kód: L04AA17

Mechanismus účinku

Adalimumab se specificky váže na TNF a neutralizuje biologickou funkci TNF blokováním jeho interakce s p55 a p75 TNF receptorů na povrchu buněk.

Adalimumab rovněž moduluje biologickou odpověď, která je indukována nebo regulována TNF, včetně změn hladin adhezních molekul zodpovědných za migraci leukocytů (ELAM-1, VACM-1 a ICAM-1 při IC_{50} 1-2 x 10^{-10} M).

Farmakodynamické účinky

Po léčbě přípravkem Trudexa byl u pacientů s revmatoidní artritidou v porovnání s výchozím stavem pozorován rychlý pokles hladin ukazatelů akutní fáze zánětu (C-reaktivní protein (CRP) a sedimentace erytrocytů (FW)) a sérových cytokinů (IL-6). Po podání přípravku Trudexa byly rovněž sníženy sérové koncentrace matrixových metaloproteináz (MMP-1 a MMP-3), které vyvolávají přestavbu tkání způsobující destrukci chrupavek. U pacientů léčených přípravkem Trudexa obvykle došlo ke zlepšení hematologických známek chronického zánětu.

Prudký pokles hladin CRP byl také pozorován u pacientů s Crohnovou chorobou.

Klinické studie

Revmatoidní artritida

Přípravek Trudexa byl hodnocen u více než 3000 pacientů ve všech klinických studiích s revmatoidní artritidou. Někteří pacienti byli léčeni po dobu až 60 měsíců. Účinnost a bezpečnost přípravku Trudexa v léčbě revmatoidní artritidy byly hodnoceny v 5 randomizovaných, dvojitě zaslepených a dobře kontrolovaných studiích.

Ve studii I bylo hodnoceno 271 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, kteří byli ve věku 18 let a starší a selhala u nich léčba nejméně jedním chorobu modifikujícím antirevmatickým lékem a léčba methotrexátem v dávkách 12,5-25 mg (10 mg v případě nesnášenlivosti methotrexátu) jednou týdně nebyla dostatečně účinná, při konstantní dávce 10-25 mg methotrexátu jednou týdně. Pacienti dostávali dávky 20, 40 nebo 80 mg přípravku Trudexa nebo placebo každý druhý týden po dobu 24 týdnů.

Ve studii II bylo hodnoceno 544 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, kteří byli ve věku 18 let a starší a selhala u nich léčba nejméně jedním chorobu modifikujícím antirevmatickým lékem. Pacientům byla po dobu 26 týdnů podávána subkutánně dávka 20 nebo 40 mg přípravku Trudexa každý druhý týden a placebo v týdnu bez podání aktivní léčby nebo placebo bylo podáváno jednou týdně po stejnou dobu. Ve studii nebyly povoleny žádné jiné choroby modifikující antirevmatické léky.

Ve studii III bylo hodnoceno 619 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, kteří byli ve věku 18 let a starší a léčba methotrexátem v dávkách 12,5-25 mg (10 mg v případě nesnášenlivosti methotrexátu) jednou týdně nebyla dostatečně účinná, při konstantní dávce 12,5-25 mg methotrexátu jednou týdně. Ve studii byly tři skupiny. První skupina dostávala injekce placeba jednou

týdně po dobu 52 týdnů. Druhá skupina dostávala přípravek Trudexa 20 mg jednou týdně po dobu 52 týdnů. Třetí skupina byla léčena přípravkem Trudexa 40 mg každý druhý týden, přičemž v týdnu bez podávání aktivní látky dostávali pacienti placebo. Poté byli pacienti zařazeni do otevřené prodloužené fáze studie, kdy bylo podáváno 40 mg přípravku Trudexa každý druhý týden po dobu až 60 měsíců.

Studie IV primárně hodnotila bezpečnost léčby u 636 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, kteří byli ve věku 18 let a starší. Studie se mohli zúčastnit pacienti, kteří dosud neužívali chorobu modifikující antirevmatické léky i pacienti, kteří byli i v průběhu studie léčeni revmatologickou léčbou za předpokladu, že tato terapie byla stabilní po dobu nejméně 28 dní. Jednalo se o léčbu methotrexátem, leflunomidem, hydroxychlorochinem, sulfasalazinem a/nebo solemi zlata. Pacienti byli randomizováni na léčbu 40 mg přípravku Trudexa nebo placebo každý druhý týden po dobu 24 týdnů.

Studie V hodnotila 799 dospělých pacientů se středně až výrazně aktivní časnou revmatoidní artritidou dosud neléčených methotrexátem (průměrné trvání nemoci méně než 9 měsíců). Tato studie hodnotila účinnost přípravku Trudexa 40 mg podávaného každý druhý týden/v kombinaci s methotrexátem, přípravku Trudexa 40 mg každý druhý týden v monoterapii a methotrexátu v monoterapii na snížení příznaků a projevů a rychlost progresu poškození kloubů u revmatoidní artritidy po dobu 104 týdnů.

Primárním výsledným ukazatelem ve studiích I, II a III a sekundárním výsledným ukazatelem ve studii IV bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpovědi ACR 20 ve 24. nebo 26. týdnu. Primárním výsledným ukazatelem ve studii V bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpovědi ACR 50 v týdnu 52. Ve studiích III a V bylo dalším primárním výsledným ukazatelem v 52. týdnu zpomalení progresu onemocnění (stanovené pomocí RTG vyšetření). Studie III měla také primární výsledný ukazatel změnu kvality života.

ACR odpověď

Procento pacientů léčených přípravkem Trudexa, kteří dosáhli odpovědi ACR 20, 50 a 70 bylo ve studiích I, II a III shodné. Výsledky při podávání dávky 40 mg každý druhý týden jsou shrnuty v tabulce 3.

Tabulka 3: ACR odpověď v placebem kontrolovaných studiích (procento pacientů)

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

^a Studie I za 24 týdnů, Studie II za 26 týdnů a Studie III za 24 a 52 týdnů

^b přípravek Trudexa 40 mg podávaný každý druhý týden

^c MTX = methotrexát

**p<0,01, Trudexa versus placebo

Ve studiích I-IV došlo po 24 a 26 týdnech léčby v porovnání s placebem ke zlepšení všech jednotlivých složek kritérií odpovědi ACR (počet bolestivých a oteklých kloubů, hodnocení aktivity onemocnění a bolesti lékařem a pacientem, skóre indexu disability (HAQ) a hodnoty CRP (mg/dl)).

Ve studii III toto zlepšení přetrvávalo po dobu 52 týdnů. Kromě toho stupeň dosažené odpovědi ACR přetrvával u většiny pacientů, kteří byli sledováni v otevřené prodloužené fázi studie do týdne 104. 114 z celkem 207 pacientů pokračovalo v léčbě přípravkem Trudexa v dávce 40 mg každý druhý týden po dobu až 60 měsíců. Z těchto pacientů dosáhlo v 60. měsíci 86 pacientů odpovědi ACR 20, 72 pacientů odpovědi ACR 50 a 41 pacientů odpovědi ACR 70.

Ve studii IV byla ACR 20 odpověď u pacientů léčených přípravkem Trudexa a standardní léčbou statisticky významně lepší než u pacientů léčených placebem a standardní léčbou ($p < 0,001$).

Ve studiích I - IV dosáhli pacienti léčení přípravkem Trudexa statisticky významné odpovědi ACR 20 a 50 v porovnání s placebem již za jeden až dva týdny po zahájení léčby.

Ve studii V u pacientů s časnou revmatoidní artritidou, kteří dosud nebyli léčení methotrexátem, vedla kombinační léčba přípravkem Trudexa a methotrexátem k rychlejší a významně větší odpovědi ACR než monoterapie methotrexátem a monoterapie přípravkem Trudexa v 52. týdnu a odpověď přetrvávala i ve 104. týdnu (viz tabulka 4).

**Tabulka 4: Odpověď ACR ve studii V
(procento pacientů)**

Odpověď	MTX n=257	Trudex a n=274	Trudexa/MT X n=268	Hodnota p ^a	Hodnota p ^b	Hodnota p ^c
ACR 20						
Týden 52	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	<0,001	0,043
Týden 104	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	<0,001	0,140
ACR 50						
Týden 52	45,9%	41,2%	61,6%	<0,001	<0,001	0,317
Týden 104	42,8%	36,9%	59,0%	<0,001	<0,001	0,162
ACR 70						
Týden 52	27,2%	25,9%	45,5%	<0,001	<0,001	0,656
Týden 104	28,4%	28,1%	46,6%	<0,001	<0,001	0,864
a. Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie methotrexátem a kombinační terapie přípravkem Trudexa/methotrexát pomocí Mann-Whitneova U testu. b. Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie přípravkem Trudexa a kombinační terapie přípravkem Trudexa/methotrexát pomocí Mann-Whitneova U testu. c. Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie přípravkem Trudexa a monoterapie methotrexátem pomocí Mann-Whitneova U testu.						

V týdnu 52 dosáhlo 42,9% pacientů léčených kombinací přípravku Trudexa/methotrexát klinickou remisi ($\text{DAS28} < 2,6$) v porovnání s 20,6% pacientů léčených methotrexátem v monoterapii a 23,4% pacientů léčených přípravkem Trudexa v monoterapii. Kombinační terapie přípravkem Trudexa/methotrexátem byla klinicky a statisticky lepší než monoterapie methotrexátem ($p < 0,001$) a monoterapie přípravkem Trudexa ($p < 0,001$) z hlediska dosažení stavu nízké aktivity choroby u pacientů se střední až těžkou formou revmatoidní artritidy diagnostikovanou v nedávné době. Odpověď u obou větví studie s monoterapií byla podobná ($p = 0,447$).

RTG odpověď

Ve studii III, kde průměrné trvání revmatoidní artritidy u pacientů léčených přípravkem Trudexa bylo přibližně 11 let, bylo strukturální poškození kloubů hodnoceno radiograficky a vyjádřeno jako změna modifikovaného celkového Sharpova skóre a jeho komponent, skóre erozí a skóre zúžení kloubní štěrbin. U pacientů léčených přípravkem Trudexa/methotrexátem byla zjištěna významně menší RTG progresse v 6. a 12. měsíci léčby než u pacientů léčených methotrexátem v monoterapii (viz tabulka 5). Údaje z otevřené prodloužené fáze ukazují, že snížení stupně progresse strukturálního poškození u části pacientů přetrvává po dobu 60 měsíců. 113 z 207 pacientů původně léčených přípravkem Trudexa

v dávce 40 mg každý druhý týden bylo po 5 letech radiograficky zhodnoceno. U 66 z těchto pacientů nedošlo k progresi nebo strukturálnímu poškození, což bylo definováno jako nulová či nižší změna hodnoty TSS.

Tabulka 5: Průměrné RTH změny po 12 měsících ve studii III

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

^amethotrexát

^b95% intervaly spolehlivosti pro rozdíly změny skóre mezi methotrexátem a přípravkem Trudexa

^cna základě analýzy pořadí

^dzúžení kloubní štěrbin

Ve studii V bylo strukturální poškození kloubů hodnoceno radiograficky a vyjádřeno jako změna upraveného celkového Sharpova skóre (viz tabulka 6).

Tabulka 6: Radiografické průměrné změny v týdnu 52 ve studii V

	MTX n=257 (95% interval spolehlivosti)	Trudexa n=274 (95% interval spolehlivosti)	Trudexa/MTX n=268 (95% interval spolehlivosti)	Hodnota p ^a	Hodnota p ^b	Hodnota p ^c
Celkové Sharpovo skóre	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	<0,001	0,0020	<0,001
Skóre eroze	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	<0,001	0,0082	<0,001
JSN skóre	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	<0,001	0,0037	0,151
a. Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie methotrexátem a kombinační terapie přípravkem Trudexa/methotrexát pomocí Mann-Whitneova U testu. b. Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie přípravkem Trudexa a kombinační terapie přípravkem Trudexa/methotrexát pomocí Mann-Whitneova U testu. c. Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie přípravkem Trudexa a monoterapie methotrexátem pomocí Mann-Whitneova U testu.						

Po 52 a 104 týdnech terapie bylo procento pacientů bez progresu (změna modifikovaného Sharpova skóre oproti výchozímu stavu $\leq 0,5$) významně vyšší při kombinační terapii přípravkem Trudexa/methotrexát (63,8%, resp. 61,2%) v porovnání s monoterapií methotrexátem (37,4%, resp. 33,5%, $p < 0,001$) a monoterapií přípravkem Trudexa (50,7%, $p < 0,002$, resp. 44,5%, $p < 0,001$).

Kvalita života a tělesné funkce

Kvalita života odvozená od zdravotního stavu a tělesné funkce byly ve čtyřech původních kontrolovaných studiích hodnoceny indexem disability pomocí Dotazníku hodnocení zdraví (Health Assessment Questionnaire – HAQ). Tento parametr byl předem stanoveným primárním výsledným ukazatelem v 52. týdnu ve studii III. U všech dávek/režimů podávání přípravku Trudexa ve všech čtyřech studiích bylo prokázáno statisticky významně větší zlepšení indexu disability HAQ mezi výchozí hodnotou a hodnotou v 6. měsíci v porovnání s placebem a ve studii III byly pozorovány

stejně výsledky v 52. týdnu. Tyto nálezy podporují i výsledky Stručného formuláře průzkumu zdraví (SF 36) u všech dávek/režimů podávání přípravku Trudexa ve všech čtyřech studiích se statisticky významným zlepšením skóre souhrnu tělesných komponent (physical component summary – PCS) a statisticky významným zlepšením skóre příznaků bolesti a vitality při dávkování přípravku 40 mg každý druhý týden. Ve všech třech studiích, ve kterých byla hodnocena únavnost (studie I, III, IV) byl pozorován její statisticky významný pokles stanovením funkčního hodnocení léčby chronického onemocnění (FACIT).

Ve studii III přetrvávalo zlepšení fyzických funkcí při nezaslepené léčbě až do týdne 260 (60 měsíců). Zlepšení kvality života bylo hodnoceno po dobu 156 týdnů (36 měsíců), toto zlepšení přetrvávalo v průběhu celého tohoto období.

Ve studii V se zlepšení indexu disability HAQ a tělesné komponenty v průzkumu SF 36 prokázalo jako větší ($p<0,001$) při kombinaci léčby přípravkem Trudexa/methotrexátem než při monoterapii methotrexátem v 52. týdnu a zůstávalo větší až do 104. týdne.

Psoriatická artritida

Trudexa 40 mg podávaná každý druhý týden byla studována u pacientů se střední a výraznou aktivitou psoriatické artritidy ve dvou placebem kontrolovaných studiích, studiích VI a VII. Ve studii VI, která trvala 24 týdnů, bylo léčeno 313 dospělých pacientů s nedostatečnou odpovědí na nesteroidní antirevmatika a z nich přibližně 50% užívalo methotrexát. Ve studii VII, která trvala 12 týdnů, bylo léčeno 100 pacientů s nedostatečnou odpovědí na léčbu DMARD.

Pro malý počet studovaných pacientů s psoritickou artropatií podobnou ankylozující spondylitidě nejsou k dispozici dostatečné důkazy o účinnosti přípravku Trudexa (viz tabulka 7).

Tabulka 7: Odpověď ACR v placebem kontrolovaných studiích u pacientů s psoriatickou artritidou (procento pacientů)

Odpověď	Studie VI		Studie VII	
	Placebo n=162	Trudexa n=151	Placebo n=49	Trudexa n=51
ACR 20				
Týden 12	14%	58%***	16%	39%*
Týden 24	15%	57%***	N/A	N/A
ACR 50				
Týden 12	4%	36%***	2%	25%***
Týden 24	6%	39%***	N/A	N/A
ACR 70				
Týden 12	1%	20%***	0%	14%*
Týden 24	1%	23%***	N/A	N/A

*** $p<0,001$ pro všechna porovnání mezi přípravkem Trudexa a placebem

* $p<0,05$ pro všechna porovnání mezi přípravkem Trudexa a placebem

N/A neuplatňuje se

ACR odpověď ve studii VI byla obdobná při současné léčbě methotrexátem jako odpověď bez léčby touto látkou.

U pacientů léčených přípravkem Trudexa bylo prokázáno zlepšení mezi výchozím stavem a stavem v týdnu 24 u tělesné funkce hodnocené pomocí HAQ a u Stručného formuláře průzkumu zdraví (SF 36).

Ankylozující spondylitida

Přípravek Trudexa 40 mg byl podáván každý druhý týden ve dvou randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích 393 pacientům s aktivní ankylozující spondylitidou, u nichž nebyla dostatečná odpověď na konvenční terapii (průměrné výchozí skóre aktivity choroby [Bath Ankylosis Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] bylo u všech skupin 6,3). Studie trvaly 24 týdnů. 79 pacientů (20,1%) bylo léčeno současně chorobu modifikujícími antirevmatiky a 37 pacientů (9,4%) glukokortikoidy. Po zaslepené fázi následovala otevřená fáze, během níž pacienti dostávali přípravek Trudexa 40 mg každý druhý týden subkutánně po dobu dalších 28 týdnů. Subjekty hodnocení (n=215, 54%), u kterých se v týdnech 12, 16 nebo 20 nepodařilo dosáhnout ASAS 20, byli předčasně zařazeni do otevřené fáze studie a každý druhý týden pak dostávali subkutánně 40 mg adalimumabu a byli poté v dvojité zaslepených statistických analýzách považováni za na léčbu neodpovídající.

V rozsáhlejší studii (VIII) s 315 pacienty výsledky prokázaly statisticky signifikantní zlepšení symptomů ankylozující spondylitidy u pacientů léčených přípravkem Trudexa ve srovnání s placebem. Signifikantní odpověď byla poprvé pozorována v týdnu 2 a přetrvávala až do týdne 24 (Tabulka 8).

Tabulka 8 – Účinné odpovědi v placebem kontrolované studii s ankylozující spondylitidou – studie VIII
Redukce symptomů

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

***, ** Statisticky signifikantní při $p < 0,001$, $< 0,01$ pro všechna srovnání mezi přípravkem Trudexa a placebem v týdnech 2, 12 a 24

a stanovení stupně ankylozující spondylitidy (ASsessment in Ankylosing Spondylitis)

b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Pacienti léčení přípravkem Trudexa vykazovali signifikantně významnější zlepšení v týdnu 12, které přetrvávalo až do týdne 24 a to v obou dotaznících SF36 i v ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire - dotazník kvality života pacientů s ankylozující spondylitidou).

Obdobné tendence (ne všechny statisticky signifikantní) byly pozorovány v menší randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii (IX) u 82 dospělých pacientů s aktivní ankylozující spondylitidou.

Crohnova choroba

Bezpečnost a účinnost přípravku Trudexa byla ověřena u více než 1400 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou (index aktivity Crohnovy choroby (CDAI) ≥ 220 a ≤ 450)

v randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích. U 478 zúčastněných pacientů (32%) byl potvrzen výskyt těžkého onemocnění (skóre CDAI > 300, souběžně léčení kortikosteroidy a/nebo imunosupresivy), což odpovídá populaci definované v indikacích (viz bod 4.1). Bylo povoleno současné podávání konstantních dávek aminosylyclátů, kortikosteroidů a/nebo imunomodulačních léků, přičemž 79% pacientů pokračovalo v užívání nejméně jednoho z těchto léků.

Indukce klinické remise (definovaná jako CDAI < 150) byla hodnocena ve dvou studiích, CLASSIC I a GAIN. Ve studii CLASSIC I bylo 299 pacientů dosud neléčených TNF-antagonisty randomizováno do jedné ze čtyř terapeutických stupin; pacienti užívalí placebo v týdnech 0 a 2, užívalí přípravek Trudexa v dávce 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2, nebo 80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2, případně 40 mg v týdnu 0 a 20 mg v týdnu 2. Ve studii GAIN bylo 325 pacientů, u kterých došlo ke ztrátě odpovědi či k rozvoji intolerance na infliximab, randomizováno do skupin, kdy užívali buď přípravek Trudexa v dávce 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2 nebo placebo v týdnech 0 a 2. Primárně na léčbu neodpovídající pacienti byli ze studií vyřazení, a proto nebyli dále hodnoceni.

Přetrvávání klinické remise bylo hodnoceno ve studii CHARM. V nezaslepené fázi studie CHARM užívalo 854 pacientů dávku 80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2. V týdnu 4 byli pacienti randomizováni do skupin, kdy užívali buď 40 mg každý druhý týden, 40 mg každý týden nebo placebo při celkové délce trvání studie 56 týdnů. Pacienti s klinickou odpovědí na léčbu v týdnu 4 (pokles CDAI $\geq$ 70) byli stratifikováni a hodnoceni odděleně od těch, kteří v týdnu 4 klinické odpovědi nedosáhli. Snižování dávek kortikosteroidů bylo povoleno po týdnu 8.

Indukce remise a četnost odpovědí ve studiích CLASSIC I a GAIN uvádí tabulka 9.

**Tabulka 9: Indukce klinické remise a odpovědí
(Procento pacientů)**

	CLASSIC I: Pacienti dosud neléčení infliximabem			GAIN: Pacienti dříve léčení infliximabem	
	Placebo N=74	Trudexa 80/40 mg N=75	Trudexa 160/80 mg N=76	Placebo N=166	Trudexa 160/80 mg N=159
Týden 4					
Klinická remise	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klinická odpověď (CR- 100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Všechny hodnoty p slouží k párovému srovnání hodnot pro přípravek Trudexa versus placebo

* p < 0,001

** p < 0,01

U obou úvodních dávkovacích schémat, jednak u 160/80 mg i u 80/40 mg, byly v období do týdne 8 pozorovány podobné počty remisí, nežádoucí účinky byly častěji pozorovány ve skupině se 160/80 mg.

Ve studii CHARM dosáhlo v týdnu 4 58% pacientů (499 z 854) klinické odpovědi a byli zařazeni do primárního hodnocení. Z těchto pacientů, jež v týdnu 4 dosáhli klinické odpovědi na léčbu, bylo 48% už dříve vystaveno anti-TNF terapii. Doba trvání remise a počty odpovídajících pacientů jsou uvedeny v tabulce 10. Výsledky klinické odpovědi zůstávaly konstantní bez ohledu na předchozí expozici TNF antagonistům.

**Tabulka 10: Přetrvávání klinické remise a odpovědi
(Procento pacientů)**

	Placebo	Trudexa v dávce	Trudexa v dávce
--	----------------	------------------------	------------------------

		40 mg každý druhý týden	40 mg týdně
Týden 26	N=170	N=172	N=157
Klinická remise	17%	40%*	47%*
Klinická odpověď (CR-100)	27%	52%*	52%*
Pacienti v remisi bez užívání steroidů po dobu ≥ 90 dní ^a	3% (2 z 66)	19% (11 z 58) **	15% (11 ze 74) **
Týden 56	N=170	N=172	N=157
Klinická remise	12%	36%*	41%*
Klinická odpověď (CR-100)	17%	41%*	48%*
Pacienti v remisi bez užívání steroidů po dobu ≥ 90 dní ^a	5% (3 z 66)	29% (17 z 58) *	20% (15 ze 74) **

* p < 0,001 párové srovnání hodnot pro přípravek Trudexa versus placebo

** p < 0,02 párové srovnání hodnot pro přípravek Trudexa versus placebo

^a u těch, kteří užívali kortikosteroidy ve výchozí situaci

Z celkového množství pacientů, kteří v týdně 4 bez odpovědi na léčbu, dosáhlo v týdnu 12 odpovědi 43% pacientů léčených přípravkem Trudexa, ve srovnání s 30% pacientů, jež dostávali placebo. Tyto výsledky naznačují, že někteří pacienti, kteří nedosáhli odpovědi v týdnu 4 profitují z pokračování udržovací léčby do týdne 12. Léčba, pokračující po 12 týdnu nevedla k významně více odpovědím (viz bod 4.2).

Kvalita života

Ve studiích CLASSIC I a GAIN bylo v týdnu 4 u pacientů, randomizovaných do skupin užívajících přípravek Trudexa v dávkách 80/40 mg a 160/80 mg, dosaženo, ve srovnání s placebem, úplného skóre ve specifickém, na chorobu zaměřeném dotazníku IBDQ (inflammatory bowel disease questionnaire), u studie CHARM v týdnech 26 a 56 byly tyto výsledky rovněž pozorovány ve skupině léčené adalimumabem, v porovnání se skupinou léčenou placebem.

Immunogenita

Tvorba protilátek proti adalimumabu je spojena se zvýšenou clearance a sníženou účinností adalimumabu. Mezi přítomností protilátek proti adalimumabu a nežádoucími účinky neexistuje žádná zjevná korelace.

Pacientům ve studiích I, II a III byly v různých časových okamžicích prováděny testy na přítomnost protilátek proti adalimumabu, a to během 6 až 12-ti měsíčního období léčby. V klíčových studiích byly detekovány protilátky proti adalimumabu u 58 z 1053 pacientů (5,5%) léčených adalimumabem v porovnání se 2 ze 370 pacientů (0,5%) léčených placebem. U pacientů, kteří nebyli souběžně léčeni methotrexátem, byl tento výskyt ve 12,4% v porovnání s 0,6% v případech, kdy byl adalimumab podáván spolu s léčbou methotrexátem.

U pacientů s psoriatickou artritidou byly protilátky proti adalimumabu identifikovány u 38 ze 376 subjektů (10%), léčených adalimumabem. U pacientů, kterým nebyl současně podáván methotrexát, byla incidence 13,5% (24 ze 178 subjektů), ve srovnání s incidencí 7% (14 ze 198 subjektů), kdy byl adalimumab užíván jako doplňkové léčivo k methotrexátu.

U pacientů s ankylozující spondylitidou byly protilátky identifikovány u 17 ze 204 subjektů (8,3%), jež byli léčeni adalimumabem. U pacientů, kterým nebyl současně podáván methotrexát, byla

incidence 16 ze 185 subjektů (8,6%), ve srovnání s incidencí 1 z 19 subjektů (5,3%), kdy byl adalimumab užíván jako doplňkové léčivo k methotrexátu.

Protože imunogenní analýzy jsou specifické pro příslušný přípravek, není možné kvantitativní srovnání proti jiným přípravkům.

U pacientů s Crohnovou chorobou byly protilátky proti adalimumabu identifikovány u 7 z 269 subjektů (2,6%) léčených adalimumabem.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po jednorázovém subkutánním podání dávky 40 mg byla absorpce a distribuce adalimumabu pomalá a vrcholové sérové koncentrace byly dosaženy zhruba za 5 dní po jeho podání. Průměrná biologická dostupnost adalimumabu se odhaduje na 64%, a to na základě výsledků ze tří studií s podáním jednorázové dávky 40 mg subkutánně. Po jednorázových intravenózních dávkách v rozmezí 0,25-10 mg/kg byly koncentrace léku úměrné podané dávce. Po dávkách 0,5 mg/kg (cca 40 mg) se clearance pohybovala mezi 11-15 ml/hod, distribuční objem (V_{ss}) se pohyboval mezi 5-6 l a průměrný terminální poločas byl přibližně 2 týdny. Koncentrace adalimumabu v synoviální tekutině u několika pacientů s revmatoidní artritidou představovala 31-96% sérové koncentrace léku.

Po subkutánním podání 40 mg přípravku Trudexa každý druhý týden byla průměrná koncentrace v ustáleném stavu přibližně 5 µg/ml (bez souběžného podávání methotrexátu) a 8-9 µg/ml (při současném podávání methotrexátu). Sérové koncentrace adalimumabu v ustáleném stavu stoupaly u pacientů s revmatoidní artritidou (RA) přibližně proporcionálně s dávkou při subkutánním dávkování 20, 40 a 80 mg každý druhý týden i každý týden.

Při užití startovací dávky 80 mg přípravku Trudexa v týdně 0, následované dávkou 40 mg v týdně 2, bylo u pacientů s Crohnovou chorobou během indukčního období dosaženo průměrných sérových koncentrací adalimumabu přibližně 5,5 µg/ml. Při startovací dávce 160 mg přípravku Trudexa v týdně 0, následované dávkou 80 mg přípravku Trudexa v týdně 2, došlo v průběhu indukčního období k dosažení průměrných sérových koncentrací adalimumabu přibližně 12 µg/ml. U pacientů s Crohnovou chorobou, kteří dostávali udržovací dávku přípravku Trudexa 40 mg každý druhý týden, byly pozorovány střední průměrné ustálené hladiny přibližně 7 µg/ml.

Populační farmakokinetické analýzy s údaji od více než 1300 pacientů s RA zjistily trend směrem k vyšší zdánlivé clearance adalimumabu s rostoucí tělesnou váhou. Po úpravě váhových rozdílů, pohlaví a věku byl zřejmý minimální efekt na clearance adalimumabu. Koncentrace volného adalimumabu v séru (nevázaného na protilátky proti adalimumabu, AAA) byly nižší u pacientů s detekovanými protilátkami proti adalimumabu. Přípravek Trudexa nebyl studován u dětí či u pacientů s postižením jater nebo ledvin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě studií toxicity po jednorázovém podání, toxicity po opakovaném podání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studii u opic makaka jávského (*Macaca fascicularis*), kterým byly podávány dávky adalimumabu 0, 30 a 100 mg/kg (9-17 opic ve skupině) sledující embryofetální toxicitu a perinatální vývoj, nebyl zjištěn žádný faktor naznačující poškození plodů. Studie karcinogenity a standardní hodnocení toxického vlivu na fertilitu a studie postnatální toxicity s adalimumabem nebyly prováděny, protože neexistuje vhodný model pro protilátky s omezenou zkříženou reaktivitou na TNF hlodavců a na rozvoj neutralizačních protilátek u hlodavců.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol
Monohydrát kyseliny citronové
Dihydrát citronanu sodného
Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Hydroxid sodný
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C - 8°C). Uchovávejte injekční stříkačku v krabici. Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Trudexa 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce na jedno použití určené pro použití pacientem (injekční stříkačka ze skla typu I).

Balení:

- 1 předplněná injekční stříkačka (0,8 ml sterilního roztoku) s 1 tampónem napuštěným alkoholem, vše v blistru.
- 2 předplněné injekční stříkačky (0,8 ml sterilního roztoku), každá s 1 tampónem napuštěným alkoholem, vše v blistru.
- 4 předplněné injekční stříkačky (0,8 ml sterilního roztoku), každá s 1 tampónem napuštěným alkoholem, vše v blistru.
- 6 předplněných injekčních stříkaček (0,8 ml sterilního roztoku), každá s 1 tampónem napuštěným alkoholem, vše v blistru.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/03/257/002

EU/1/03/257/003

EU/1/03/257/004

EU/1/03/257/005

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

1. září 2003

10. DATUM REVIZE TEXTU

{MM/RRRR}

Přípavek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Trudexa 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce s ochranným krytem jehly

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka na jedno použití o objemu 0,8 ml obsahuje 40 mg adalimumabu.

Adalimumabum je rekombinantní lidská monoklonální protilátka produkovaná ovariálními buňkami čínských křečků.

Úplný seznam pomocných látek – viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce s ochranným krytem jehly

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Revmatoidní artritida

Přípravek Trudexa v kombinaci s methotrexátem je indikován:

- k léčbě středně těžké až těžké aktivní revmatoidní artritidy u dospělých pacientů, jestliže odpověď na chorobu modifikující antirevmatické léky včetně methotrexátu není dostatečná.
- k léčbě těžké aktivní a progresivní revmatoidní artritidy u dospělých pacientů, kteří nebyli v minulosti léčeni methotrexátem.

Přípravek Trudexa je možné podávat v monoterapii při nesnášenlivosti methotrexátu nebo v případech, kdy pokračování v léčbě methotrexátem není vhodné.

RTG vyšetřováním bylo prokázáno, že přípravek Trudexa snižuje rychlost progresu poškození kloubů a že zlepšuje fyzické funkce, pokud je podáván v kombinaci s methotrexátem.

Psoriatická artritida

Přípravek Trudexa je indikován k léčbě aktivní a progresivní psoriatické artritidy u dospělých pacientů, u kterých odpověď na předchozí léčbu chorobu modifikujícím antirevmatickým přípravkem nebyla dostatečná.

Ankylozující spondylitida

Trudexa je indikována k léčbě dospělých pacientů s těžkou aktivní ankylozující spondylitidou, u kterých nebyla dostatečná odpověď na konvenční léčbu.

Crohnova choroba

Přípravek Trudexa je indikován k léčbě těžké aktivní Crohnovy choroby u pacientů, kteří i přes plnou a adekvátní léčbu kortikosteroidy a/nebo imunosupresivy na tuto léčbu neodpovídali, kteří ji netolerují nebo je u nich z léčebných příčin kontraindikována.

Při zahájení léčby by měl být přípravek Trudexa podáván v kombinaci s kortikosteroidy. Při nesnášenlivost kortikosteroidů nebo v případě, kdy léčba kortikosteroidy není vhodná, může být přípravek Trudexa podáván samostatně (viz bod 4.2).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Trudexa má být zahájena a sledována odborným lékařem se zkušenostmi v diagnostice a léčbě revmatoidní artritidy, psoriatické artritidy, ankylozující spondylitidy nebo Crohnovy choroby. Pacienti léčení přípravkem Trudexa musí být vybaveni speciální informační kartičkou.

Po řádném proškolení v podávání injekce si pacienti mohou přípravek Trudexa aplikovat sami, jestliže jejich lékař rozhodne, že je to vhodné, a je-li zajištěn podle potřeby lékařský dohled.

Po dobu léčby přípravkem Trudexa je třeba upravit dávky ostatních současně užívaných léčiv (např. kortikosteroidů a/nebo imunomodulačních léků).

Dospělí

Revmatoidní artritida

Doporučená dávka přípravku Trudexa u dospělých pacientů s revmatoidní artritidou je 40 mg adalimumabu podávaného jako jedna dávka subkutánně každý druhý týden. Během léčby přípravkem Trudexa je doporučeno pokračovat v léčbě methotrexátem.

Během léčby přípravkem Trudexa se může pokračovat v podávání glukokortikoidů, salicylátů, nesteroidních antiflogistik či analgetik. Pro kombinaci s chorobu modifikujícími antirevmatickými léky, s výjimkou methotrexátu, viz body 4.4 a 5.1.

Pokud u některých pacientů na monoterapii adalimumabem dojde ke snížení odpovědi na léčbu, může být u těchto pacientů prospěšné zvýšení dávky na 40 mg jednou týdně.

Psoriatická artritida a ankylozující spondylitida

Doporučená dávka přípravku Trudexa u pacientů s psoriatickou artritidou a ankylozující spondylitidou je 40 mg adalimumabu podávaného každé dva týdny v jedné dávce subkutánně.

Dostupné údaje nasvědčují tomu, že klinické odpovědi na léčbu je dosaženo u všech výše uvedených indikací obvykle během 12 týdnů léčby. U pacientů, u kterých nedošlo k odpovědi během této doby, je nutné pečlivě zvážit její pokračování.

Crohnova choroba

Doporučená úvodní dávka přípravku Trudexa u dospělých pacientů s těžkou Crohnovou chorobou je 80 mg v týdnu 0, dále pak 40 mg v týdnu 2. V případě nutnosti rychlejšího nástupu odpovědi na léčbu je možno užít dávkovací schéma se 160 mg v týdnu 0 (dávka může být užita jako 4 injekce v jednom dni nebo dvě injekce za den ve dvou následujících dnech) a 80 mg v týdnu 2, je však nutno si uvědomit vyšší riziko nežádoucích účinků, které při zahájení léčby hrozí.

Po zahájení léčby je doporučená dávka 40 mg každé dva týdny, podávané subkutánní injekcí. Také v případě, kdy pacient užívání přípravku Trudexa ukončil a příznaky a projevy nemoci se objeví znova, může být přípravek Trudexa opětovně nasazen. Zkušenost se znovunasazením léčby po více než 8 týdnech od předchozí dávky je omezená.

V průběhu udržovací léčby by měly být dávky kortikosteroidů postupně snižovány ve shodě se zavedenými postupy klinické praxe.

Někteří pacienti, u kterých dojde k poklesu odpovědi na léčbu, mohou profitovat ze zvýšení intenzity dávkování na 40 mg přípravku Trudexa každý týden.

Někteří pacienti, u nichž se odpověď na léčbu nerozvinula do týdne 4, mohou profitovat, pokud v udržovací léčbě pokračují až do týdne 12. U pacientů, u kterých se v průběhu tohoto období odpověď na léčbu nerozvine, musí být další pokračování v léčbě pečlivě zváženo.

Starší pacienti

Není zapotřebí žádná úprava dávky.

Děti a dospívající

Nejsou žádné zkušenosti s podáváním u dětí.

Pacienti s poruchou funkce ledvin a/nebo jater

Přípravek Trudexa nebyl studován u této populace pacientů. Proto nelze uvést žádná doporučení ohledně dávky léku.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.

Aktivní tuberkulóza nebo jiné závažné infekce, jako je sepse a oportunní infekce (viz bod 4.4).

Středně těžké až těžké srdeční selhání (NYHA třída III/IV) (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Infekce

Pacienti musí být pečlivě sledováni z hlediska výskytu infekcí včetně tuberkulózy, a to před léčbou, během léčby i po ukončení léčby přípravkem Trudexa. Vzhledem k tomu, že eliminace adalimumabu z organismu může trvat až pět měsíců, sledování musí trvat po celou tuto dobu.

Léčba přípravkem Trudexa nesmí být zahájena u pacientů s aktivní infekcí včetně chronické nebo lokalizované infekce do té doby, než jsou tyto infekce terapeuticky zvládnuty.

Pečlivě musí být sledováni ti pacienti, u nichž dojde během léčby přípravkem Trudexa k rozvoji nové infekce. Pokud u pacienta dojde k rozvoji nové závažné infekce, podávání přípravku Trudexa se přeruší do doby, než jsou tyto infekce terapeuticky zvládnuty. Lékaři musí být opatrní při zvažování léčby přípravkem Trudexa u pacientů s anamnézou recidivující infekce nebo u pacientů, jejichž celkový zdravotní stav k infekcím predisponuje, včetně těch, kteří současně užívají imunosupresivní medikaci.

Při léčbě přípravkem Trudexa byly hlášeny těžké infekce, sepse, tuberkulóza a další oportunní infekce končící i úmrtím.

Závažné infekce:

V klinických studiích bylo u pacientů, užívajících přípravek Trudexa, pozorováno zvýšení rizika závažných infekcí a hlášení ze sledování po uvedení přípravku na trh tyto nálezy potvrdily. Zvláště významné jsou infekce jako například pneumonie, pyelonefritida, septická artritida a septikémie.

Tuberkulóza:

U pacientů, léčených přípravkem Trudexa, byly hlášeny případy tuberkulózy. Je třeba zmínit, že u většiny z těchto případů šlo o tuberkulózu extrapulmonální, t.j. diseminovanou.

Před zahájením léčby přípravkem Trudexa musí být všichni pacienti vyšetřeni na přítomnost aktivní či inaktivní (latentní) tuberkulózy. Toto vyšetření má spočívat v podrobné osobní anamnéze cílené na výskyt tuberkulózy v minulosti, či na možné dřívější kontakty s pacienty s aktivní tuberkulózou a na dřívější a/nebo současnou imunosupresivní léčbu. U všech pacientů musí být provedena příslušná orientační vyšetření, tj. kožní tuberkulinový test a RTG vyšetření hrudníku (mohou se použít místní doporučení). Doporučuje se, aby provedení těchto testů bylo zaznamenáno v informační kartičce pacienta. Předepisujícím lékařům připomínáme riziko falešně negativních výsledků kožního tuberkulinového testu, a to zejména u těžce nemocných nebo pacientů se sníženou imunitní odpovědí.

Léčba přípravkem Trudexa nesmí být zahájena u pacientů s diagnostikovanou aktivní tuberkulózou (viz bod 4.3).

V případě diagnózy latentní tuberkulózy musí být ještě před zahájením léčby přípravkem Trudexa započata příslušná antituberkulózní profylaxe v souladu s místními doporučeními. V těchto případech se musí velmi pečlivě zvážit poměr přínosu a rizika léčby přípravkem Trudexa.

Pacienty je třeba poučit, aby vyhledali lékaře, pokud se objeví během léčby přípravkem Trudexa nebo po jejím ukončení příznaky suspektní pro tuberkulózu (např. přetrvávající kašel, vyčerpání či váhový úbytek, mírně zvýšená teplota).

Jiné oportunní infekce:

Byly hlášeny závažné a těžce probíhající oportunních infekce, spojené s užíváním přípravku Trudexa, jako například pneumonie způsobená pneumocystis carinii, diseminovaná histoplazmóza, listerióza a aspergilóza.

Jestliže pacient, léčený přípravkem Trudexa, vykazuje prodloužené nebo atypické symptomy infekce nebo celkového zhoršení zdravotního stavu, je třeba zvážit možnost nejčastěji se vyskytujících oportunních infekcí.

Reaktivace hepatitis B

Reaktivace hepatitis B se objevila u těch pacientů, užívajících TNF-antagonisty včetně přípravku Trudexa, kteří jsou chronickými nositeli tohoto viru. Některé z případů byly fatální. Pacienti, jimž hrozí riziko nákazy HBV infekcí, by měli být vyšetřeni na přítomnost možné nákazy HBV ještě před započetím terapie přípravkem Trudexa. Nositelé HBV, kteří vyžadují léčbu přípravkem Trudexa, musí být v průběhu léčby a několik dalších měsíců po jejím ukončení pečlivě sledováni z hlediska výskytu známek či projevů aktivní HBV infekce. Adekvátní údaje o léčbě pacientů, nositelů HBV, kombinací TNF-antagonisty a antivirotika z důvodu zabránění reaktivace HBV, nejsou k dispozici. U pacientů, u kterých dojde k rozvoji HBV reaktivace, musí být přípravek Trudexa vysazen a je třeba zahájit účinnou antivirovou terapii a další podpůrnou léčbu.

Neurologické příhody

V souvislosti s podáváním antagonistů TNF včetně přípravku Trudexa se vzácně vyskytly případy nového vzniku nebo exacerpace klinických symptomů a/nebo radiografického průkazu demyelinizačního onemocnění.

Předepisující lékaři by měli s opatrností zvážit použití přípravku Trudexa u pacientů s preexistujícími nebo v nedávné době vzniklými demyelinizačními poruchami centrálního nervového systému.

Alergické reakce

Při subkutánním podávání přípravku Trudexa v klinických studiích nebyly pozorovány závažné alergické reakce. V klinických studiích s přípravkem Trudexa se občas vyskytly nezávažné alergické reakce. Po uvedení na trh byly po podání přípravku Trudexa velmi vzácně hlášeny závažné alergické

reakce včetně anafylaxe. Pokud se objeví anafylaktická reakce nebo jiná závažná alergická reakce, musí být ihned ukončeno podávání přípravku Trudexa a zahájena příslušná léčba.

Kryt jehly stříkačky obsahuje přírodní pryž (latex). To může způsobit závažné alergické reakce u pacientů citlivých na latex.

Imunosuprese

Ve studii u 64 pacientů s revmatoidní artritidou, kteří byli léčeni přípravkem Trudexa, nebylo prokázáno snížení hypersensitivity opožděného typu, snížení hladin imunoglobulinů nebo změna v počtu efektorových T a B buněk a NK buněk, monocytů/makrofágů a neutrofilů.

Maligní onemocnění a lymfoproliferativní poruchy

V kontrolovaných částech klinických studií s antagonisty TNF bylo u pacientů léčených antagonisty TNF pozorováno v porovnání s kontrolní skupinou pacientů více případů malignit včetně lymfomů. Jejich výskyt byl však vzácný. Navíc u pacientů s revmatoidní artritidou s dlouhodobým vysoce aktivním zánětlivým onemocněním existuje zvýšené riziko vzniku lymfomu, což komplikuje odhad rizika. Podle současného stavu znalostí nelze u pacientů léčených antagonisty TNF vyloučit možné riziko rozvoje lymfomů nebo jiných maligních onemocnění.

Nebyly provedeny žádné studie u pacientů s anamnézou maligního onemocnění nebo v případech, kde by pokračovala léčba u pacientů, u kterých se objevilo maligní onemocnění během léčby přípravkem Trudexa. Je proto zapotřebí ještě větší opatrnost při úvaze o léčbě přípravkem Trudexa u těchto pacientů (viz bod 4.8).

V ověřovací klinické studii, zkoumající užívání jiné anti-TNF léčivé látky, infliximabu, u pacientů se středně závažnou až těžkou chronickou obstrukční chorobou plicní (CHOPN), bylo u pacientů léčených infliximabem pozorováno více malignit, převážně plic, hlavy a krku v porovnání s kontrolní skupinou pacientů. Všichni pacienti byli v minulosti těžcí kuřáci. Z tohoto důvodu je zapotřebí opatrnosti při užívání jakéhokoli TNF-antagonisty u pacientů s CHOPN, stejně jako u pacientů s vyšším rizikem vzniku malignit v důsledku jejich těžkého kuřáctví.

Hematologické reakce

Při užívání blokátorů TNF byly vzácně hlášeny případy pancytopenie včetně aplastické anémie. U přípravku Trudexa byly ojediněle hlášeny nežádoucí příhody v oblasti hematologického systému, včetně medicínsky významné cytopenie (např. trombocytopenie, leukopenie). Všem pacientům je nutné doporučit, aby ihned vyhledali lékařskou pomoc, pokud se při léčbě přípravkem Trudexa vyvinou příznaky a projevy podezřelé z krevní dyskrasie (např. přetrvávající horečka, hematomy, krvácení, bledost). U pacientů s potvrzenými významnými hematologickými abnormalitami je nutné zvážit vysazení léčby.

Očkování

Obdobná protilátková odpověď na standardní 23-složkovou pneumokokovou vakcínu a tříložkovou virovou vakcínu proti chřipce byla pozorována ve studii s 226 dospělými subjekty s revmatoidní artritidou, kteří byli léčeni adalimumabem nebo placebem. Nejsou k dispozici žádné údaje, týkající se sekundárního přenosu infekce v důsledku živé vakcíny u pacientů léčených přípravkem Trudexa. Pacienti léčení přípravkem Trudexa mohou dostat několik vakcín současně, s výjimkou živých vakcín.

Městnavé srdeční selhání

V klinické studii s jiným antagonistou TNF bylo pozorováno zhoršení městnavého srdečního selhání a zvýšení mortality na městnavé srdeční selhání. Případy zhoršení městnavého srdečního selhání byly rovněž popsány u pacientů léčených přípravkem Trudexa. U pacientů s mírným srdečním selháním (třída I/II podle NYHA) se musí přípravek Trudexa podávat s opatrností. Přípravek Trudexa je

kontraindikován u středně těžkého až těžkého srdečního selhání (viz bod 4.3). U pacientů, u kterých dojde k rozvoji nebo zhoršení příznaků městnavého srdečního selhání, musí být léčba přípravkem Trudexa ukončena.

Autoimunitní procesy

Léčba přípravkem Trudexa může vést ke tvorbě autoimunitních protilátek. Dopad dlouhodobé léčby přípravkem Trudexa na rozvoj autoimunitních onemocnění není znám. Jestliže se u pacienta v souvislosti s léčbou přípravkem Trudexa vyvinou symptomy, svědčící pro lupus-like syndrom a má-li pozitivní protilátky proti dvoušroubovici DNA, pak u něj léčba přípravkem Trudexa nesmí dále pokračovat (viz bod 4.8).

Současné podávání antagonistů TNF a anakinry

V klinických studiích sledujících současné podávání anakinry a dalšího antagonisty TNF – etanerceptu, byly pozorovány závažné infekce, přičemž nebyl zjištěn žádný další klinický přínos v porovnání s monoterapií etanerceptem. Vzhledem k původu nežádoucích účinků pozorovaných při kombinované léčbě etanerceptem a anakinrou se mohou vyskytnout obdobné toxické projevy při podávání kombinace anakinry a jiných antagonistů TNF. Proto se nedoporučuje používat kombinaci adalimumabu a anakinry.

Chirurgické výkony

U pacientů léčených přípravkem Trudexa existují jen omezené zkušenosti týkající se bezpečnosti přípravku v souvislosti s chirurgickými výkony. Při plánování chirurgického výkonu je třeba vzít v úvahu dlouhý poločas adalimumabu. Pacient, u kterého je nutná operace během léčby přípravkem Trudexa, musí být pečlivě sledován z hlediska vzniku infekcí a musí být provedena příslušná opatření. U pacientů léčených přípravkem Trudexa, u kterých byla provedena arthroplastika, existují jen omezené zkušenosti týkající se bezpečnosti přípravku.

Obstrukce tenkého střeva

Selhání odpovědi na léčbu u Crohnovy choroby může signalizovat výskyt fixované fibrotické striktury, která si může vyžádat chirurgickou léčbu. Dostupné údaje naznačují, že přípravek Trudexa nezhoršuje ani nezpůsobuje striktury.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Přípravek Trudexa byl studován u pacientů s revmatoidní artritidou a psoriatickou artritidou, u kterých byl podáván v monoterapii nebo v kombinaci s methotrexátem. Při podávání přípravku Trudexa v kombinaci s methotrexátem byla v porovnání s monoterapií tvorba protilátek nižší. Podávání přípravku Trudexa bez methotrexátu vedlo ke zvýšené tvorbě protilátek, zvýšené clearance a snížené účinnosti adalimumabu (viz bod 5.1).

4.6 Těhotenství a kojení

Nejsou k dispozici klinické údaje o podávání přípravku Trudexa během těhotenství.

Ve vývojové toxikologické studii prováděné na opicích nebyly zjištěny známky toxicity u matek, embryotoxicity či teratogenity. Preklinická data o účinku adalimumabu na postnatální toxicitu a fertilitu nejsou k dispozici (viz bod 5.3).

Adalimumab podávaný v těhotenství může vzhledem k inhibici TNF α ovlivnit normální imunologickou odpověď u novorozenců. Podávání adalimumabu v těhotenství se nedoporučuje. Ženám ve fertilním věku se důrazně doporučuje k zabránění těhotenství používat vhodnou antikoncepci a v jejím používání pokračovat po dobu nejméně pěti měsíců po posledním podání přípravku Trudexa.

Použití během kojení

Není známo, zda se adalimumab vylučuje do mateřského mléka, případně zda po požití adalimumabu dochází k jeho systémové absorpci.

Protože se však lidské imunoglobuliny vylučují do mléka, ženy nesmějí kojit v průběhu léčby přípravkem Trudexa a ještě nejméně pět měsíců po jejím ukončení.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Klinické studie

Přípravek Trudexa byl hodnocen u 5293 pacientů v kontrolovaných a otevřených studiích po dobu až 60 měsíců. Tyto studie zahrnovaly pacienty s revmatoidní artritidou s krátkým a dlouhým trváním, pacienty s psoriatickou artritidou, pacienty s ankylozující spondylitidou a pacienty s Crohnovou chorobou. Údaje v tabulce 1 jsou uvedeny na základě kontrolovaných studií (I – IX, CLASSIC I, GAIN a CHARM) (jejich popis je uveden v bodě 5.1), kterých se zúčastnilo 3271 pacientů léčených přípravkem Trudexa a 1809 pacientů, kteří v kontrolovaném období studií dostávali placebo nebo aktivní srovnávací lék.

Podíl pacientů, kteří předčasně ukončili léčbu pro nežádoucí účinky ve dvojité zaslepené kontrolované části studií I - IX, byl 5,1% pacientů léčených přípravkem Trudexa a 3,2% u pacientů užívajících kontrolní léčbu.

V tabulce 1 jsou uvedeny nežádoucí účinky, jejichž výskyt v souvislosti s adalimumabem byl ve studiích I – IX, CLASSIC I, GAIN a CHARM přinejmenším možný, a to klinické i laboratorní, seřazeny podle orgánových systémů a frekvence (velmi časté $\geq 1/10$; časté $\geq 1/100$ do $\leq 1/10$; méně časté $\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$) a vzácné $< 1/1000$. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1
Nežádoucí účinky v klinických studiích

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekční a parazitární onemocnění	Časté	infekce dolních cest dýchacích (jako pneumonie, bronchitis), virové infekce (včetně chřipky, herpetických infekcí), kandidóza, bakteriální infekce (včetně zánětů močových cest), infekce horních cest dýchacích
	Méně časté	sepsa, oportunní infekce (včetně tuberkulózy, histoplasmózy), abscesy, infekce kloubů, rané infekce, kožní infekce (zahrnující celulitidy a impetiga), povrchové plísňové kožní infekce (včetně kůže, nehtů a chodidel)
	Vzácné	nekrotizující fasciitis, virová meningitis, divertikulitis
Novotvary benigní, maligní a	Méně časté	kožní papilom

nespecifikované (včetně cyst a polypů)	Vzácné	lymfom, nádory solidních orgánů (včetně nádorů prsů, ovariálních a testikulárních), skvamózní buněčný karcinom kůže
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	lymfopenie
	Méně časté	neutropenie (včetně agranulocytózy), leukopenie, trombocytopenie, anémie, lymfadenopatie, leukocytóza
	Vzácné	pancytopenie, idiopatická trombocytopenie, purpura
Poruchy imunitního systému	Méně časté	systémový lupus erythematosus, angioedém, léková hypersenzitivita, sezónní alergie
	Vzácné	sérová nemoc
Endokrinní poruchy	Vzácné	poruchy štítné žlázy (včetně strumy)
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté	hypokalémie, zvýšení hladin lipidů, poruchy chuti k jídlu (včetně anorexie), hyperurikémie
	Vzácné	hyperkalémie
Psychiatrické poruchy	Méně časté	poruchy nálady, úzkost (včetně nervozity a agitovanosti)
Poruchy nervového systému	Časté	závratě (včetně vertiga), bolest hlavy, závratě, neurologické poruchy vnímání (včetně parestézií)
	Méně časté	synkopa, migréna, třes, poruchy spánku,
	Vzácné	roztroušená skleróza
Oční poruchy	Časté	infekce, podráždění nebo zánět oka
	Méně časté	poruchy zraku, poruchy zrakového vnímání
	Vzácné	panoftalmitis, iritis, glaukom
Ušní poruchy	Méně časté	tinnitus, nepříjemné pocity v uchu (včetně bolesti a překrvení ucha)
	Vzácné	ztráta sluchu
Srdeční poruchy	Méně časté	arytmie, tachykardie, palpitace, tachykardie
	Vzácné	srdeční zástava, arteriální koronární insuficience, angina pectoris, perikardiální výpotek
Cévní poruchy	Méně časté	hypertenze, návaly, hematom
	Vzácné	cévní okluze, aortální stenóza, tromboflebitis, aneurysma aorty

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté Méně časté Vzácné	kašel, bolest nasofaryngu astma, dušnost, dysfonie, překrvení nosní sliznice plicní edém, pharyngeální edém, pleurální výpotek, nausea, zánět pohrudnice
Gastrointestinální poruchy	Časté Méně časté Vzácné	průjem, bolest břicha, stomatitis a vředy v ústech, nausea krvácení z rektu, gastritis, zvracení, dyspepsie, nadmutí břicha, zácpa stenóza střev, kolitis, enteritis, esophagitis
Poruchy jater a žlučových cest	Časté Vzácné	zvýšení jaterních enzymů nekróza jater, hepatitis
Poruchy kůže a podkoží	Časté Méně časté Vzácné	vyrážka, dermatitis a ekzém, pruritus, ztráta vlasů kopřivka, psoriáza, ekchymóza a zvýšená tvorba modřin, purpura erythema multiforme, panniculitis
Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně	Časté Vzácné	muskuloskeletární bolesti rhabdomyolýza
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté Vzácné	hematurie, poškození ledvin, příznaky močového měchýře a uretry proteinurie, bolesti ledvin
Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů	Méně časté	poruchy menstruačního cyklu a poruchy děložního krvácení
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Velmi časté Časté Méně časté	reakce v místě podání injekce (včetně bolesti, otoku, zarudnutí nebo svědění) pyrexie, únava (včetně astenie a neklidu) bolest na hrudi, otok, onemocnění podobné chřipce
Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde	Méně časté	zvýšení kreatinkinázy, prodloužení aktivovaného parciálního troboplastinového času, přítomnost protilátek
Zranění a otravy	Méně časté	druhotná poranění poruchy hojení

Reakce v místě injekčního vpichu

Ve dvanácti kontrolovaných studiích se u 16% pacientů léčených přípravkem Trudexa vyvinuly reakce v místě vpichu (erytém a/nebo svědění, krvácení, bolest nebo otok) v porovnání s 10% pacientů léčených placebem nebo aktivní kontrolou. Reakce v místě injekčního vpichu nevyžadovaly přerušení podávání léčivého přípravku.

Infekce

Ve dvanácti kontrolovaných studiích se u pacientů léčených přípravkem Trudexa vyskytla infekce ve frekvenci 1,49 a u pacientů léčených placebem nebo aktivní kontrolou ve frekvenci 1,42 případů na pacienta léčeného po dobu jednoho roku (případ/pacient/rok). Jednalo se především o infekce horních cest dýchacích, bronchitidu a uroinfekce. Většina pacientů pokračovala po vyléčení infekce v léčbě přípravkem Trudexa.

Výskyt závažných infekcí u pacientů léčených přípravkem Trudexa činil 0,03 případů/pacient/rok a u pacientů léčených placebem nebo aktivní kontrolou 0,03 případů/pacient/rok.

V kontrolovaných a otevřených studiích s přípravkem Trudexa byly hlášeny závažné infekce (včetně fatálních infekcí, které se vyskytovaly vzácně), jako jsou tuberkulóza (včetně miliární a mimoplicní tuberkulózy) a invazivní oportunní infekce (např. diseminovaná histoplasmóza, pneumonie vyvolaná pneumocystis carini, aspergilóza a listeróza). Většina případů tuberkulózy se vyskytla v prvních osmi měsících po zahájení léčby a mohlo se jednat o opětovné vzplanutí latentního onemocnění.

Maligní onemocnění a lymfoproliferativní poruchy

V průběhu kontrolovaného období desíti klinických studií (I-IX a CHARM) s přípravkem Trudexa, v trvání nejméně 12 týdnů byly u pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, psoriatickou artritidou, ankylozující spondylitidou a Crohnovou chorobou pozorovány případy malignit jiného druhu, než jsou lymfomy či nemelanomový karcinom kůže, s četností výskytu 5,7 (3,1 – 10,1) na 1000 patientských let při 95% intervalu spolehlivosti, v porovnání s četností jejich výskytu 4,1 (1,5 – 10,9) na 1000 patientských let u kontrolní skupiny. Skupina s přípravkem Trudexa zahrnovala 2887 pacientů a 1570 pacientů bylo v kontrolní skupině (průměrná doba trvání léčby byla 5,7 měsíců u přípravku Trudexa a 5,5 měsíců u pacientů léčených kontrolou). Četnost výskytu kožních karcinomů nemelanomového typu (95% interval spolehlivosti) byla 7,6 (4,7 – 12,4) na 1000 patientských let u pacientů léčených přípravkem Trudexa a 2,0 (0,5 – 8,2) na 1000 patientských let v kontrolní skupině. Z těchto kožních karcinomů se skvamózní buněčný karcinom vyskytoval s četností 2,4 (1,0 – 5,7) na 1000 patientských let při 95% intervalu spolehlivosti u pacientů léčených přípravkem Trudexa a 0 na 1000 patientských let u kontrolních pacientů. Četnost výskytu lymfomů (95% interval spolehlivosti) byla 1,0 (0,2 – 3,8) na 1000 patientských let u pacientů léčených přípravkem Trudexa a 1,0 (0,1 – 7,3) na 1000 patientských let u kontrolních pacientů.

Když se zkombinují kontrolovaná období desíti studií (I-IX a CHARM) a probíhající otevřené rozšířené fáze studií s průměrnou délkou trvání přibližně 2 roky, zahrnující 4843 pacientů a více než 13000 patientských let léčby, pak pozorovaná četnost výskytu malignit jiného typu, než jsou lymfomy a nemelanomové karcinomy kůže, činí přibližně 13,6 na 1000 patientských let. Pozorovaná četnost výskytu nemelanomového typu kožního karcinomu činí přibližně 9,0 na 1000 patientských let a pozorovaná četnost lymfomů je přibližně 1,2 na 1000 patientských let.

Ve sledování po uvedení přípravku na trh v období od ledna 2003, a to především u pacientů s revmatoidní artritidou, činil výskyt všech hlášených malignit jiného typu než jsou lymfomy a nemelanomové kožní karcinomy, přibližně 1,7 na 1000 patientských let. Hlášená četnost výskytu u kožního karcinomu nemelanomového typu činila přibližně 0,2 a u lymfomů přibližně 0,4 na 1000 patientských let (viz bod 4.4).

Autoprotilátky

U pacientů bylo prováděno vyšetření na autoprotilátky v různých časových intervalech studií I – V s revmatoidní artritidou. V těchto studiích byly u 11,9% pacientů léčených přípravkem Trudexa a u 8,1% pacientů léčených placebem a aktivní kontrolou, kteří měli negativní výchozí titry antinukleárních protilátek, zjištěny pozitivní titry ve 24. týdnu léčby. U dvou pacientů z 3441 nemocných léčených přípravkem Trudexa ve všech studiích s revmatoidní a psoriatickou artritidou došlo k rozvoji klinických příznaků naznačujících možnost nového vzniku syndromu podobnému lupusu. Po vysazení léčby došlo u těchto pacientů ke zlepšení. U žádného pacienta nedošlo k rozvoji lupózní nefritidy či symptomů postižení centrálního nervového systému.

Zvýšení hodnot jaterních enzymů

Klinické studie provedené u revmatoidní artritidy: v kontrolovaných klinických studiích, zaměřených na revmatoidní artritidu (Studie I – IV), bylo zvýšení ALT u pacientů léčených adalimumabem obdobné jako u placeba. U pacientů s časnou revmatoidní artritidou (trvání onemocnění méně než 3 roky) (Studie V) bylo zvýšení ALT častější než u skupiny s kombinovanou léčbou (Trudexa/methotrexát) ve srovnání s monoterapií methotrexátem nebo monoterapií přípravkem Trudexa.

Klinické studie provedené u psoriatické artritidy: zvýšení ALT u pacientů s psoriatickou artritidou se v klinických studiích (Studie VI-VII) vyskytovalo častěji ve srovnání s pacienty s revmatoidní artritidou.

Ve všech studiích (I-VII) byli pacienti se zvýšeným ALT asymptomatictí a ve většině případů bylo toto zvýšení přechodné a odeznělo při pokračování v léčbě.

Klinické studie provedené u Crohnovy choroby: v kontrolovaných klinických studiích byly elevace ALT stejné jak u pacientů léčených adalimumabem, tak placebem.

Další nežádoucí reakce, které se vyskytly v průběhu sledování po uvedení přípravku na trh nebo v klinických studiích fáze IV

Další nežádoucí reakce, které se vyskytly v průběhu sledování po uvedení přípravku na trh nebo v klinických studiích fáze IV jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2
Nežádoucí účinky, které se vyskytly v průběhu sledování po uvedení přípravku na trh a v klinických studiích fáze IV

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek
Poruchy jater a žlučových cest	reaktivace hepatitidy B
Poruchy nervového systému	demyelinizační procesy (jako neuritis optici)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	intersticiální plicní procesy, zahrnující plicní fibrózu
Poruchy kůže a podkoží	kožní vaskulitida
Poruchy imunitního systému	anafylaxe

4.9 Předávkování

V klinických studiích nebyla pozorována toxicita omezující dávku léku. Nejvyšší hodnocenou dávkou bylo opakované intravenózní podávání 10 mg/kg.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: selektivní imunosupresiva, ATC kód: L04AA17

Mechanismus účinku

Adalimumab se specificky váže na TNF a neutralizuje biologickou funkci TNF blokováním jeho interakce s p55 a p75 TNF receptorů na povrchu buněk.

Adalimumab rovněž moduluje biologickou odpověď, která je indukována nebo regulována TNF, včetně změn hladin adhezních molekul zodpovědných za migraci leukocytů (ELAM-1, VACM-1 a ICAM-1 při IC_{50} 1-2 x 10^{-10} M).

Farmakodynamické účinky

Po léčbě přípravkem Trudexa byl u pacientů s revmatoidní artritidou v porovnání s výchozím stavem pozorován rychlý pokles hladin ukazatelů akutní fáze zánětu (C-reaktivní protein (CRP) a sedimentace erytrocytů (FW)) a sérových cytokinů (IL-6). Po podání přípravku Trudexa byly rovněž sníženy sérové koncentrace matrixových metaloproteináz (MMP-1 a MMP-3), které vyvolávají přestavbu tkání způsobující destrukci chrupavek. U pacientů léčených přípravkem Trudexa obvykle došlo ke zlepšení hematologických známek chronického zánětu.

Prudký pokles hladin CRP byl také pozorován u pacientů s Crohnovou chorobou.

Klinické studie

Revmatoidní artritida

Přípravek Trudexa byl hodnocen u více než 3000 pacientů ve všech klinických studiích s revmatoidní artritidou. Někteří pacienti byli léčeni po dobu až 60 měsíců. Účinnost a bezpečnost přípravku Trudexa v léčbě revmatoidní artritidy byly hodnoceny v 5 randomizovaných, dvojitě zaslepených a dobře kontrolovaných studiích.

Ve studii I bylo hodnoceno 271 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, kteří byli ve věku 18 let a starší a selhala u nich léčba nejméně jedním chorobu modifikujícím antirevmatickým lékem a léčba methotrexátem v dávkách 12,5-25 mg (10 mg v případě nesnášenlivosti methotrexátu) jednou týdně nebyla dostatečně účinná, při konstantní dávce 10-25 mg methotrexátu jednou týdně. Pacienti dostávali dávky 20, 40 nebo 80 mg přípravku Trudexa nebo placebo každý druhý týden po dobu 24 týdnů.

Ve studii II bylo hodnoceno 544 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, kteří byli ve věku 18 let a starší a selhala u nich léčba nejméně jedním chorobu modifikujícím antirevmatickým lékem. Pacientům byla po dobu 26 týdnů podávána subkutánně dávka 20 nebo 40 mg přípravku Trudexa každý druhý týden a placebo v týdnu bez podání aktivní léčby nebo placebo bylo podáváno jednou týdně po stejnou dobu. Ve studii nebyly povoleny žádné jiné choroby modifikující antirevmatické léky.

Ve studii III bylo hodnoceno 619 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, kteří byli ve věku 18 let a starší a léčba methotrexátem v dávkách 12,5-25 mg (10 mg v případě nesnášenlivosti methotrexátu) jednou týdně nebyla dostatečně účinná, při konstantní dávce 12,5-25 mg methotrexátu jednou týdně. Ve studii byly tři skupiny. První skupina dostávala injekce placeba jednou týdně po dobu 52 týdnů. Druhá skupina dostávala přípravek Trudexa 20 mg jednou týdně po dobu 52 týdnů. Třetí skupina byla léčena přípravkem Trudexa 40 mg každý druhý týden, přičemž v týdnu bez

podávání aktivní látky dostávali pacienti placebo. Poté byli pacienti zařazeni do otevřené prodloužené fáze studie, kdy bylo podáváno 40 mg přípravku Trudexa každý druhý týden po dobu až 60 měsíců.

Studie IV primárně hodnotila bezpečnost léčby u 636 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, kteří byli ve věku 18 let a starší. Studie se mohli zúčastnit pacienti, kteří dosud neužívali chorobu modifikující antirevmatické léky i pacienti, kteří byli i v průběhu studie léčeni revmatologickou léčbou za předpokladu, že tato terapie byla stabilní po dobu nejméně 28 dní. Jednalo se o léčbu methotrexátem, leflunomidem, hydroxychlorochinem, sulfasalazinem a/nebo solemi zlata. Pacienti byli randomizováni na léčbu 40 mg přípravku Trudexa nebo placebo každý druhý týden po dobu 24 týdnů.

Studie V hodnotila 799 dospělých pacientů se středně až výrazně aktivní časnou revmatoidní artritidou dosud neléčených methotrexátem (průměrné trvání nemoci méně než 9 měsíců). Tato studie hodnotila účinnost přípravku Trudexa 40 mg podávaného každý druhý týden/v kombinaci s methotrexátem, přípravku Trudexa 40 mg každý druhý týden v monoterapii a methotrexátu v monoterapii na snížení příznaků a projevů a rychlost progresu poškození kloubů u revmatoidní artritidy po dobu 104 týdnů.

Primárním výsledným ukazatelem ve studiích I, II a III a sekundárním výsledným ukazatelem ve studii IV bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpovědi ACR 20 ve 24. nebo 26. týdnu. Primárním výsledným ukazatelem ve studii V bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpovědi ACR 50 v týdnu 52. Ve studiích III a V bylo dalším primárním výsledným ukazatelem v 52. týdnu zpomalení progresu onemocnění (stanovené pomocí RTG vyšetření). Studie III měla také primární výsledný ukazatel změnu kvality života.

ACR odpověď

Procento pacientů léčených přípravkem Trudexa, kteří dosáhli odpovědi ACR 20, 50 a 70 bylo ve studiích I, II a III shodné. Výsledky při podávání dávky 40 mg každý druhý týden jsou shrnuty v tabulce 3.

Tabulka 3: ACR odpověď v placebem kontrolovaných studiích (procento pacientů)

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

^a Studie I za 24 týdnů, Studie II za 26 týdnů a Studie III za 24 a 52 týdnů

^b přípravek Trudexa 40 mg podávaný každý druhý týden

^c MTX = methotrexát

**p<0,01, Trudexa versus placebo

Ve studiích I-IV došlo po 24 a 26 týdnech léčby v porovnání s placebem ke zlepšení všech jednotlivých složek kritérií odpovědi ACR (počet bolestivých a oteklých kloubů, hodnocení aktivity onemocnění a bolesti lékařem a pacientem, skóre indexu disability (HAQ) a hodnoty CRP (mg/dl)). Ve studii III toto zlepšení přetrvávalo po dobu 52 týdnů. Kromě toho stupeň dosažené odpovědi ACR přetrvával u většiny pacientů, kteří byli sledováni v otevřené prodloužené fázi studie do týdne 104.

114 z celkem 207 pacientů pokračovalo v léčbě přípravkem Trudexa v dávce 40 mg každý druhý týden po dobu až 60 měsíců. Z těchto pacientů dosáhlo v 60. měsíci 86 pacientů odpovědi ACR 20, 72 pacientů odpovědi ACR 50 a 41 pacientů odpovědi ACR 70.

Ve studii IV byla ACR 20 odpověď u pacientů léčených přípravkem Trudexa a standardní léčbou statisticky významně lepší než u pacientů léčených placebem a standardní léčbou ($p < 0,001$).

Ve studiích I – IV dosáhli pacienti léčení přípravkem Trudexa statisticky významné odpovědi ACR 20 a 50 v porovnání s placebem již za jeden až dva týdny po zahájení léčby.

Ve studii V u pacientů s časnou revmatoidní artritidou, kteří dosud nebyli léčení methotrexátem, vedla kombinační léčba přípravkem Trudexa a methotrexátem k rychlejší a významně větší odpovědi ACR než monoterapie methotrexátem a monoterapie přípravkem Trudexa v 52. týdnu a odpověď přetrvávala i ve 104. týdnu (viz tabulka 4).

**Tabulka 4: Odpověď ACR ve studii V
(procento pacientů)**

Odpověď	MTX n=257	Trudex a n=274	Trudexa/MT X n=268	Hodnota p ^a	Hodnota p ^b	Hodnota p ^c
ACR 20						
Týden 52	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	<0,001	0,043
Týden 104	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	<0,001	0,140
ACR 50						
Týden 52	45,9%	41,2%	61,6%	<0,001	<0,001	0,317
Týden 104	42,8%	36,9%	59,0%	<0,001	<0,001	0,162
ACR 70						
Týden 52	27,2%	25,9%	45,5%	<0,001	<0,001	0,656
Týden 104	28,4%	28,1%	46,6%	<0,001	<0,001	0,864
a. Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie methotrexátem a kombinační terapie přípravkem Trudexa/methotrexát pomocí Mann-Whitneova U testu. b. Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie přípravkem Trudexa a kombinační terapie přípravkem Trudexa/methotrexát pomocí Mann-Whitneova U testu. c. Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie přípravkem Trudexa a monoterapie methotrexátem pomocí Mann-Whitneova U testu.						

V týdnu 52 dosáhlo 42,9% pacientů léčených kombinací přípravku Trudexa/methotrexát klinickou remisi (DAS28 < 2,6) v porovnání s 20,6% pacientů léčených methotrexátem v monoterapii a 23,4% pacientů léčených přípravkem Trudexa v monoterapii. Kombinační terapie přípravkem Trudexa/methotrexátem byla klinicky a statisticky lepší než monoterapie methotrexátem ($p < 0,001$) a monoterapie přípravkem Trudexa ($p < 0,001$) z hlediska dosažení stavu nízké aktivity choroby u pacientů se střední až těžkou formou revmatoidní artritidy diagnostikovanou v nedávné době. Odpověď u obou větví studie s monoterapií byla podobná ($p = 0,447$).

RTG odpověď

Ve studii III, kde průměrné trvání revmatoidní artritidy u pacientů léčených přípravkem Trudexa bylo přibližně 11 let, bylo strukturální poškození kloubů hodnoceno radiograficky a vyjádřeno jako změna modifikovaného celkového Sharpova skóre a jeho komponent, skóre erozí a skóre zúžení kloubní štěrbin. U pacientů léčených přípravkem Trudexa/methotrexátem byla zjištěna významně menší RTG progresse v 6. a 12. měsíci léčby než u pacientů léčených methotrexátem v monoterapii (viz tabulka 5). Údaje z otevřené prodloužené fáze ukazují, že snížení stupně progresse strukturálního poškození u části pacientů přetrvává po dobu 60 měsíců. 113 z 207 pacientů původně léčených přípravkem Trudexa v dávce 40 mg každý druhý týden bylo po 5 letech radiograficky zhodnoceno. U 66 z těchto pacientů

nedošlo k progresi nebo strukturálnímu poškození, což bylo definováno jako nulová či nižší změna hodnoty TSS.

Tabulka 5: Průměrné RTH změny po 12 měsících ve studii III

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

^amethotrexát

^b95% intervaly spolehlivosti pro rozdíly změny skóre mezi methotrexátem a přípravkem Trudexa

^cna základě analýzy pořadí

^dzúžení kloubní štěrbiny

Ve studii V bylo strukturální poškození kloubů hodnoceno radiograficky a vyjádřeno jako změna upraveného celkového Sharpova skóre (viz tabulka 6).

Tabulka 6: Radiografické průměrné změny v týdnu 52 ve studii V

	MTX n=257 (95% interval spolehlivosti)	Trudexa n=274 (95% interval spolehlivosti)	Trudexa/MTX n=268 (95% interval spolehlivosti)	Hodnota p ^a	Hodnota p ^b	Hodnota p ^c
Celkové Sharpovo skóre	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	<0,001	0,0020	<0,001
Skóre eroze	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	<0,001	0,0082	<0,001
JSN skóre	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	<0,001	0,0037	0,151
a. Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie methotrexátem a kombinační terapie přípravkem Trudexa/methotrexát pomocí Mann-Whitneova U testu. b. Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie přípravkem Trudexa a kombinační terapie přípravkem Trudexa/methotrexát pomocí Mann-Whitneova U testu. c. Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie přípravkem Trudexa a monoterapie methotrexátem pomocí Mann-Whitneova U testu.						

Po 52 a 104 týdnech terapie bylo procento pacientů bez progresu (změna modifikovaného Sharpova skóre oproti výchozímu stavu $\leq 0,5$) významně vyšší při kombinační terapii přípravkem Trudexa/methotrexát (63,8%, resp. 61,2%) v porovnání s monoterapií methotrexátem (37,4%, resp. 33,5%, $p<0,001$) a monoterapií přípravkem Trudexa (50,7%, $p<0,002$, resp. 44,5%, $p<0,001$).

Kvalita života a tělesné funkce

Kvalita života odvozená od zdravotního stavu a tělesné funkce byly ve čtyřech původních kontrolovaných studiích hodnoceny indexem disability pomocí Dotazníku hodnocení zdraví (Health Assessment Questionnaire – HAQ). Tento parametr byl předem stanoveným primárním výsledným ukazatelem v 52. týdnu ve studii III. U všech dávek/režimů podávání přípravku Trudexa ve všech čtyřech studiích bylo prokázáno statisticky významně větší zlepšení indexu disability HAQ mezi výchozí hodnotou a hodnotou v 6. měsíci v porovnání s placebem a ve studii III byly pozorovány stejné výsledky v 52. týdnu. Tyto nálezy podporují i výsledky Stručného formuláře průzkumu zdraví

(SF 36) u všech dávek/režimů podávání přípravku Trudexa ve všech čtyřech studiích se statisticky významným zlepšením skóre souhrnu tělesných komponent (physical component summary – PCS) a statisticky významným zlepšením skóre příznaků bolesti a vitality při dávkování přípravku 40 mg každý druhý týden. Ve všech třech studiích, ve kterých byla hodnocena únavnost (studie I, III, IV) byl pozorován její statisticky významný pokles stanovením funkčního hodnocení léčby chronického onemocnění (FACIT).

Ve studii III přetrvávalo zlepšení fyzických funkcí při nezaslepené léčbě až do týdne 260 (60 měsíců). Zlepšení kvality života bylo hodnoceno po dobu 156 týdnů (36 měsíců), toto zlepšení přetrvávalo v průběhu celého tohoto období.

Ve studii V se zlepšení indexu disability HAQ a tělesné komponenty v průzkumu SF 36 prokázalo jako větší ($p < 0,001$) při kombinaci léčby přípravkem Trudexa/methotrexátem než při monoterapii methotrexátem v 52. týdnu a zůstávalo větší až do 104. týdne.

Psoriatická artritida

Trudexa 40 mg podávaná každý druhý týden byla studována u pacientů se střední a výraznou aktivitou psoriatické artritidy ve dvou placebem kontrolovaných studiích, studiích VI a VII. Ve studii VI, která trvala 24 týdnů, bylo léčeno 313 dospělých pacientů s nedostatečnou odpovědí na nesteroidní antirevmatika a z nich přibližně 50% užívalo methotrexát. Ve studii VII, která trvala 12 týdnů, bylo léčeno 100 pacientů s nedostatečnou odpovědí na léčbu DMARD.

Pro malý počet studovaných pacientů s psoriotickou artropatií podobnou ankylozující spondylitidě nejsou k dispozici dostatečné důkazy o účinnosti přípravku Trudexa (viz tabulka 7).

Tabulka 7: Odpověď ACR v placebem kontrolovaných studiích u pacientů s psoriatickou artritidou (procento pacientů)

Odpověď	Studie VI		Studie VII	
	Placebo n=162	Trudexa n=151	Placebo n=49	Trudexa N=51
ACR 20				
Týden 12	14%	58%***	16%	39%*
Týden 24	15%	57%***	N/A	N/A
ACR 50				
Týden 12	4%	36%***	2%	25%***
Týden 24	6%	39%***	N/A	N/A
ACR 70				
Týden 12	1%	20%***	0%	14%*
Týden 24	1%	23%***	N/A	N/A

*** $p < 0,001$ pro všechna porovnání mezi přípravkem Trudexa a placebem

*** $p < 0,05$ pro všechna porovnání mezi přípravkem Trudexa a placebem

N/A neuplatňuje se

ACR odpověď ve studii VI byla obdobná při současné léčbě methotrexátem jako odpověď bez léčby touto látkou.

U pacientů léčených přípravkem Trudexa bylo prokázáno zlepšení mezi výchozím stavem a stavem v týdnu 24 u tělesné funkce hodnocené pomocí HAQ a u Stručného formuláře průzkumu zdraví (SF 36).

Ankylozující spondylitida

Přípravek Trudexa 40 mg byl podáván každý druhý týden ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích 393 pacientům s aktivní ankylozující spondylitidou,

u nichž nebyla dostatečná odpověď na konvenční terapii (průměrné výchozí skóre aktivity choroby [Bath Ankylosis Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] bylo u všech skupin 6,3). Studie trvaly 24 týdnů. 79 pacientů (20,1%) bylo léčeno současně chorobu modifikujícími antirevmatiky a 37 pacientů (9,4%) glukokortikoidy. Po zaslepené fázi následovala otevřená fáze, během níž pacienti dostávali přípravek Trudexa 40 mg každý druhý týden subkutánně po dobu dalších 28 týdnů. Subjekty hodnocení (n=215, 54%), u kterých se v týdnech 12, 16 nebo 20 nepodařilo dosáhnout ASAS 20, byli předčasně zařazeni do otevřené fáze studie a každý druhý týden pak dostávali subkutánně 40 mg adalimumabu a byli poté v dvojité zaslepených statistických analýzách považováni za na léčbu neodpovídající.

V rozsáhlejší studii (VIII) s 315 pacienty výsledky prokázaly statisticky signifikantní zlepšení symptomů ankylozující spondylitidy u pacientů léčených přípravkem Trudexa ve srovnání s placebem. Signifikantní odpověď byla poprvé pozorována v týdnu 2 a přetrvávala až do týdne 24 (Tabulka 8).

Tabulka 8 – Účinné odpovědi v placebem kontrolované studii s ankylozující spondylitidou – studie VIII
Redukce symptomů

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

***, ** Statisticky signifikantní při $p < 0,001$, $< 0,01$ pro všechna srovnání mezi přípravkem Trudexa a placebem v týdnech 2, 12 a 24

a stanovení stupně ankylozující spondylitidy (ASsessment in Ankylosing Spondylitis)

b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Pacienti léčení přípravkem Trudexa vykazovali signifikantně významnější zlepšení v týdnu 12, které přetrvávalo až do týdne 24 a to v obou dotaznících SF36 i v ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire - dotazník kvality života pacientů s ankylozující spondylitidou).

Obdobné tendence (ne všechny statisticky signifikantní) byly pozorovány v menší randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii (IX) u 82 dospělých pacientů s aktivní ankylozující spondylitidou.

Crohnova choroba

Bezpečnost a účinnost přípravku Trudexa byla ověřena u více než 1400 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou (index aktivity Crohnovy choroby (CDAI) ≥ 220 a ≤ 450) v randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích. U 478 zúčastněných pacientů (32%) byl potvrzen výskyt těžkého onemocnění (skóre CDAI > 300 , souběžně léčení

kortikosteroidy a/nebo imunosupresivy), což odpovídá populaci definované v indikacích (viz bod 4.1). Bylo povoleno současné podávání konstantních dávek aminosylyclátů, kortikosteroidů a/nebo imunomodulačních léků, přičemž 79% pacientů pokračovalo v užívání nejméně jednoho z těchto léků.

Indukce klinické remise (definovaná jako CDAI < 150) byla hodnocena ve dvou studiích, CLASSIC I a GAIN. Ve studii CLASSIC I bylo 299 pacientů dosud neléčených TNF-antagonisty randomizováno do jedné ze čtyř terapeutických stupin; pacienti užívalí placebo v týdnech 0 a 2, užívalí přípravek Trudexa v dávce 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2, nebo 80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2, případně 40 mg v týdnu 0 a 20 mg v týdnu 2. Ve studii GAIN bylo 325 pacientů, u kterých došlo ke ztrátě odpovědi či k rozvoji intolerance na infliximab, randomizováno do skupin, kdy užívali buď přípravek Trudexa v dávce 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2 nebo placebo v týdnech 0 a 2. Primárně na léčbu neodpovídající pacienti byli ze studií vyřazeni, a proto nebyli dále hodnoceni.

Přetrvávání klinické remise bylo hodnoceno ve studii CHARM. V nezaslepené fázi studie CHARM užívalo 854 pacientů dávku 80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2. V týdnu 4 byli pacienti randomizováni do skupin, kdy užívali buď 40 mg každý druhý týden, 40 mg každý týden nebo placebo při celkové délce trvání studie 56 týdnů. Pacienti s klinickou odpovědí na léčbu v týdnu 4 (pokles CDAI $\geq$ 70) byli stratifikováni a hodnoceni odděleně od těch, kteří v týdnu 4 klinické odpovědi nedosáhli. Snižování dávek kortikosteroidů bylo povoleno po týdnu 8.

Indukce remise a četnost odpovědí ve studiích CLASSIC I a GAIN uvádí tabulka 9.

**Tabulka 9: Indukce klinické remise a odpovědi
(Procento pacientů)**

	CLASSIC I: Pacienti dosud neléčení infliximabem			GAIN: Pacienti dříve léčení infliximabem	
	Placebo N=74	Trudexa 80/40 mg N=75	Trudexa 160/80 mg N=76	Placebo N=166	Trudexa 160/80 mg N=159
Týden 4					
Klinická remise	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klinická odpověď (CR- 100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Všechny hodnoty p slouží k párovému srovnání hodnot pro přípravek Trudexa versus placebo

* p < 0,001

** p < 0,01

U obou úvodních dávkovacích schémat, jednak u 160/80 mg i u 80/40 mg, byly v období do týdne 8 pozorovány podobné počty remisí, nežádoucí účinky byly častěji pozorovány ve skupině se 160/80 mg.

Ve studii CHARM dosáhlo v týdnu 4 58% pacientů (499 z 854) klinické odpovědi a byli zařazeni do primárního hodnocení. Z těchto pacientů, jež v týdnu 4 dosáhli klinické odpovědi na léčbu, bylo 48% už dříve vystaveno anti-TNF terapii. Doba trvání remise a počty odpovídajících pacientů jsou uvedeny v tabulce 10. Výsledky klinické odpovědi zůstávaly konstantní bez ohledu na předchozí expozici TNF antagonistům.

**Tabulka 10: Přetrvávání klinické remise a odpovědi
(Procento pacientů)**

	Placebo	Trudexa v dávce 40 mg každý druhý týden	Trudexa v dávce 40 mg týdně
--	----------------	--	--

Týden 26	N=170	N=172	N=157
Klinická remise	17%	40%*	47%*
Klinická odpověď (CR-100)	27%	52%*	52%*
Pacienti v remisi bez užívání steroidů po dobu ≥ 90 dní ^a	3% (2 z 66)	19% (11 z 58) **	15% (11 ze 74) **
Týden 56	N=170	N=172	N=157
Klinická remise	12%	36%*	41%*
Klinická odpověď (CR-100)	17%	41%*	48%*
Pacienti v remisi bez užívání steroidů po dobu ≥ 90 dní ^a	5% (3 z 66)	29% (17 z 58) *	20% (15 ze 74) **

* $p < 0,001$ párové srovnání hodnot pro přípravek Trudexa versus placebo

** $p < 0,02$ párové srovnání hodnot pro přípravek Trudexa versus placebo

^a u těch, kteří užívali kortikosteroidy ve výchozí situaci

Z celkového množství pacientů, kteří v týdně 4 bez odpovědi na léčbu, dosáhlo v týdně 12 odpovědi 43% pacientů léčených přípravkem Trudexa, ve srovnání s 30% pacientů, jež dostávali placebo. Tyto výsledky naznačují, že někteří pacienti, kteří nedosáhli odpovědi v týdně 4 profitují z pokračování udržovací léčby do týdne 12. Léčba, pokračující po 12 týdnu nevedla k významně více odpovědím (viz bod 4.2).

Kvalita života

Ve studiích CLASSIC I a GAIN bylo v týdně 4 u pacientů, randomizovaných do skupin užívajících přípravek Trudexa v dávkách 80/40 mg a 160/80 mg, dosaženo, ve srovnání s placebem, úplného skóre ve specifickém, na chorobu zaměřeném dotazníku IBDQ (inflammatory bowel disease questionnaire), u studie CHARM v týdnech 26 a 56 byly tyto výsledky rovněž pozorovány ve skupině léčené adalimumabem, v porovnání se skupinou léčenou placebem.

Immunogenita

Tvorba protilátek proti adalimumabu je spojena se zvýšenou clearance a sníženou účinností adalimumabu. Mezi přítomností protilátek proti adalimumabu a nežádoucími účinky neexistuje žádná zjevná korelace.

Pacientům ve studiích I, II a III byly v různých časových okamžicích prováděny testy na přítomnost protilátek proti adalimumabu, a to během 6 až 12-ti měsíčního období léčby. V klíčových studiích byly detekovány protilátky proti adalimumabu u 58 z 1053 pacientů (5,5%) léčených adalimumabem v porovnání se 2 ze 370 pacientů (0,5%) léčených placebem. U pacientů, kteří nebyli souběžně léčeni methotrexátem, byl tento výskyt ve 12,4% v porovnání s 0,6% v případech, kdy byl adalimumab podáván spolu s léčbou methotrexátem.

U pacientů s psoriatickou artritidou byly protilátky proti adalimumabu identifikovány u 38 ze 376 subjektů (10%), léčených adalimumabem. U pacientů, kterým nebyl současně podáván methotrexát, byla incidence 13,5% (24 ze 178 subjektů), ve srovnání s incidencí 7% (14 ze 198 subjektů), kdy byl adalimumab užíván jako doplňkové léčivo k methotrexátu.

U pacientů s ankylozující spondylitidou byly protilátky identifikovány u 17 ze 204 subjektů (8,3%), jež byli léčeni adalimumabem. U pacientů, kterým nebyl současně podáván methotrexát, byla incidence 16 ze 185 subjektů (8,6%), ve srovnání s incidencí 1 z 19 subjektů (5,3%), kdy byl adalimumab užíván jako doplňkové léčivo k methotrexátu.

Protože imunogenní analýzy jsou specifické pro příslušný přípravek, není možné kvantitativní srovnání proti jiným přípravkům.

U pacientů s Crohnovou chorobou byly protilátky proti adalimumabu identifikovány u 7 z 269 subjektů (2,6%) léčených adalimumabem.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po jednorázovém subkutánním podání dávky 40 mg byla absorpce a distribuce adalimumabu pomalá a vrcholové sérové koncentrace byly dosaženy zhruba za 5 dní po jeho podání. Průměrná biologická dostupnost adalimumabu se odhaduje na 64%, a to na základě výsledků ze tří studií s podáním jednorázové dávky 40 mg subkutánně. Po jednorázových intravenózních dávkách v rozmezí 0,25-10 mg/kg byly koncentrace léku úměrné podané dávce. Po dávkách 0,5 mg/kg (cca 40 mg) se clearance pohybovala mezi 11-15 ml/hod, distribuční objem (V_{ss}) se pohyboval mezi 5-6 l a průměrný terminální poločas byl přibližně 2 týdny. Koncentrace adalimumabu v synoviální tekutině u několika pacientů s revmatoidní artritidou představovala 31-96% sérové koncentrace léku.

Po subkutánním podání 40 mg přípravku Trudexa každý druhý týden byla průměrná koncentrace v ustáleném stavu přibližně 5 µg/ml (bez souběžného podávání methotrexátu) a 8-9 µg/ml (při současném podávání methotrexátu). Sérové koncentrace adalimumabu v ustáleném stavu stoupaly u pacientů s revmatoidní artritidou (RA) přibližně proporcionálně s dávkou při subkutánním dávkování 20, 40 a 80 mg každý druhý týden i každý týden.

Při užití startovací dávky 80 mg přípravku Trudexa v týdně 0, následované dávkou 40 mg v týdně 2, bylo u pacientů s Crohnovou chorobou během indukčního období dosaženo průměrných sérových koncentrací adalimumabu přibližně 5,5 µg/ml. Při startovací dávce 160 mg přípravku Trudexa v týdně 0, následované dávkou 80 mg přípravku Trudexa v týdně 2, došlo v průběhu indukčního období k dosažení průměrných sérových koncentrací adalimumabu přibližně 12 µg/ml. U pacientů s Crohnovou chorobou, kteří dostávali udržovací dávku přípravku Trudexa 40 mg každý druhý týden, byly pozorovány střední průměrné ustálené hladiny přibližně 7 µg/ml.

Populační farmakokinetické analýzy s údaji od více než 1300 pacientů s RA zjistily trend směrem k vyšší zdánlivé clearance adalimumabu s rostoucí tělesnou váhou. Po úpravě váhových rozdílů, pohlaví a věku byl zřejmý minimální efekt na clearance adalimumabu. Koncentrace volného adalimumabu v séru (nevázaného na protilátky proti adalimumabu, AAA) byly nižší u pacientů s detekovanými protilátkami proti adalimumabu. Přípravek Trudexa nebyl studován u dětí či u pacientů s postižením jater nebo ledvin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě studií toxicity po jednorázovém podání, toxicity po opakovaném podání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studii u opic makaka jávského (*Macaca fascicularis*), kterým byly podávány dávky adalimumabu 0, 30 a 100 mg/kg (9-17 opic ve skupině) sledující embryofetální toxicitu a perinatální vývoj, nebyl zjištěn žádný faktor naznačující poškození plodů. Studie karcinogenity a standardní hodnocení toxického vlivu na fertilitu a studie postnatální toxicity s adalimumabem nebyly prováděny, protože neexistuje vhodný model pro protilátky s omezenou zkříženou reaktivitou na TNF hlodavců a na rozvoj neutralizačních protilátek u hlodavců.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol

Monohydrát kyseliny citronové
Dihydrát citronanu sodného
Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Hydroxid sodný
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C - 8°C). Uchovávejte injekční stříkačku v krabici. Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Trudexa 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce na jedno použití s ochranným krytem jehly (injekční stříkačka ze skla typu I) určené pro nemocniční použití nebo použití jinou osobou.

Balení:

1 předplněná injekční stříkačka s ochranným krytem jehly (0,8 ml sterilního roztoku) v blistru a 1 tampón napuštěný alkoholem.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Všechny nepoužité přípravky nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/03/257/006

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

1. září 2003

10. DATUM REVIZE TEXTU

{MM/RRRR}

Přípavek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Trudexa 40 mg injekční roztok v předplněném peru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněné pero na jedno použití o objemu 0,8 ml obsahuje 40 mg adalimumabu.

Adalimumabum je rekombinantní lidská monoklonální protilátka produkovaná ovariálními buňkami čínských křečků.

Úplný seznam pomocných látek – viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněném peru

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Revmatoidní artritida

Přípravek Trudexa v kombinaci s methotrexátem je indikován:

- k léčbě středně těžké až těžké aktivní revmatoidní artritidy u dospělých pacientů, jestliže odpověď na chorobu modifikující antirevmatické léky včetně methotrexátu není dostatečná.
- k léčbě těžké aktivní a progresivní revmatoidní artritidy u dospělých pacientů, kteří nebyli v minulosti léčeni methotrexátem.

Přípravek Trudexa je možné podávat v monoterapii při nesnášenlivosti methotrexátu nebo v případech, kdy pokračování v léčbě methotrexátem není vhodné.

RTG vyšetřováním bylo prokázáno, že přípravek Trudexa snižuje rychlost progresu poškození kloubů a že zlepšuje fyzické funkce, pokud je podáván v kombinaci s methotrexátem.

Psoriatická artritida

Přípravek Trudexa je indikován k léčbě aktivní a progresivní psoriatické artritidy u dospělých pacientů, u kterých odpověď na předchozí léčbu chorobu modifikujícím antirevmatickým přípravkem nebyla dostatečná.

Ankylozující spondylitida

Trudexa je indikována k léčbě dospělých pacientů s těžkou aktivní ankylozující spondylitidou, u kterých nebyla dostatečná odpověď na konvenční léčbu.

Crohnova choroba

Přípravek Trudexa je indikován k léčbě těžké aktivní Crohnovy choroby u pacientů, kteří i přes plnou a adekvátní léčbu kortikosteroidy a/nebo imunosupresivy na tuto léčbu neodpovídali, kteří ji netolerují nebo je u nich z léčebných příčin kontraindikována.

Při zahájení léčby by měl být přípravek Trudexa podáván v kombinaci s kortikosteroidy. Při nesnášenlivost kortikosteroidů nebo v případě, kdy léčba kortikosteroidy není vhodná, může být přípravek Trudexa podáván samostatně (viz bod 4.2).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Trudexa má být zahájena a sledována odborným lékařem se zkušenostmi v diagnostice a léčbě revmatoidní artritidy, psoriatické artritidy, ankylozující spondylitidy nebo Crohnovy choroby. Pacienti léčení přípravkem Trudexa musí být vybaveni speciální informační kartičkou.

Po řádném proškolení v podávání injekce si pacienti mohou přípravek Trudexa aplikovat sami, jestliže jejich lékař rozhodne, že je to vhodné, a je-li zajištěn podle potřeby lékařský dohled.

Po dobu léčby přípravkem Trudexa je třeba upravit dávky ostatních současně užívaných léčiv (např. kortikosteroidů a/nebo imunomodulačních léků).

Dospělí

Revmatoidní artritida

Doporučená dávka přípravku Trudexa u dospělých pacientů s revmatoidní artritidou je 40 mg adalimumabu podávaného jako jedna dávka subkutánně každý druhý týden. Během léčby přípravkem Trudexa je doporučeno pokračovat v léčbě methotrexátem.

Během léčby přípravkem Trudexa se může pokračovat v podávání glukokortikoidů, salicylátů, nesteroidních antiflogistik či analgetik. Pro kombinaci s chorobu modifikujícími antirevmatickými léky, s výjimkou methotrexátu, viz body 4.4 a 5.1.

Pokud u některých pacientů na monoterapii adalimumabem dojde ke snížení odpovědi na léčbu, může být u těchto pacientů prospěšné zvýšení dávky na 40 mg jednou týdně.

Psoriatická artritida a ankylozující spondylitida

Doporučená dávka přípravku Trudexa u pacientů s psoriatickou artritidou a ankylozující spondylitidou je 40 mg adalimumabu podávaného každé dva týdny v jedné dávce subkutánně.

Dostupné údaje nasvědčují tomu, že klinické odpovědi na léčbu je dosaženo u všech výše uvedených indikací obvykle během 12 týdnů léčby. U pacientů, u kterých nedošlo k odpovědi během této doby, je nutné pečlivě zvážit její pokračování.

Crohnova choroba

Doporučená úvodní dávka přípravku Trudexa u dospělých pacientů s těžkou Crohnovou chorobou je 80 mg v týdně 0, dále pak 40 mg v týdně 2. V případě nutnosti rychlejšího nástupu odpovědi na léčbu je možno užít dávkovací schéma se 160 mg v týdně 0 (dávka může být užita jako 4 injekce v jednom dni nebo dvě injekce za den ve dvou následujících dnech) a 80 mg v týdně 2, je však nutno si uvědomit vyšší riziko nežádoucích účinků, které při zahájení léčby hrozí.

Po zahájení léčby je doporučená dávka 40 mg každé dva týdny, podávané subkutánní injekcí. Také v případě, kdy pacient užívání přípravku Trudexa ukončil a příznaky a projevy nemoci se objeví znova, může být přípravek Trudexa opětovně nasazen. Zkušenost se znovunasazením léčby po více než 8 týdnech od předchozí dávky je omezená.

V průběhu udržovací léčby by měly být dávky kortikosteroidů postupně snižovány ve shodě se zavedenými postupy klinické praxe.

Někteří pacienti, u kterých dojde k poklesu odpovědi na léčbu, mohou profitovat ze zvýšení intenzity dávkování na 40 mg přípravku Trudexa každý týden.

Někteří pacienti, u nichž se odpověď na léčbu nerozvinula do týdne 4, mohou profitovat, pokud v udržovací léčbě pokračují až do týdne 12. U pacientů, u kterých se v průběhu tohoto období odpověď na léčbu nerozvine, musí být další pokračování v léčbě pečlivě zváženo.

Starší pacienti

Není zapotřebí žádná úprava dávky.

Děti a dospívající

Nejsou žádné zkušenosti s podáváním u dětí.

Pacienti s poruchou funkce ledvin a/nebo jater

Přípravek Trudexa nebyl studován u této populace pacientů. Proto nelze uvést žádná doporučení ohledně dávky léku.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.

Aktivní tuberkulóza nebo jiné závažné infekce, jako je sepse a oportunní infekce (viz bod 4.4).

Středně těžké až těžké srdeční selhání (NYHA třída III/IV) (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Infekce

Pacienti musí být pečlivě sledováni z hlediska výskytu infekcí včetně tuberkulózy, a to před léčbou, během léčby i po ukončení léčby přípravkem Trudexa. Vzhledem k tomu, že eliminace adalimumabu z organismu může trvat až pět měsíců, sledování musí trvat po celou tuto dobu.

Léčba přípravkem Trudexa nesmí být zahájena u pacientů s aktivní infekcí včetně chronické nebo lokalizované infekce do té doby, než jsou tyto infekce terapeuticky zvládnuty.

Pečlivě musí být sledováni ti pacienti, u nichž dojde během léčby přípravkem Trudexa k rozvoji nové infekce. Pokud u pacienta dojde k rozvoji nové závažné infekce, podávání přípravku Trudexa se přeruší do doby, než jsou tyto infekce terapeuticky zvládnuty. Lékaři musí být opatrní při zvažování léčby přípravkem Trudexa u pacientů s anamnézou recidivující infekce nebo u pacientů, jejichž celkový zdravotní stav k infekcím predisponuje, včetně těch, kteří současně užívají imunosupresivní medikaci.

Při léčbě přípravkem Trudexa byly hlášeny těžké infekce, sepse, tuberkulóza a další oportunní infekce končící i úmrtím.

Závažné infekce:

V klinických studiích bylo u pacientů, užívajících přípravek Trudexa, pozorováno zvýšení rizika závažných infekcí a hlášení ze sledování po uvedení přípravku na trh tyto nálezy potvrdily. Zvláště významné jsou infekce jako například pneumonie, pyelonefritida, septická artritida a septikémie.

Tuberkulóza:

U pacientů, léčených přípravkem Trudexa, byly hlášeny případy tuberkulózy. Je třeba zmínit, že u většiny z těchto případů šlo o tuberkulózu extrapulmonální, t.j. diseminovanou.

Před zahájením léčby přípravkem Trudexa musí být všichni pacienti vyšetřeni na přítomnost aktivní či inaktivní (latentní) tuberkulózy. Toto vyšetření má spočívat v podrobné osobní anamnéze cílené na výskyt tuberkulózy v minulosti, či na možné dřívější kontakty s pacienty s aktivní tuberkulózou a na dřívější a/nebo současnou imunosupresivní léčbu. U všech pacientů musí být provedena příslušná orientační vyšetření, tj. kožní tuberkulinový test a RTG vyšetření hrudníku (mohou se použít místní doporučení). Doporučuje se, aby provedení těchto testů bylo zaznamenáno v informační kartičce pacienta. Předepisujícím lékařům připomínáme riziko falešně negativních výsledků kožního tuberkulinového testu, a to zejména u těžce nemocných nebo pacientů se sníženou imunitní odpovědí.

Léčba přípravkem Trudexa nesmí být zahájena u pacientů s diagnostikovanou aktivní tuberkulózou (viz bod 4.3).

V případě diagnózy latentní tuberkulózy musí být ještě před zahájením léčby přípravkem Trudexa započata příslušná antituberkulózní profylaxe v souladu s místními doporučeními. V těchto případech se musí velmi pečlivě zvážit poměr přínosu a rizika léčby přípravkem Trudexa.

Pacienty je třeba poučit, aby vyhledali lékaře, pokud se objeví během léčby přípravkem Trudexa nebo po jejím ukončení příznaky suspektní pro tuberkulózu (např. přetrvávající kašel, vyčerpání či váhový úbytek, mírně zvýšená teplota).

Jiné oportunní infekce:

Byly hlášeny závažné a těžce probíhající oportunních infekce, spojené s užíváním přípravku Trudexa, jako například pneumonie způsobená pneumocystis carinii, diseminovaná histoplazmóza, listerióza a aspergilóza.

Jestliže pacient, léčený přípravkem Trudexa, vykazuje prodloužené nebo atypické symptomy infekce nebo celkového zhoršení zdravotního stavu, je třeba zvážit možnost nejčastěji se vyskytujících oportunních infekcí.

Reaktivace hepatitis B

Reaktivace hepatitis B se objevila u těch pacientů, užívajících TNF-antagonisty včetně přípravku Trudexa, kteří jsou chronickými nositeli tohoto viru. Některé z případů byly fatální. Pacienti, jimž hrozí riziko nákazy HBV infekcí, by měli být vyšetřeni na přítomnost možné nákazy HBV ještě před započítím terapie přípravkem Trudexa. Nositelé HBV, kteří vyžadují léčbu přípravkem Trudexa, musí být v průběhu léčby a několik dalších měsíců po jejím ukončení pečlivě sledováni z hlediska výskytu známek či projevů aktivní HBV infekce. Adekvátní údaje o léčbě pacientů, nositelů HBV, kombinací TNF-antagonisty a antivirotika z důvodu zabránění reaktivace HBV, nejsou k dispozici. U pacientů, u kterých dojde k rozvoji HBV reaktivace, musí být přípravek Trudexa vysazen a je třeba zahájit účinnou antivirovou terapii a další podpůrnou léčbu.

Neurologické příhody

V souvislosti s podáváním antagonistů TNF včetně přípravku Trudexa se vzácně vyskytly případy nového vzniku nebo exacerpace klinických symptomů a/nebo radiografického průkazu demyelinizačního onemocnění. Předepisující lékaři by měli s opatrností zvážit použití přípravku Trudexa u pacientů s preexistujícími nebo v nedávné době vzniklými demyelinizačními poruchami centrálního nervového systému.

Alergické reakce

Při subkutánním podávání přípravku Trudexa v klinických studiích nebyly pozorovány závažné alergické reakce. V klinických studiích s přípravkem Trudexa se občas vyskytly nezávažné alergické reakce. Po uvedení na trh byly po podání přípravku Trudexa velmi vzácně hlášeny závažné alergické

reakce včetně anafylaxe. Pokud se objeví anafylaktická reakce nebo jiná závažná alergická reakce, musí být ihned ukončeno podávání přípravku Trudexa a zahájena příslušná léčba.

Kryt jehly stříkačky obsahuje přírodní pryž (latex). To může způsobit závažné alergické reakce u pacientů citlivých na latex.

Imunosuprese

Ve studii u 64 pacientů s revmatoidní artritidou, kteří byli léčeni přípravkem Trudexa, nebylo prokázáno snížení hypersensitivity opožděného typu, snížení hladin imunoglobulinů nebo změna v počtu efektorových T a B buněk a NK buněk, monocytů/makrofágů a neutrofilů.

Maligní onemocnění a lymfoproliferativní poruchy

V kontrolovaných částech klinických studií s antagonisty TNF bylo u pacientů léčených antagonisty TNF pozorováno v porovnání s kontrolní skupinou pacientů více případů malignit včetně lymfomů. Jejich výskyt byl však vzácný. Navíc u pacientů s revmatoidní artritidou s dlouhodobým vysoce aktivním zánětlivým onemocněním existuje zvýšené riziko vzniku lymfomu, což komplikuje odhad rizika. Podle současného stavu znalostí nelze u pacientů léčených antagonisty TNF vyloučit možné riziko rozvoje lymfomů nebo jiných maligních onemocnění.

Nebyly provedeny žádné studie u pacientů s anamnézou maligního onemocnění nebo v případech, kde by pokračovala léčba u pacientů, u kterých se objevilo maligní onemocnění během léčby přípravkem Trudexa. Je proto zapotřebí ještě větší opatrnost při úvaze o léčbě přípravkem Trudexa u těchto pacientů (viz bod 4.8).

V ověřovací klinické studii, zkoumající užívání jiné anti-TNF léčivé látky, infliximabu, u pacientů se středně závažnou až těžkou chronickou obstrukční chorobou plicní (CHOPN), bylo u pacientů léčených infliximabem pozorováno více malignit, převážně plic, hlavy a krku v porovnání s kontrolní skupinou pacientů. Všichni pacienti byli v minulosti těžcí kuřáci. Z tohoto důvodu je zapotřebí opatrnosti při užívání jakéhokoli TNF-antagonisty u pacientů s CHOPN, stejně jako u pacientů s vyšším rizikem vzniku malignit v důsledku jejich těžkého kuřáctví.

Hematologické reakce

Při užívání blokátorů TNF byly vzácně hlášeny případy pancytopenie včetně aplastické anémie. U přípravku Trudexa byly ojediněle hlášeny nežádoucí příhody v oblasti hematologického systému, včetně medicínsky významné cytopenie (např. trombocytopenie, leukopenie). Všem pacientům je nutné doporučit, aby ihned vyhledali lékařskou pomoc, pokud se při léčbě přípravkem Trudexa vyvinou příznaky a projevy podezřelé z krevní dyskrasie (např. přetrvávající horečka, hematomy, krvácení, bledost). U pacientů s potvrzenými významnými hematologickými abnormalitami je nutné zvážit vysazení léčby.

Očkování

Obdobná protilátková odpověď na standardní 23-složkovou pneumokokovou vakcínu a tříložkovou virovou vakcínu proti chřipce byla pozorována ve studii s 226 dospělými subjekty s revmatoidní artritidou, kteří byli léčeni adalimumabem nebo placebem. Nejsou k dispozici žádné údaje, týkající se sekundárního přenosu infekce v důsledku živé vakcíny u pacientů léčených přípravkem Trudexa. Pacienti léčení přípravkem Trudexa mohou dostat několik vakcín současně, s výjimkou živých vakcín.

Městnavé srdeční selhání

V klinické studii s jiným antagonistou TNF bylo pozorováno zhoršení městnavého srdečního selhání a zvýšení mortality na městnavé srdeční selhání. Případy zhoršení městnavého srdečního selhání byly rovněž popsány u pacientů léčených přípravkem Trudexa. U pacientů s mírným srdečním selháním (třída I/II podle NYHA) se musí přípravek Trudexa podávat s opatrností. Přípravek Trudexa je

kontraindikován u středně těžkého až těžkého srdečního selhání (viz bod 4.3). U pacientů, u kterých dojde k rozvoji nebo zhoršení příznaků městnavého srdečního selhání, musí být léčba přípravkem Trudexa ukončena.

Autoimunitní procesy

Léčba přípravkem Trudexa může vést ke tvorbě autoimunitních protilátek. Dopad dlouhodobé léčby přípravkem Trudexa na rozvoj autoimunitních onemocnění není znám. Jestliže se u pacienta v souvislosti s léčbou přípravkem Trudexa vyvinou symptomy, svědčící pro lupus-like syndrom a má-li pozitivní protilátky proti dvoušroubovici DNA, pak u něj léčba přípravkem Trudexa nesmí dále pokračovat (viz bod 4.8).

Současné podávání antagonistů TNF a anakinry

V klinických studiích sledujících současné podávání anakinry a dalšího antagonisty TNF – etanerceptu, byly pozorovány závažné infekce, přičemž nebyl zjištěn žádný další klinický přínos v porovnání s monoterapií etanerceptem. Vzhledem k původu nežádoucích účinků pozorovaných při kombinované léčbě etanerceptem a anakinrou se mohou vyskytnout obdobné toxické projevy při podávání kombinace anakinry a jiných antagonistů TNF. Proto se nedoporučuje používat kombinaci adalimumabu a anakinry.

Chirurgické výkony

U pacientů léčených přípravkem Trudexa existují jen omezené zkušenosti týkající se bezpečnosti přípravku v souvislosti s chirurgickými výkony. Při plánování chirurgického výkonu je třeba vzít v úvahu dlouhý poločas adalimumabu. Pacient, u kterého je nutná operace během léčby přípravkem Trudexa, musí být pečlivě sledován z hlediska vzniku infekcí a musí být provedena příslušná opatření. U pacientů léčených přípravkem Trudexa, u kterých byla provedena arthroplastika, existují jen omezené zkušenosti týkající se bezpečnosti přípravku.

Obstrukce tenkého střeva

Selhání odpovědi na léčbu u Crohnovy choroby může signalizovat výskyt fixované fibrotické striktury, která si může vyžádat chirurgickou léčbu. Dostupné údaje naznačují, že přípravek Trudexa nezhoršuje ani nezpůsobuje striktury.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Přípravek Trudexa byl studován u pacientů s revmatoidní artritidou a psoriatickou artritidou, u kterých byl podáván v monoterapii nebo v kombinaci s methotrexátem. Při podávání přípravku Trudexa v kombinaci s methotrexátem byla v porovnání s monoterapií tvorba protilátek nižší. Podávání přípravku Trudexa bez methotrexátu vedlo ke zvýšené tvorbě protilátek, zvýšené clearance a snížené účinnosti adalimumabu (viz bod 5.1).

4.6 Těhotenství a kojení

Nejsou k dispozici klinické údaje o podávání přípravku Trudexa během těhotenství.

Ve vývojové toxikologické studii prováděné na opicích nebyly zjištěny známky toxicity u matek, embryotoxicity či teratogenity. Preklinická data o účinku adalimumabu na postnatální toxicitu a fertilitu nejsou k dispozici (viz bod 5.3).

Adalimumab podávaný v těhotenství může vzhledem k inhibici TNF α ovlivnit normální imunologickou odpověď u novorozenců. Podávání adalimumabu v těhotenství se nedoporučuje. Ženám ve fertilním věku se důrazně doporučuje k zabránění těhotenství používat vhodnou antikoncepci a v jejím používání pokračovat po dobu nejméně pěti měsíců po posledním podání přípravku Trudexa.

Použití během kojení

Není známo, zda se adalimumab vylučuje do mateřského mléka, případně zda po požití adalimumabu dochází k jeho systémové absorpci.

Protože se však lidské imunoglobuliny vylučují do mléka, ženy nesmějí kojit v průběhu léčby přípravkem Trudexa a ještě nejméně pět měsíců po jejím ukončení.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Klinické studie

Přípravek Trudexa byl hodnocen u 5293 pacientů v kontrolovaných a otevřených studiích po dobu až 60 měsíců. Tyto studie zahrnovaly pacienty s revmatoidní artritidou s krátkým a dlouhým trváním, pacienty s psoriatickou artritidou, pacienty s ankylozující spondylitidou a pacienty s Crohnovou chorobou. Údaje v tabulce 1 jsou uvedeny na základě kontrolovaných studií (I – IX, CLASSIC I, GAIN a CHARM) (jejich popis je uveden v bodě 5.1), kterých se zúčastnilo 3271 pacientů léčených přípravkem Trudexa a 1809 pacientů, kteří v kontrolovaném období studií dostávali placebo nebo aktivní srovnávací lék.

Podíl pacientů, kteří předčasně ukončili léčbu pro nežádoucí účinky ve dvojité zaslepené kontrolované části studií I - IX, CLASSIC I, GAIN a CHARM byl 5,7% pacientů léčených přípravkem Trudexa a 5,3% u pacientů užívajících kontrolní léčbu.

V tabulce 1 jsou uvedeny nežádoucí účinky, jejichž výskyt v souvislosti s adalimumabem byl ve studiích I – IX, CLASSIC I, GAIN a CHARM přinejmenším možný, a to klinické i laboratorní, seřazeny podle orgánových systémů a frekvence (velmi časté $\geq 1/10$; časté $\geq 1/100$ do $\leq 1/10$; méně časté $\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$) a vzácné $\leq 1/1000$. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1
Nežádoucí účinky v klinických studiích

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekční a parazitární onemocnění	Časté	infekce dolních cest dýchacích (jako pneumonie, bronchitis), virové infekce (včetně chřipky, herpetických infekcí), kandidóza, bakteriální infekce (včetně zánětů močových cest)
	Méně časté	sepsa, oportunní infekce (včetně tuberkulózy, histoplasmózy), abscesy, infekce kloubů, rané infekce, abscesy, kožní infekce (zahrnující celulitidy a impetiga), povrchové plísňové kožní infekce vlasových váčků (včetně kůže, nehtů a chodidel)
	Vzácné	nekrotizující fasciitis, virová meningitis, divertikulitis
Novotvary benigní, maligní a	Méně časté	kožní papilom

nespecifikované (včetně cyst a polypů)	Vzácné	lymfom, nádory solidních orgánů (včetně nádorů prsů, ovariálních a testikulárních), skvamózní buněčný karcinom kůže
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	lymfopenie
	Méně časté	neutropenie (včetně agranulocytózy), leukopenie, trombocytopenie, anémie, lymfadenopatie, leukocytóza
	Vzácné	pancytopenie, idiopatická trombocytopenie, purpura
Poruchy imunitního systému	Méně časté	systémový lupus erythematosus, angioedém, léková hypersenzitivita, sezónní alergie
	Vzácné	sérová nemoc
Endokrinní poruchy	Vzácné	poruchy štítné žlázy (včetně strumy)
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté	hypokalémie, zvýšení hladin lipidů, poruchy chuti k jídlu (včetně anorexie), hyperurikémie
	Vzácné	hyperkalémie
Psychiatrické poruchy	Méně časté	poruchy nálady, úzkost (včetně nervozity a agitovanosti)
Poruchy nervového systému	Časté	závratě (včetně vertiga), bolest hlavy, neurologické poruchy vnímání (včetně parestézií)
	Méně časté	synkopa, migréna, třes, poruchy spánku,
	Vzácné	roztroušená skleróza
Oční poruchy	Časté	infekce, podráždění nebo zánět oka
	Méně časté	poruchy zraku, poruchy zrakového vnímání
	Vzácné	panoftalmitis, iritis, glaukom
Ušní poruchy	Méně časté	tinnitus, nepříjemné pocity v uchu (včetně bolesti a překrvení ucha)
	Vzácné	ztráta sluchu
Srdeční poruchy	Méně časté	arytmie, tachykardie, palpitace
	Vzácné	srdeční zástava, arteriální koronární insuficience, angina pectoris, perikardiální výpotek
Cévní poruchy	Méně časté	hypertenze, návaly, hematom
	Vzácné	cévní okluze, aortální stenóza, tromboflebitis, aneurysma aorty

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté Méně časté Vzácné	kašel, bolest nasofaryngu astma, dušnost, dysfonie, překrvení nosní sliznice plicní edém, pharyngeální edém, pleurální výpotek, nausea, zánět pohrudnice
Gastrointestinální poruchy	Časté Méně časté Vzácné	průjem, bolest břicha, stomatitis a vředy v ústech, nausea krvácení z rekta, gastritis, zvracení, dyspepsie, nadmutí břicha, zácpa stenóza střev, kolitis, enteritis, esophagitis
Poruchy jater a žlučových cest	Časté Vzácné	zvýšení jaterních enzymů nekróza jater, hepatitis
Poruchy kůže a podkoží	Časté Méně časté Vzácné	vyrážka, dermatitis a ekzém, pruritus, ztráta vlasů kopřivka, psoriáza, ekchymóza a zvýšená tvorba modřin, purpura erythema multiforme, panniculitis
Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně	Časté Vzácné	muskuloskeletární bolesti rhabdomyolýza
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté Vzácné	hematurie, poškození ledvin, příznaky močového měchýře a uretry proteinurie, bolesti ledvin
Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů	Méně časté	poruchy menstruačního cyklu a poruchy děložního krvácení
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Velmi časté Časté Méně časté	reakce v místě podání injekce (včetně bolesti, otoku, zarudnutí nebo svědění) pyrexie, únava (včetně astenie a neklidu) bolest na hrudi, otok, onemocnění podobné chřipce
Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde	Méně časté	zvýšení kreatinkinázy, proloužení aktivovaného parciálního troboplastinového času, přítomnost protilátek
Zranění a otravy	Méně časté	druhotná poranění, poruchy hojení

Reakce v místě injekčního vpichu

Ve dvanácti kontrolovaných studiích se u 16% pacientů léčených přípravkem Trudexa vyvinuly reakce v místě vpichu (erytém a/nebo svědění, krvácení, bolest nebo otok) v porovnání s 10% pacientů léčených placebem nebo aktivní kontrolou. Reakce v místě injekčního vpichu nevyžadovaly přerušení podávání léčivého přípravku.

Infekce

Ve dvanácti kontrolovaných studiích se u pacientů léčených přípravkem Trudexa vyskytla infekce ve frekvenci 1,49 a u pacientů léčených placebem nebo aktivní kontrolou ve frekvenci 1,42 případů na pacienta léčeného po dobu jednoho roku (případ/pacient/rok). Jednalo se především o infekce horních cest dýchacích, bronchitidu a uroinfekce. Většina pacientů pokračovala po vyléčení infekce v léčbě přípravkem Trudexa.

Výskyt závažných infekcí u pacientů léčených přípravkem Trudexa činil 0,03 případů/pacient/rok a u pacientů léčených placebem nebo aktivní kontrolou 0,03 případů/pacient/rok.

V kontrolovaných a otevřených studiích s přípravkem Trudexa byly hlášeny závažné infekce (včetně fatálních infekcí, které se vyskytovaly vzácně), jako jsou tuberkulóza (včetně miliární a mimoplicní tuberkulózy) a invazivní oportunní infekce (např. diseminovaná histoplasmóza, pneumonie vyvolaná pneumocystis carini, aspergilóza a listerióza). Většina případů tuberkulózy se vyskytla v prvních osmi měsících po zahájení léčby a mohlo se jednat o opětovné vzplanutí latentního onemocnění.

Maligní onemocnění a lymfoproliferativní poruchy

V průběhu kontrolovaného období desíti klinických studií (I-IX a CHARM) s přípravkem Trudexa, v trvání nejméně 12 týdnů byly u pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, psoriatickou artritidou, ankylozující spondylitidou a Crohnovou chorobou pozorovány případy malignit jiného druhu, než jsou lymfomy či nemelanomový karcinom kůže, s četností výskytu 5,7 (3,1 – 10,1) na 1000 patientských let při 95% intervalu spolehlivosti, v porovnání s četností jejich výskytu 4,1 (1,5 – 10,9) na 1000 patientských let u kontrolní skupiny. Skupina s přípravkem Trudexa zahrnovala 2887 pacientů a 1570 pacientů bylo v kontrolní skupině (průměrná doba trvání léčby byla 5,7 měsíců u přípravku Trudexa a 5,5 měsíců u pacientů léčených kontrolou). Četnost výskytu kožních karcinomů nemelanomového typu (95% interval spolehlivosti) byla 7,6 (4,7 – 12,4) na 1000 patientských let u pacientů léčených přípravkem Trudexa a 2,0 (0,5 – 8,2) na 1000 patientských let v kontrolní skupině. Z těchto kožních karcinomů se skvamózní buněčný karcinom vyskytoval s četností 2,4 (1,0 – 5,7) na 1000 patientských let při 95% intervalu spolehlivosti u pacientů léčených přípravkem Trudexa a 0 na 1000 patientských let u kontrolních pacientů. Četnost výskytu lymfomů (95% interval spolehlivosti) byla 1,0 (0,2 – 3,8) na 1000 patientských let u pacientů léčených přípravkem Trudexa a 1,0 (0,1 – 7,3) na 1000 patientských let u kontrolních pacientů.

Když se zkombinují kontrolovaná období desíti studií (I-IX a CHARM) a probíhající otevřené rozšířené fáze studií s průměrnou délkou trvání přibližně 2 roky, zahrnující 4843 pacientů a více než 13000 patientských let léčby, pak pozorovaná četnost výskytu malignit jiného typu, než jsou lymfomy a nemelanomové karcinomy kůže, činí přibližně 13,6 na 1000 patientských let. Pozorovaná četnost výskytu nemelanomového typu kožního karcinomu činí přibližně 9,0 na 1000 patientských let a pozorovaná četnost lymfomů je přibližně 1,2 na 1000 patientských let.

Ve sledování po uvedení přípravku na trh v období od ledna 2003, a to především u pacientů s revmatoidní artritidou, činil výskyt všech hlášených malignit jiného typu než jsou lymfomy a nemelanomové kožní karcinomy, přibližně 1,7 na 1000 patientských let. Hlášená četnost výskytu u kožního karcinomu nemelanomového typu činila přibližně 0,2 a u lymfomů přibližně 0,4 na 1000 patientských let (viz bod 4.4).

Autoprotilátky

U pacientů bylo prováděno vyšetření na autoprotilátky v různých časových intervalech studií I – V s revmatoidní artritidou. V těchto studiích byly u 11,9% pacientů léčených přípravkem Trudexa a u 8,1% pacientů léčených placebem a aktivní kontrolou, kteří měli negativní výchozí titry antinukleárních protilátek, zjištěny pozitivní titry ve 24. týdnu léčby. U dvou pacientů z 3441 nemocných léčených přípravkem Trudexa ve všech studiích s revmatoidní a psoriatickou artritidou došlo k rozvoji klinických příznaků naznačujících možnost nového vzniku syndromu podobnému lupusu. Po vysazení léčby došlo u těchto pacientů ke zlepšení. U žádného pacienta nedošlo k rozvoji lupózní nefritidy či symptomů postižení centrálního nervového systému.

Zvýšení hodnot jaterních enzymů

Klinické studie provedené u revmatoidní artritidy: v kontrolovaných klinických studiích, zaměřených na revmatoidní artritidu (Studie I – IV), bylo zvýšení ALT u pacientů léčených adalimumabem obdobné jako u placeba. U pacientů s časnou revmatoidní artritidou (trvání onemocnění méně než 3 roky) (Studie V) bylo zvýšení ALT častější než u skupiny s kombinovanou léčbou (Trudexa/methotrexát) ve srovnání s monoterapií methotrexátem nebo monoterapií přípravkem Trudexa.

Klinické studie provedené u psoriatické artritidy: zvýšení ALT u pacientů s psoriatickou artritidou se v klinických studiích (Studie VI-VII) vyskytovalo častěji ve srovnání s pacienty s revmatoidní artritidou.

Ve všech studiích (I-VII) byli pacienti se zvýšeným ALT asymptomatictí a ve většině případů bylo toto zvýšení přechodné a odeznělo při pokračování v léčbě.

Klinické studie provedené u Crohnovy choroby: v kontrolovaných klinických studiích byly elevace ALT stejné jak u pacientů léčených adalimumabem, tak placebem.

Další nežádoucí reakce, které se vyskytly v průběhu sledování po uvedení přípravku na trh nebo v klinických studiích fáze IV

Další nežádoucí reakce, které se vyskytly v průběhu sledování po uvedení přípravku na trh nebo v klinických studiích fáze IV jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2
Nežádoucí účinky, které se vyskytly v průběhu sledování po uvedení přípravku na trh a v klinických studiích fáze IV

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek
Poruchy jater a žlučových cest	reaktivace hepatitidy B
Poruchy nervového systému	demyelinizační procesy (jako neuritis optici)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	intersticiální plicní procesy, zahrnující plicní fibrózu
Poruchy kůže a podkoží	kožní vaskulitida
Poruchy imunitního systému	anafylaxe

4.9 Předávkování

V klinických studiích nebyla pozorována toxicita omezující dávku léku. Nejvyšší hodnocenou dávkou bylo opakované intravenózní podávání 10 mg/kg.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: selektivní imunosupresiva, ATC kód: L04AA17

Mechanismus účinku

Adalimumab se specificky váže na TNF a neutralizuje biologickou funkci TNF blokováním jeho interakce s p55 a p75 TNF receptorů na povrchu buněk.

Adalimumab rovněž moduluje biologickou odpověď, která je indukována nebo regulována TNF, včetně změn hladin adhezních molekul zodpovědných za migraci leukocytů (ELAM-1, VACM-1 a ICAM-1 při IC_{50} 1-2 x 10^{-10} M).

Farmakodynamické účinky

Po léčbě přípravkem Trudexa byl u pacientů s revmatoidní artritidou v porovnání s výchozím stavem pozorován rychlý pokles hladin ukazatelů akutní fáze zánětu (C-reaktivní protein (CRP) a sedimentace erytrocytů (FW)) a sérových cytokinů (IL-6). Po podání přípravku Trudexa byly rovněž sníženy sérové koncentrace matrixových metaloproteináz (MMP-1 a MMP-3), které vyvolávají přestavbu tkání způsobující destrukci chrupavek. U pacientů léčených přípravkem Trudexa obvykle došlo ke zlepšení hematologických známek chronického zánětu.

Prudký pokles hladin CRP byl také pozorován u pacientů s Crohnovou chorobou.

Klinické studie

Revmatoidní artritida

Přípravek Trudexa byl hodnocen u více než 3000 pacientů ve všech klinických studiích s revmatoidní artritidou. Někteří pacienti byli léčeni po dobu až 60 měsíců. Účinnost a bezpečnost přípravku Trudexa v léčbě revmatoidní artritidy byly hodnoceny v 5 randomizovaných, dvojitě zaslepených a dobře kontrolovaných studiích.

Ve studii I bylo hodnoceno 271 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, kteří byli ve věku 18 let a starší a selhala u nich léčba nejméně jedním chorobu modifikujícím antirevmatickým lékem a léčba methotrexátem v dávkách 12,5-25 mg (10 mg v případě nesnášenlivosti methotrexátu) jednou týdně nebyla dostatečně účinná, při konstantní dávce 10-25 mg methotrexátu jednou týdně. Pacienti dostávali dávky 20, 40 nebo 80 mg přípravku Trudexa nebo placebo každý druhý týden po dobu 24 týdnů.

Ve studii II bylo hodnoceno 544 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, kteří byli ve věku 18 let a starší a selhala u nich léčba nejméně jedním chorobu modifikujícím antirevmatickým lékem. Pacientům byla po dobu 26 týdnů podávána subkutánně dávka 20 nebo 40 mg přípravku Trudexa každý druhý týden a placebo v týdnu bez podání aktivní léčby nebo placebo bylo podáváno jednou týdně po stejnou dobu. Ve studii nebyly povoleny žádné jiné choroby modifikující antirevmatické léky.

Ve studii III bylo hodnoceno 619 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, kteří byli ve věku 18 let a starší a léčba methotrexátem v dávkách 12,5-25 mg (10 mg v případě nesnášenlivosti methotrexátu) jednou týdně nebyla dostatečně účinná, při konstantní dávce 12,5-25 mg methotrexátu jednou týdně. Ve studii byly tři skupiny. První skupina dostávala injekce placeba jednou

týdně po dobu 52 týdnů. Druhá skupina dostávala přípravek Trudexa 20 mg jednou týdně po dobu 52 týdnů. Třetí skupina byla léčena přípravkem Trudexa 40 mg každý druhý týden, přičemž v týdnu bez podávání aktivní látky dostávali pacienti placebo. Poté byli pacienti zařazeni do otevřené prodloužené fáze studie, kdy bylo podáváno 40 mg přípravku Trudexa každý druhý týden po dobu až 60 měsíců.

Studie IV primárně hodnotila bezpečnost léčby u 636 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, kteří byli ve věku 18 let a starší. Studie se mohli zúčastnit pacienti, kteří dosud neužívali chorobu modifikující antirevmatické léky i pacienti, kteří byli i v průběhu studie léčeni revmatologickou léčbou za předpokladu, že tato terapie byla stabilní po dobu nejméně 28 dní. Jednalo se o léčbu methotrexátem, leflunomidem, hydroxychlorochinem, sulfasalazinem a/nebo solemi zlata. Pacienti byli randomizováni na léčbu 40 mg přípravku Trudexa nebo placebo každý druhý týden po dobu 24 týdnů.

Studie V hodnotila 799 dospělých pacientů se středně až výrazně aktivní časnou revmatoidní artritidou dosud neléčených methotrexátem (průměrné trvání nemoci méně než 9 měsíců). Tato studie hodnotila účinnost přípravku Trudexa 40 mg podávaného každý druhý týden/v kombinaci s methotrexátem, přípravku Trudexa 40 mg každý druhý týden v monoterapii a methotrexátu v monoterapii na snížení příznaků a projevů a rychlost progresu poškození kloubů u revmatoidní artritidy po dobu 104 týdnů.

Primárním výsledným ukazatelem ve studiích I, II a III a sekundárním výsledným ukazatelem ve studii IV bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpovědi ACR 20 ve 24. nebo 26. týdnu. Primárním výsledným ukazatelem ve studii V bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpovědi ACR 50 v týdnu 52. Ve studiích III a V bylo dalším primárním výsledným ukazatelem v 52. týdnu zpomalení progresu onemocnění (stanovené pomocí RTG vyšetření). Studie III měla také primární výsledný ukazatel změnu kvality života.

ACR odpověď

Procento pacientů léčených přípravkem Trudexa, kteří dosáhli odpovědi ACR 20, 50 a 70 bylo ve studiích I, II a III shodné. Výsledky při podávání dávky 40 mg každý druhý týden jsou shrnuty v tabulce 3.

Tabulka 3: ACR odpověď v placebem kontrolovaných studiích (procento pacientů)

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

^a Studie I za 24 týdnů, Studie II za 26 týdnů a Studie III za 24 a 52 týdnů

^b přípravek Trudexa 40 mg podávaný každý druhý týden

^c MTX = methotrexát

**p<0,01, Trudexa versus placebo

Ve studiích I-IV došlo po 24 a 26 týdnech léčby v porovnání s placebem ke zlepšení všech jednotlivých složek kritérií odpovědi ACR (počet bolestivých a oteklých kloubů, hodnocení aktivity onemocnění a bolesti lékařem a pacientem, skóre indexu disability (HAQ) a hodnoty CRP (mg/dl)).

Ve studii III toto zlepšení přetrvávalo po dobu 52 týdnů. Kromě toho stupeň dosažené odpovědi ACR přetrvával u většiny pacientů, kteří byli sledováni v otevřené prodloužené fázi studie do týdne 104. 114 z celkem 207 pacientů pokračovalo v léčbě přípravkem Trudexa v dávce 40 mg každý druhý týden po dobu až 60 měsíců. Z těchto pacientů dosáhlo v 60. měsíci 86 pacientů odpovědi ACR 20, 72 pacientů odpovědi ACR 50 a 41 pacientů odpovědi ACR 70.

Ve studii IV byla ACR 20 odpověď u pacientů léčených přípravkem Trudexa a standardní léčbou statisticky významně lepší než u pacientů léčených placebem a standardní léčbou ($p < 0,001$).

Ve studiích I - IV dosáhli pacienti léčení přípravkem Trudexa statisticky významné odpovědi ACR 20 a 50 v porovnání s placebem již za jeden až dva týdny po zahájení léčby.

Ve studii V u pacientů s časnou revmatoidní artritidou, kteří dosud nebyli léčení methotrexátem, vedla kombinační léčba přípravkem Trudexa a methotrexátem k rychlejší a významně větší odpovědi ACR než monoterapie methotrexátem a monoterapie přípravkem Trudexa v 52. týdnu a odpověď přetrvávala i ve 104. týdnu (viz tabulka 4).

**Tabulka 4: Odpověď ACR ve studii V
(procento pacientů)**

Odpověď	MTX n=257	Trudex a n=274	Trudexa/MT X n=268	Hodnota p ^a	Hodnota p ^b	Hodnota p ^c
ACR 20						
Týden 52	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	<0,001	0,043
Týden 104	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	<0,001	0,140
ACR 50						
Týden 52	45,9%	41,2%	61,6%	<0,001	<0,001	0,317
Týden 104	42,8%	36,9%	59,0%	<0,001	<0,001	0,162
ACR 70						
Týden 52	27,2%	25,9%	45,5%	<0,001	<0,001	0,656
Týden 104	28,4%	28,1%	46,6%	<0,001	<0,001	0,864
a. Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie methotrexátem a kombinační terapie přípravkem Trudexa/methotrexát pomocí Mann-Whitneova U testu. b. Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie přípravkem Trudexa a kombinační terapie přípravkem Trudexa/methotrexát pomocí Mann-Whitneova U testu. c. Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie přípravkem Trudexa a monoterapie methotrexátem pomocí Mann-Whitneova U testu.						

V týdnu 52 dosáhlo 42,9% pacientů léčených kombinací přípravku Trudexa/methotrexát klinickou remisi ($\text{DAS28} < 2,6$) v porovnání s 20,6% pacientů léčených methotrexátem v monoterapii a 23,4% pacientů léčených přípravkem Trudexa v monoterapii. Kombinační terapie přípravkem Trudexa/methotrexátem byla klinicky a statisticky lepší než monoterapie methotrexátem ($p < 0,001$) a monoterapie přípravkem Trudexa ($p < 0,001$) z hlediska dosažení stavu nízké aktivity choroby u pacientů se střední až těžkou formou revmatoidní artritidy diagnostikovanou v nedávné době. Odpověď u obou větví studie s monoterapií byla podobná ($p = 0,447$).

RTG odpověď

Ve studii III, kde průměrné trvání revmatoidní artritidy u pacientů léčených přípravkem Trudexa bylo přibližně 11 let, bylo strukturální poškození kloubů hodnoceno radiograficky a vyjádřeno jako změna modifikovaného celkového Sharpova skóre a jeho komponent, skóre erozí a skóre zúžení kloubní štěrbin. U pacientů léčených přípravkem Trudexa/methotrexátem byla zjištěna významně menší RTG progresse v 6. a 12. měsíci léčby než u pacientů léčených methotrexátem v monoterapii (viz tabulka 5). Údaje z otevřené prodloužené fáze ukazují, že snížení stupně progresse strukturálního poškození u části pacientů přetrvává po dobu 60 měsíců. 113 z 207 pacientů původně léčených přípravkem Trudexa

v dávce 40 mg každý druhý týden bylo po 5 letech radiograficky zhodnoceno. U 66 z těchto pacientů nedošlo k progresi nebo strukturálnímu poškození, což bylo definováno jako nulová či nižší změna hodnoty TSS.

Tabulka 5: Průměrné RTH změny po 12 měsících ve studii III

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

^amethotrexát

^b95% intervaly spolehlivosti pro rozdíly změny skóre mezi methotrexátem a přípravkem Trudexa

^cna základě analýzy pořadí

^dzúžení kloubní štěrbin

Ve studii V bylo strukturální poškození kloubů hodnoceno radiograficky a vyjádřeno jako změna upraveného celkového Sharpova skóre (viz tabulka 6).

Tabulka 6: Radiografické průměrné změny v týdnu 52 ve studii V

	MTX n=257 (95% interval spolehlivosti)	Trudexa n=274 (95% interval spolehlivosti)	Trudexa/MTX n=268 (95% interval spolehlivosti)	Hodnota p ^a	Hodnota p ^b	Hodnota p ^c
Celkové Sharpovo skóre	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	<0,001	0,0020	<0,001
Skóre eroze	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	<0,001	0,0082	<0,001
JSN skóre	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	<0,001	0,0037	0,151
a. Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie methotrexátem a kombinační terapie přípravkem Trudexa/methotrexát pomocí Mann-Whitneova U testu. b. Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie přípravkem Trudexa a kombinační terapie přípravkem Trudexa/methotrexát pomocí Mann-Whitneova U testu. c. Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie přípravkem Trudexa a monoterapie methotrexátem pomocí Mann-Whitneova U testu.						

Po 52 a 104 týdnech terapie bylo procento pacientů bez progresu (změna modifikovaného Sharpova skóre oproti výchozímu stavu $\leq 0,5$) významně vyšší při kombinační terapii přípravkem Trudexa/methotrexát (63,8%, resp. 61,2%) v porovnání s monoterapií methotrexátem (37,4%, resp. 33,5%, $p < 0,001$) a monoterapií přípravkem Trudexa (50,7%, $p < 0,002$, resp. 44,5%, $p < 0,001$).

Kvalita života a tělesné funkce

Kvalita života odvozená od zdravotního stavu a tělesné funkce byly ve čtyřech původních kontrolovaných studiích hodnoceny indexem disability pomocí Dotazníku hodnocení zdraví (Health Assessment Questionnaire – HAQ). Tento parametr byl předem stanoveným primárním výsledným ukazatelem v 52. týdnu ve studii III. U všech dávek/režimů podávání přípravku Trudexa ve všech čtyřech studiích bylo prokázáno statisticky významně větší zlepšení indexu disability HAQ mezi výchozí hodnotou a hodnotou v 6. měsíci v porovnání s placebem a ve studii III byly pozorovány

stejně výsledky v 52. týdnu. Tyto nálezy podporují i výsledky Stručného formuláře průzkumu zdraví (SF 36) u všech dávek/režimů podávání přípravku Trudexa ve všech čtyřech studiích se statisticky významným zlepšením skóre souhrnu tělesných komponent (physical component summary – PCS) a statisticky významným zlepšením skóre příznaků bolesti a vitality při dávkování přípravku 40 mg každý druhý týden. Ve všech třech studiích, ve kterých byla hodnocena únavnost (studie I, III, IV) byl pozorován její statisticky významný pokles stanovením funkčního hodnocení léčby chronického onemocnění (FACIT).

Ve studii III přetrvávalo zlepšení fyzických funkcí při nezaslepené léčbě až do týdne 260 (60 měsíců). Zlepšení kvality života bylo hodnoceno po dobu 156 týdnů (36 měsíců), toto zlepšení přetrvávalo v průběhu celého tohoto období.

Ve studii V se zlepšení indexu disability HAQ a tělesné komponenty v průzkumu SF 36 prokázalo jako větší ($p < 0,001$) při kombinaci léčby přípravkem Trudexa/methotrexátem než při monoterapii methotrexátem v 52. týdnu a zůstávalo větší až do 104. týdne.

Psoriatická artritida

Trudexa 40 mg podávaná každý druhý týden byla studována u pacientů se střední a výraznou aktivitou psoriatické artritidy ve dvou placebem kontrolovaných studiích, studiích VI a VII. Ve studii VI, která trvala 24 týdnů, bylo léčeno 313 dospělých pacientů s nedostatečnou odpovědí na nesteroidní antirevmatika a z nich přibližně 50% užívalo methotrexát. Ve studii VII, která trvala 12 týdnů, bylo léčeno 100 pacientů s nedostatečnou odpovědí na léčbu DMARD.

Pro malý počet studovaných pacientů s psoritickou artropatií podobnou ankylozující spondylitidě nejsou k dispozici dostatečné důkazy o účinnosti přípravku Trudexa (viz tabulka 7).

Tabulka 7: Odpověď ACR v placebem kontrolovaných studiích u pacientů s psoriatickou artritidou (procento pacientů)

Odpověď	Studie VI		Studie VII	
	Placebo n=162	Trudexa n=151	Placebo n=49	Trudexa n=51
ACR 20				
Týden 12	14%	58%***	16%	39%*
Týden 24	15%	57%***	N/A	N/A
ACR 50				
Týden 12	4%	36%***	2%	25%***
Týden 24	6%	39%***	N/A	N/A
ACR 70				
Týden 12	1%	20%***	0%	14%*
Týden 24	1%	23%***	N/A	N/A

*** $p < 0,001$ pro všechna porovnání mezi přípravkem Trudexa a placebem

* $p < 0,05$ pro všechna porovnání mezi přípravkem Trudexa a placebem

N/A neuplatňuje se

ACR odpověď ve studii VI byla obdobná při současné léčbě methotrexátem jako odpověď bez léčby touto látkou.

U pacientů léčených přípravkem Trudexa bylo prokázáno zlepšení mezi výchozím stavem a stavem v týdnu 24 u tělesné funkce hodnocené pomocí HAQ a u Stručného formuláře průzkumu zdraví (SF 36).

Ankylozující spondylitida

Přípravek Trudexa 40 mg byl podáván každý druhý týden ve dvou randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích 393 pacientům s aktivní ankylozující spondylitidou, u nichž nebyla dostatečná odpověď na konvenční terapii (průměrné výchozí skóre aktivity choroby [Bath Ankylosis Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] bylo u všech skupin 6,3). Studie trvaly 24 týdnů. 79 pacientů (20,1%) bylo léčeno současně chorobu modifikujícími antirevmatiky a 37 pacientů (9,4%) glukokortikoidy. Po zaslepené fázi následovala otevřená fáze, během níž pacienti dostávali přípravek Trudexa 40 mg každý druhý týden subkutánně po dobu dalších 28 týdnů. Subjekty hodnocení (n=215, 54%), u kterých se v týdnech 12, 16 nebo 20 nepodařilo dosáhnout ASAS 20, byli předčasně zařazeni do otevřené fáze studie a každý druhý týden pak dostávali subkutánně 40 mg adalimumabu a byli poté v dvojité zaslepených statistických analýzách považováni za na léčbu neodpovídající.

V rozsáhlejší studii (VIII) s 315 pacienty výsledky prokázaly statisticky signifikantní zlepšení symptomů ankylozující spondylitidy u pacientů léčených přípravkem Trudexa ve srovnání s placebem. Signifikantní odpověď byla poprvé pozorována v týdnu 2 a přetrvávala až do týdne 24 (Tabulka 8).

Tabulka 8 – Účinné odpovědi v placebem kontrolované studii s ankylozující spondylitidou – studie VIII
Redukce symptomů

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

***, ** Statisticky signifikantní při $p < 0,001$, $< 0,01$ pro všechna srovnání mezi přípravkem Trudexa a placebem v týdnech 2, 12 a 24

a stanovení stupně ankylozující spondylitidy (ASsessment in Ankylosing Spondylitis)

b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Pacienti léčení přípravkem Trudexa vykazovali signifikantně významnější zlepšení v týdnu 12, které přetrvávalo až do týdne 24 a to v obou dotaznících SF36 i v ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire - dotazník kvality života pacientů s ankylozující spondylitidou).

Obdobné tendence (ne všechny statisticky signifikantní) byly pozorovány v menší randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii (IX) u 82 dospělých pacientů s aktivní ankylozující spondylitidou.

Crohnova choroba

Bezpečnost a účinnost přípravku Trudexa byla ověřena u více než 1400 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou (index aktivity Crohnovy choroby (CDAI) ≥ 220 a ≤ 450)

v randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích. U 478 zúčastněných pacientů (32%) byl potvrzen výskyt těžkého onemocnění (skóre CDAI > 300, souběžně léčení kortikosteroidy a/nebo imunosupresivy), což odpovídá populaci definované v indikacích (viz bod 4.1). Bylo povoleno současné podávání konstantních dávek aminosylyclátů, kortikosteroidů a/nebo imunomodulačních léků, přičemž 79% pacientů pokračovalo v užívání nejméně jednoho z těchto léků.

Indukce klinické remise (definovaná jako CDAI < 150) byla hodnocena ve dvou studiích, CLASSIC I a GAIN. Ve studii CLASSIC I bylo 299 pacientů dosud neléčených TNF-antagonisty randomizováno do jedné ze čtyř terapeutických stupin; pacienti užívalí placebo v týdnech 0 a 2, užívalí přípravek Trudexa v dávce 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2, nebo 80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2, případně 40 mg v týdnu 0 a 20 mg v týdnu 2. Ve studii GAIN bylo 325 pacientů, u kterých došlo ke ztrátě odpovědi či k rozvoji intolerance na infliximab, randomizováno do skupin, kdy užívali buď přípravek Trudexa v dávce 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2 nebo placebo v týdnech 0 a 2. Primárně na léčbu neodpovídající pacienti byli ze studií vyřazení, a proto nebyli dále hodnoceni.

Přetrvávání klinické remise bylo hodnoceno ve studii CHARM. V nezaslepené fázi studie CHARM užívalo 854 pacientů dávku 80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2. V týdnu 4 byli pacienti randomizováni do skupin, kdy užívali buď 40 mg každý druhý týden, 40 mg každý týden nebo placebo při celkové délce trvání studie 56 týdnů. Pacienti s klinickou odpovědí na léčbu v týdnu 4 (pokles CDAI $\geq$ 70) byli stratifikováni a hodnoceni odděleně od těch, kteří v týdnu 4 klinické odpovědi nedosáhli. Snižování dávek kortikosteroidů bylo povoleno po týdnu 8.

Indukce remise a četnost odpovědí ve studiích CLASSIC I a GAIN uvádí tabulka 9.

**Tabulka 9: Indukce klinické remise a odpovědí
(Procento pacientů)**

	CLASSIC I: Pacienti dosud neléčení infliximabem			GAIN: Pacienti dříve léčení infliximabem	
	Placebo N=74	Trudexa 80/40 mg N=75	Trudexa 160/80 mg N=76	Placebo N=166	Trudexa 160/80 mg N=159
Týden 4					
Klinická remise	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klinická odpověď (CR- 100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Všechny hodnoty p slouží k párovému srovnání hodnot pro přípravek Trudexa versus placebo

* p < 0,001

** p < 0,01

U obou úvodních dávkovacích schémat, jednak u 160/80 mg i u 80/40 mg, byly v období do týdne 8 pozorovány podobné počty remisí, nežádoucí účinky byly častěji pozorovány ve skupině se 160/80 mg.

Ve studii CHARM dosáhlo v týdnu 4 58% pacientů (499 z 854) klinické odpovědi a byli zařazeni do primárního hodnocení. Z těchto pacientů, jež v týdnu 4 dosáhli klinické odpovědi na léčbu, bylo 48% už dříve vystaveno anti-TNF terapii. Doba trvání remise a počty odpovídajících pacientů jsou uvedeny v tabulce 10. Výsledky klinické odpovědi zůstávaly konstantní bez ohledu na předchozí expozici TNF antagonistům.

**Tabulka 10: Přetrvávání klinické remise a odpovědi
(Procento pacientů)**

	Placebo	Trudexa v dávce	Trudexa v dávce
--	---------	-----------------	-----------------

		40 mg každý druhý týden	40 mg týdně
Týden 26	N=170	N=172	N=157
Klinická remise	17%	40%*	47%*
Klinická odpověď (CR-100)	27%	52%*	52%*
Pacienti v remisi bez užívání steroidů po dobu ≥ 90 dní ^a	3% (2 z 66)	19% (11 z 58) **	15% (11 ze 74) **
Týden 56	N=170	N=172	N=157
Klinická remise	12%	36%*	41%*
Klinická odpověď (CR-100)	17%	41%*	48%*
Pacienti v remisi bez užívání steroidů po dobu ≥ 90 dní ^a	5% (3 z 66)	29% (17 z 58) *	20% (15 ze 74) **

* p < 0,001 párové srovnání hodnot pro přípravek Trudexa versus placebo

** p < 0,02 párové srovnání hodnot pro přípravek Trudexa versus placebo

^a u těch, kteří užívali kortikosteroidy ve výchozí situaci

Z celkového množství pacientů, kteří v týdně 4 bez odpovědi na léčbu, dosáhlo v týdnu 12 odpovědi 43% pacientů léčených přípravkem Trudexa, ve srovnání s 30% pacientů, jež dostávali placebo. Tyto výsledky naznačují, že někteří pacienti, kteří nedosáhli odpovědi v týdnu 4 profitují z pokračování udržovací léčby do týdne 12. Léčba, pokračující po 12 týdnu nevedla k významně více odpovědím (viz bod 4.2).

Kvalita života

Ve studiích CLASSIC I a GAIN bylo v týdnu 4 u pacientů, randomizovaných do skupin užívajících přípravek Trudexa v dávkách 80/40 mg a 160/80 mg, dosaženo, ve srovnání s placebem, úplného skóre ve specifickém, na chorobu zaměřeném dotazníku IBDQ (inflammatory bowel disease questionnaire), u studie CHARM v týdnech 26 a 56 byly tyto výsledky rovněž pozorovány ve skupině léčené adalimumabem, v porovnání se skupinou léčenou placebem.

Immunogenita

Tvorba protilátek proti adalimumabu je spojena se zvýšenou clearance a sníženou účinností adalimumabu. Mezi přítomností protilátek proti adalimumabu a nežádoucími účinky neexistuje žádná zjevná korelace.

Pacientům ve studiích I, II a III byly v různých časových okamžicích prováděny testy na přítomnost protilátek proti adalimumabu, a to během 6 až 12-ti měsíčního období léčby. V klíčových studiích byly detekovány protilátky proti adalimumabu u 58 z 1053 pacientů (5,5%) léčených adalimumabem v porovnání se 2 ze 370 pacientů (0,5%) léčených placebem. U pacientů, kteří nebyli souběžně léčeni methotrexátem, byl tento výskyt ve 12,4% v porovnání s 0,6% v případech, kdy byl adalimumab podáván spolu s léčbou methotrexátem.

U pacientů s psoriatickou artritidou byly protilátky proti adalimumabu identifikovány u 38 ze 376 subjektů (10%), léčených adalimumabem. U pacientů, kterým nebyl současně podáván methotrexát, byla incidence 13,5% (24 ze 178 subjektů), ve srovnání s incidencí 7% (14 ze 198 subjektů), kdy byl adalimumab užíván jako doplňkové léčivo k methotrexátu.

U pacientů s ankylozující spondylitidou byly protilátky identifikovány u 17 ze 204 subjektů (8,3%), jež byli léčeni adalimumabem. U pacientů, kterým nebyl současně podáván methotrexát, byla

incidence 16 ze 185 subjektů (8,6%), ve srovnání s incidencí 1 z 19 subjektů (5,3%), kdy byl adalimumab užíván jako doplňkové léčivo k methotrexátu.

Protože imunogenní analýzy jsou specifické pro příslušný přípravek, není možné kvantitativní srovnání proti jiným přípravkům.

U pacientů s Crohnovou chorobou byly protilátky proti adalimumabu identifikovány u 7 z 269 subjektů (2,6%) léčených adalimumabem.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po jednorázovém subkutánním podání dávky 40 mg byla absorpce a distribuce adalimumabu pomalá a vrcholové sérové koncentrace byly dosaženy zhruba za 5 dní po jeho podání. Průměrná biologická dostupnost adalimumabu se odhaduje na 64%, a to na základě výsledků ze tří studií s podáním jednorázové dávky 40 mg subkutánně. Po jednorázových intravenózních dávkách v rozmezí 0,25-10 mg/kg byly koncentrace léku úměrné podané dávce. Po dávkách 0,5 mg/kg (cca 40 mg) se clearance pohybovala mezi 11-15 ml/hod, distribuční objem (V_{ss}) se pohyboval mezi 5-6 l a průměrný terminální poločas byl přibližně 2 týdny. Koncentrace adalimumabu v synoviální tekutině u několika pacientů s revmatoidní artritidou představovala 31-96% sérové koncentrace léku.

Po subkutánním podání 40 mg přípravku Trudexa každý druhý týden byla průměrná koncentrace v ustáleném stavu přibližně 5 µg/ml (bez souběžného podávání methotrexátu) a 8-9 µg/ml (při současném podávání methotrexátu). Sérové koncentrace adalimumabu v ustáleném stavu stoupaly u pacientů s revmatoidní artritidou (RA) přibližně proporcionálně s dávkou při subkutánním dávkování 20, 40 a 80 mg každý druhý týden i každý týden.

Při užití startovací dávky 80 mg přípravku Trudexa v týdně 0, následované dávkou 40 mg v týdně 2, bylo u pacientů s Crohnovou chorobou během indukčního období dosaženo průměrných sérových koncentrací adalimumabu přibližně 5,5 µg/ml. Při startovací dávce 160 mg přípravku Trudexa v týdně 0, následované dávkou 80 mg přípravku Trudexa v týdně 2, došlo v průběhu indukčního období k dosažení průměrných sérových koncentrací adalimumabu přibližně 12 µg/ml. U pacientů s Crohnovou chorobou, kteří dostávali udržovací dávku přípravku Trudexa 40 mg každý druhý týden, byly pozorovány střední průměrné ustálené hladiny přibližně 7 µg/ml.

Populační farmakokinetické analýzy s údaji od více než 1300 pacientů s RA zjistily trend směrem k vyšší zdánlivé clearance adalimumabu s rostoucí tělesnou váhou. Po úpravě váhových rozdílů, pohlaví a věku byl zřejmý minimální efekt na clearance adalimumabu. Koncentrace volného adalimumabu v séru (nevázaného na protilátky proti adalimumabu, AAA) byly nižší u pacientů s detekovanými protilátkami proti adalimumabu. Přípravek Trudexa nebyl studován u dětí či u pacientů s poškozením jater nebo ledvin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě studií toxicity po jednorázovém podání, toxicity po opakovaném podání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studii u opic makaka jávského (*Macaca fascicularis*), kterým byly podávány dávky adalimumabu 0, 30 a 100 mg/kg (9-17 opic ve skupině) sledující embryofetální toxicitu a perinatální vývoj, nebyl zjištěn žádný faktor naznačující poškození plodů. Studie karcinogenity a standardní hodnocení toxického vlivu na fertilitu a studie postnatální toxicity s adalimumabem nebyly prováděny, protože neexistuje vhodný model pro protilátky s omezenou zkříženou reaktivitou na TNF hlodavců a na rozvoj neutralizačních protilátek u hlodavců.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol
Monohydrát kyseliny citronové
Dihydrát citronanu sodného
Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Hydroxid sodný
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C - 8°C). Uchovávejte předplněné pero v krabičce. Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Trudexa 40 mg injekční roztok v předplněném peru na jedno použití, určeném pro použití pacientem.

Balení:

- 1 předplněné pero s 1 tampónem napuštěným alkoholem, vše v blistru.
- 2 předplněná pera, každé s 1 tampónem napuštěným alkoholem, vše v blistru.
- 4 předplněná pera, každé s 1 tampónem napuštěným alkoholem, vše v blistru.
- 6 předplněných per, každé s 1 tampónem napuštěným alkoholem, vše v blistru.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/03/257/007
EU/1/03/257/008
EU/1/03/257/009

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

1. září 2003

10. DATUM REVIZE TEXTU

{MM/RRRR}

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY REGISTRACE**

**A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

Abbott Bioresearch Center
100 Research Drive
Worcester
MA 01605
USA

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY REGISTRACE

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ, KLADE NÉ NA DRŽITELE
ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ, KLADE NÉ NA DRŽITELE
ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Neuplatňuje se.

- **DALŠÍ PODMÍNKY**

Držitel rozhodnutí o registraci se zavazuje, že uskuteční studie a další činnosti v oblasti farmakovigilance podrobně uvedené v plánu farmakovigilance.

Předloží se upřesněný plán řízení rizik v souladu s pokynem Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP) k systémům řízení rizik pro humánní léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci by měl předkládat 6-měsíční periodické zprávy o bezpečnosti přípravku (PSUR).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Trudexa 40 mg injekční roztok
Adalimumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 0,8 ml injekční lahvička obsahuje 40 mg adalimumabu

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: mannitol, monohydrát kyseliny citronové, dihydrát citronanu sodného, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, polysorbát 80, hydroxid sodný a voda na injekci. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

1 injekční lahvička obsahující 40 mg adalimumabu
1 sterilní injekční stříkačka s připevněnou jehlou
2 tampóny napuštěné alkoholem

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP {MM/RRRR}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce.
Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/03/257/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Trudexa 40 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Trudexa 40 mg injekční roztok
Adalimumabum

Uchovávejte v chladničce.

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Abbott Laboratories Ltd.

3. POUŽITELNOST

EXP {MM/RRRR}

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže:

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ETIKETA NA INJEKČNÍ LAHVIČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ**

Trudexa 40 mg injekční roztok

Subkutánní podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP {MM/RRRR}

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

40 mg/0,8 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Trudexa 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Adalimumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 0,8 ml předplněná injekční stříkačka obsahuje 40 mg adalimumabu

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: mannitol, monohydrát kyseliny citronové, dihydrát citronanu sodného, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, polysorbát 80, hydroxid sodný a voda na injekci. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

1 předplněná injekční stříkačka obsahující 40 mg adalimumabu
1 tampón napuštěný alkoholem

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP {MM/RRRR}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Uchovávejte injekční stříkačku v krabičce.
Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/03/257/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Trudexa 40 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Trudexa 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Adalimumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 0,8 ml předplněná injekční stříkačka obsahuje 40 mg adalimumabu

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: mannitol, monohydrát kyseliny citronové, dihydrát citronanu sodného, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, polysorbát 80, hydroxid sodný a voda na injekci. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

2 předplněné injekční stříkačky, jedna injekční stříkačka obsahuje 40 mg adalimumabu
2 tampóny napuštěné alkoholem

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP {MM/RRRR}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Uchovávejte injekční stříkačku v krabičce.
Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/03/257/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Trudexa 40 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Trudexa 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Adalimumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 0,8 ml předplněná injekční stříkačka obsahuje 40 mg adalimumabu

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: mannitol, monohydrát kyseliny citronové, dihydrát citronanu sodného, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, polysorbát 80, hydroxid sodný a voda na injekci. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

4 předplněné injekční stříkačky, jedna injekční stříkačka obsahuje 40 mg adalimumabu
4 tampóny napuštěné alkoholem

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP {MM/RRRR}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Uchovávejte injekční stříkačku v krabičce.
Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/03/257/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Trudexa 40 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Trudexa 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Adalimumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 0,8 ml předplněná injekční stříkačka obsahuje 40 mg adalimumabu

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: mannitol, monohydrát kyseliny citronové, dihydrát citronanu sodného, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, polysorbát 80, hydroxid sodný a voda na injekci. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

6 předplněných injekčních stříkaček, jedna injekční stříkačka obsahuje 40 mg adalimumabu
6 tampónů napuštěných alkoholem

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP {MM/RRRR}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Uchovávejte injekční stříkačku v krabičce.
Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/03/257/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Trudexa 40 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Trudexa 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Adalimumabum

Uchovávejte v chladničce.

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Abbott Laboratories Ltd.

3. POUŽITELNOST

EXP {MM/RRRR}

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže:

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ETIKETA NA INJEKČNÍ STRÍKAČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ**

Trudexa 40 mg injekce

Subkutánní podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP {MM/RRRR}

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

40 mg/0,8 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Trudexa 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce s ochranným krytem jehly
Adalimumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 0,8 ml předplněná injekční stříkačka s ochranným krytem jehly obsahuje 40 mg adalimumabu

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: mannitol, monohydrát kyseliny citronové, dihydrát citronanu sodného, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, polysorbát 80, hydroxid sodný a voda na injekci. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

1 předplněná injekční stříkačka obsahující 40 mg adalimumabu
1 tampón napuštěný alkoholem

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP {MM/RRRR}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Uchovávejte injekční stříkačku v krabičce.
Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/03/257/006

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Trudexa 40 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Trudexa 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce s ochranným krytem jehly
Adalimumabum

Uchovávejte v chladničce.

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Abbott Laboratories Ltd.

3. POUŽITELNOST

EXP {MM/RRRR}

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže:

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ETIKETA NA INJEKČNÍ STRÍKAČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ**

Trudexa 40 mg injekce

Subkutánní podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP {MM/RRRR}

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

40 mg/0,8 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Trudexa 40 mg injekční roztok v předplněném peru
Adalimumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno 0,8 ml předplněné pero obsahuje 40 mg adalimumabu

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: mannitol, monohydrát kyseliny citronové, dihydrát citronanu sodného, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, polysorbát 80, hydroxid sodný a voda na injekci. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

1 předplněné pero obsahující 40 mg adalimumabu
1 tampón napuštěný alkoholem

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání.

Před použitím si přečtete příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP {MM/RRRR}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Uchovávejte předplněné pero v krabičce.
Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/03/257/007

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Trudexa 40 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Trudexa 40 mg injekční roztok v předplněném peru
Adalimumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno 0,8 ml předplněné pero obsahuje 40 mg adalimumabu

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: mannitol, monohydrát kyseliny citronové, dihydrát citronanu sodného, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, polysorbát 80, hydroxid sodný a voda na injekci. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

2 předplněná pera, jedno pero obsahuje 40 mg adalimumabu
2 tampóny napuštěné alkoholem

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP {MM/RRRR}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Uchovávejte předplněné pero v krabičce.
Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/03/257/008

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Trudexa 40 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Trudexa 40 mg injekční roztok v předplněném peru
Adalimumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno 0,8 ml předplněné pero obsahuje 40 mg adalimumabu

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: mannitol, monohydrát kyseliny citronové, dihydrát citronanu sodného, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, polysorbát 80, hydroxid sodný a voda na injekci. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

4 předplněná pera, jedno pero obsahuje 40 mg adalimumabu
4 tampóny napuštěné alkoholem

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP {MM/RRRR}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Uchovávejte předplněné pero v krabičce.
Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/03/257/009

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Trudexa 40 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU NEBO NA VNITŘNÍM OBALU, POKUD VNĚJŠÍ OBAL NEEXISTUJE

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Trudexa 40 mg injekční roztok v předplněném peru
Adalimumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno 0,8 ml předplněné pero obsahuje 40 mg adalimumabu

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: mannitol, monohydrát kyseliny citronové, dihydrát citronanu sodného, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, polysorbát 80, hydroxid sodný a voda na injekci. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

6 předplněných per, jedno pero obsahuje 40 mg adalimumabu
6 tampónů napuštěných alkoholem

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP {MM/RRRR}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Uchovávejte předplněné pero v krabičce.
Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/03/257/010

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Trudexa 40 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Trudexa 40 mg injekční roztok v předplněném peru
Adalimumabum

Uchovávejte v chladničce.

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Abbott Laboratories Ltd.

3. POUŽITELNOST

EXP {MM/RRRR}

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže:

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ETIKETA NA PERU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ**

Trudexa 40 mg injekce

Subkutánní podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP {MM/RRRR}

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

40 mg/0,8 ml

6. JINÉ

TEXT NA SAMOLEPKÁCH PRO PŘIPOMENUTÍ (je součástí balení)

Trudexa

Označte si svůj kalendář přiloženými samolepkami, aby vám připomněly datum vaší další dávky.

Přípavek již není registrován

TEXT INFORMAČNÍ KARTIČKY (není součástí balení léčivého přípravku ani příbalové informace)

**Informační kartička pacienta léčeného
přípravkem Trudexa**

Tato informační kartička obsahuje důležité bezpečnostní informace, se kterými musíte být seznámen(a) před zahájením užívání přípravku Trudexa a během léčby tímto lékem.

- Předkládejte tuto kartičku každému lékaři, který vás léčí.

Infekce

Trudexa zvyšuje riziko vzniku infekce. Infekce se může rychleji rozvíjet a mít závažnější průběh. To platí i pro tuberkulózu.

Před léčbou přípravkem Trudexa:

- Pokud trpíte těžkou infekcí, nesmíte být léčen(a) přípravkem Trudexa.
- Musí vám být provedeno vyšetření na tuberkulózu. Je velmi důležité, abyste oznámil(a) lékaři, zda jste měl(a) někdy v minulosti tuberkulózu, případně pokud jste byl(a) v těsném kontaktu s osobou, která měla tuberkulózu. Prosíme, uveďte údaje o posledním vyšetření na tuberkulózu:

Tuberkulinový test: _____

RTG vyšetření hrudníku: _____

Během léčby přípravkem Trudexa:

- Pokud se u vás vyskytnou příznaky jako je horečka, přetrvávající kašel, váhový úbytek nebo apatie, vyhledejte ihned lékaře.

Srdeční selhání

Před léčbou přípravkem Trudexa:

- Přípravek Trudexa se nesmí používat, pokud trpíte středně těžkým až těžkým srdečním selháním.

Během léčby přípravkem Trudexa:

- Pokud se u vás vyvinou příznaky srdečního selhání (dušnost nebo otoky dolních končetin), vyhledejte ihned lékaře.

Datum léčby přípravkem Trudexa:

První injekce: _____

Další injekce: _____

- Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci o přípravku Trudexa.
- Ujistěte se, že při návštěvě lékaře máte s sebou seznam všech léků, které užíváte.

Jméno pacienta: _____

Jméno lékaře: _____

Telefon lékaře: _____

- Noste s sebou tuto kartičku po dobu 5 měsíců od poslední dávky přípravku Trudexa, protože nežádoucí účinky se mohou vyskytnout po dlouhé době od poslední dávky přípravku Trudexa.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Trudexa 40 mg injekční roztok v injekční lahvičce Adalimumabum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Váš lékař vám rovněž vydá informační kartičku, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, se kterými musíte být seznámen(a) před zahájením užívání přípravku Trudexa a během léčby tímto lékem. Uchovejte si tuto informační kartičku spolu s příbalovou informací.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se, prosím, svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Trudexa a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Trudexa užívat
3. Jak se Trudexa užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Trudexa uchovávat
6. Další informace

1. CO JE TRUDEXA A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Přípravek Trudexa je určen k léčbě revmatoidní artritidy, psoriatické artritidy a ankylozující spondylitidy. Jedná se o lék, který snižuje zánětlivý průběh těchto onemocnění. Léčivá látka adalimumab je lidská monoklonální protilátka vytvářená buněčnými kulturami. Monoklonální protilátky jsou bílkoviny, které rozpoznávají a váží se na jiné specifické bílkoviny. Adalimumab se váže na specifickou bílkovinu (tumor nekrotizující faktor neboli TNF α), která je přítomná ve zvýšené koncentraci u zánětlivých onemocnění jako jsou revmatoidní artritida, psoriatická artritida a ankylozující spondylitida.

Revmatoidní artritida

Revmatoidní artritida je zánětlivé onemocnění kloubů. Pokud máte středně těžkou nebo těžkou aktivní revmatoidní artritidu, můžete nejdříve užívat jiné choroby modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud u vás tyto léky nevyvolají uspokojivou odpověď, pak k léčbě revmatoidní artritidy dostanete přípravek Trudexa.

Přípravek Trudexa je možné použít rovněž k léčbě závažné, aktivní a progresivní revmatoidní artritidy bez předchozí léčby methotrexátem.

Bylo rovněž prokázáno, že přípravek Trudexa zpomaluje poškození kloubní chrupavky a kosti způsobené onemocněním a zlepšuje tělesné funkce.

Přípravek Trudexa se obvykle používá s methotrexátem. Pokud váš lékař určí, že je pro vás methotrexát nevhodný, může se Trudexa podávat samostatně.

Psoriatická artritida

Psoriatická artritida je zánět kloubů při lupénce (psoriáze).

Ankylozující spondylitida

Ankylozující spondylitida je zánětlivé onemocnění páteře. Jestliže trpíte ankylozující spondylitidou, budou vám nejprve podávány jiné léky. Pokud u vás tato léčba nevyvolá uspokojivou odpověď, pak ke zmírnění projevů tohoto onemocnění dostanete přípravek Trudexa.

Crohnova choroba

Crohnova choroba je zánětlivé onemocnění trávicího traktu. Jestliže trpíte Crohnovou chorobou, budou vám nejprve podávány jiné léky. Pokud u vás tato léčba nevyvolá uspokojivou odpověď, pak ke zmírnění projevů tohoto onemocnění dostanete přípravek Trudexa.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE PŘÍPRAVEK TRUDEXA UŽÍVAT

Neužívejte přípravek Trudexa

- Jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na adalimumab nebo na kteroukoli další složku přípravku Trudexa
- Jestliže máte těžkou infekci včetně aktivní tuberkulózy (viz „Zvláštní opatrnosti při užití přípravku Trudexa je zapotřebí“). Je důležité, abyste lékaře informoval(a), pokud se u vás vyskytují příznaky infekce, např. horečka, zranění, pocit únavy nebo problémy se zuby.
- Jestliže trpíte středně těžkým nebo těžkým srdečním selháním. Je důležité, abyste informoval(a) svého lékaře, pokud se u vás vyskytly nebo v současné době vyskytují vážné problémy se srdcem (viz „Zvláštní opatrnosti při užití přípravku Trudexa je zapotřebí“).

Zvláštní opatrnosti při užití přípravku Trudexa je zapotřebí

- Jestliže se u vás vyskytnou alergické reakce, jako je pocit tíhy na hrudi, dýchavičnost, závratě, otoky nebo vyrážka, nepodávejte si další injekci přípravku Trudexa a kontaktujte ihned svého lékaře.
- Krypt jehly stříkačky obsahuje přírodní pryž (latex). To může způsobit závažné alergické reakce u pacientů citlivých na latex. Pacientům se známou přecitlivělostí na latex je třeba doporučit, aby se nedotýkali vnitřku ochranného krytu.
- Jestliže máte nějakou infekci, včetně dlouhodobé nebo lokalizované infekce (např. bércový vřed), obraťte se před zahájením léčby přípravkem Trudexa na svého lékaře. Pokud si nejste jist(a), kontaktujte svého lékaře.
- Při léčbě přípravkem Trudexa můžete být náchylnější k infekcím včetně závažných infekcí, tuberkulózy, oportunních infekcí (infekce, které za normálních okolností nejsou pro člověka nebezpečné) a sepse, které mohou být ve vzácných případech život ohrožující. Je důležité, abyste informoval(a) lékaře, pokud se u vás vyskytnou příznaky jako je horečka, zranění, únava nebo problémy se zuby.
- Protože u pacientů léčených přípravkem Trudexa byly hlášeny případy tuberkulózy, před zahájením léčby přípravkem Trudexa vás lékař vyšetří, zda se příznaky tohoto onemocnění u vás nevyskytly. To znamená, že se vás podrobně zeptá na prodělaná onemocnění, provede rentgen hrudníku a tuberkulinový test. Provedení těchto vyšetření zaznamená do vaší informační kartičky. Pokud jste prodělal(a) tuberkulózu, anebo jste byl(a) v blízkém kontaktu s osobou s tuberkulózou, je velmi důležité, abyste to řekl(a) svému lékaři. Pokud se u vás objeví

příznaky tuberkulózy (přetrvávající kašel, úbytek na váze, apatie, mírná horečka), nebo se během léčby i po léčbě objeví jiná infekce, sdělte to ihned svému lékaři.

- Informujte svého lékaře, pokud se u vás vyskytovaly opakované infekce nebo jiné stavy, které zvyšují riziko infekcí.
- Jestliže jste nositelem viru hepatitidy typu B (HBV), jestliže máte aktivní HBV infekci nebo si myslíte, že byste mohli být v nebezpečí kontaktu s infekcí HBV, sdělte to svému lékaři. Trudexa může způsobovat reaktivaci (obnovení) HBV infekce u lidí, kteří jsou nositeli viru. V některých ojedinělých případech, zvláště pokud berete jiné léky k potlačení imunitního systému, může být reaktivace viru HBV život ohrožující.
- Pokud vám má být provedena operace nebo stomatologický výkon, informujte, prosím, svého lékaře, že jste léčen(a) přípravkem Trudexa.
- Jestliže máte roztroušenou sklerózu, lékař určí, zda můžete být léčen(a) přípravkem Trudexa.
- Během léčby přípravkem Trudexa nesmíte dostat některé očkovací látky. Prosíme, domluvte se se svým lékařem o možnosti očkování ještě předtím, než budete očkovan(a).
- Pokud se u vás vyskytuje mírné srdeční selhávání a jste léčen(a) přípravkem Trudexa, musí být lékařem pečlivě sledován stav vašeho srdce. Je důležité, abyste sdělil(a) svému lékaři, že se u vás vyskytly nebo se v současné době vyskytují závažné problémy se srdcem. Pokud se u vás vyskytnou nové nebo se zhorší již stávající známky srdečního selhávání (např. dýchavičnost nebo otoky dolních končetin), musíte ihned kontaktovat svého lékaře.
- U některých pacientů nedokáže organismus vytvářet dostatek krvinek, které pomáhají v boji proti infekcím nebo při zástavě krvácení. Jestliže máte horečku, která neodeznívá, modřiny nebo snadno krvácíte, případně jste velmi bledí, ihned se spojte s lékařem. Lékař se může rozhodnout ukončit léčbu.
- U pacientů léčených přípravkem Trudexa nebo jinými blokátory TNF byly popsány vzácné případy výskytu určitých typů rakoviny. Lidé se závažnější formou revmatoidní artritidy, jejichž onemocnění trvá delší dobu, mívají vyšší průměrné riziko vzniku typu rakoviny, postihující mízní systém, který se nazývá lymfom. Jestliže užíváte přípravek Trudexa, Vaše riziko může vzrůst. U pacientů léčených přípravkem Trudexa byly navíc pozorovány velmi vzácné případy kožního karcinomu nemelanomového typu.
- U pacientů se specifickým typem plicního onemocnění zvaným chronická obstruktivní choroba plicní (CHOPN), kteří byli léčeni jiným TNF blokátorem, byly hlášeny i jiné druhy rakoviny, než jsou lymfomy. Jestliže trpíte CHOPN nebo hodně kouříte, měli byste si se svým lékařem promluvit, je-li pro Vás léčba blokátorem TNF vhodná.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Přípravek Trudexa lze užívat společně s methotrexátem nebo některými chorobu modifikujícími antirevmatickými léky (sulfasalazin, hydroxychlorochin, leflunomid a injekční přípravky s obsahem solí zlata), steroidy nebo léky proti bolesti, a to i s nesteroidními antirevmatiky.

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste v nedávné době užíval(a), a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Přípravek Trudexa nesmíte užívat s léky, které obsahují léčivou látku anakinra. Máte-li nějaké dotazy, zeptejte se prosím svého lékaře.

Užívání přípravku Trudexa s jídlem a pitím

Protože je přípravek Trudexa podáván podkožně, jídlo ani pití nemohou přípravek Trudexa ovlivnit.

Těhotenství a kojení

Účinky přípravku Trudexa u těhotných žen nejsou známy, proto se přípravek Trudexa u těhotných žen nedoporučuje. Během léčby přípravkem Trudexa a po dobu nejméně 5 měsíců po jejím ukončení musíte používat vhodnou antikoncepci, abyste zabránila otěhotnění.

Není známo, zda adalimumab přestupuje do mateřského mléka.

Jste-li kojící matka, musíte přerušit kojení během léčby přípravkem Trudexa a po dobu nejméně 5 měsíců po jejím ukončení.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Trudexa nemůže ovlivnit schopnost řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje.

Důležité informace o některých složkách přípravku Trudexa

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku na dávku, je tedy v podstatě bez obsahu sodíku.

3. JAK SE TRUDEXA UŽÍVÁ

Vždy užívejte přípravek Trudexa přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Trudexa se podává injekčně pod kůži (subkutánně). Obvyklá dávka přípravku pro dospělé pacienty s revmatoidní artritidou, psoriatickou artritidou a ankylozující spondylitidou je 40 mg adalimumabu v jedné dávce podávané jednou za dva týdny. Obvyklý postup v dávkování u Crohnovy choroby je užití dávky 80 mg v týdnu 0, následované dávkou 40 mg každý druhý týden, počínaje týdnem 2. V případě, kdy je potřeba rychlejšího nástupu odpovědi na léčbu, může Vám Váš lékař předepsat dávku 160 mg v týdnu 0 (buď jako 4 injekce v jednom dni nebo 2 injekce za den ve dvou po sobě následujících dnech), dále pak 80 mg (2 injekce) v týdnu 2 a následně 40 mg (1 injekce) každý druhý týden. V léčbě přípravkem Trudexa musíte pokračovat tak dlouho, jak vám doporučil lékař.

U revmatoidní artritidy se při léčbě přípravkem Trudexa pokračuje v podávání methotrexátu. Pokud váš lékař určí, že je pro vás methotrexát nevhodný, podává se Trudexa samostatně.

Jestliže máte revmatoidní artritidu a spolu s přípravkem Trudexa nedostáváte methotrexát, může lékař rozhodnout, že budete dostávat 40 mg adalimumabu každý týden.

Návod pro přípravu a podávání injekce přípravku Trudexa:

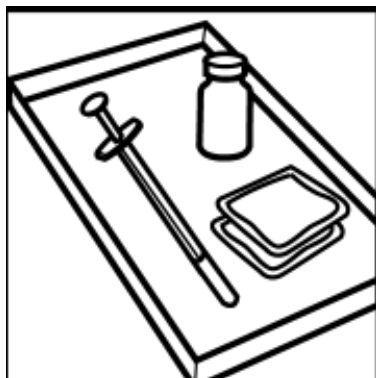
V následujících pokynech je vysvětleno, jak si máte aplikovat injekci přípravku Trudexa. Prosíme, přečtěte si pečlivě tyto pokyny a přesně je dodržujte. Váš lékař nebo zdravotní sestra vás poučí jak si sám (sama) aplikovat injekci. Nepokoušejte si sami aplikovat injekci, dokud si nebudete jist(a), že jste pochopil(a), jak připravovat a aplikovat injekci. Po řádném procvičení si můžete injekci aplikovat sám (sama) nebo to může provádět i jiná osoba, např. člen rodiny nebo přítel či přítelkyně.

Injekce se nesmí smíchat s jiným lékem v téže injekční stříkačce nebo lahvičce.

1) Příprava

- Pečlivě si umyjte ruce

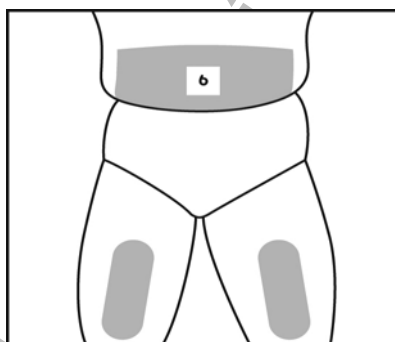
- Na čistý povrch si připravte následující pomůcky
 - jednu injekční lahvičku s přípravkem Trudexa
 - jednu injekční stříkačku s připevněnou jehlou
 - dva tampóny s alkoholem



- Zkontrolujte datum použitelnosti, které je vytištěné na injekční lahvičce. Nepoužívejte přípravek po uplynutí měsíce a roku uvedeného na lahvičce.

2) Volba a příprava místa pro vpich injekce

- Vyberte si místo na stehně nebo na břicho.



- Každá nová injekce se má aplikovat ve vzdálenosti nejméně 3 cm od místa posledního vpichu.
 - Neaplikujte si injekci do oblasti, kde je kůže zarudlá, kde jsou modřiny nebo je kůže tvrdá. To mohou být známky infekce.
 - Potřete krouživými pohyby místo vpichu přiloženým tampónem s alkoholem.
 - Nedotýkejte se místa vpichu před aplikací injekce.

3) Aplikace injekce přípravku Trudexa

Příprava dávky přípravku Trudexa

- Injekční lahvičkou NETŘEPEJTE.
- Odstraňte plastickou čepičku z injekční lahvičky s přípravkem Trudexa. NEODSTRAŇUJTE šedivou zátku nebo hliníkový kroužek kolem uzávěru lahvičky.
- Použijte nový tampón s alkoholem k očištění šedivé zátky na lahvičce. Po jejím očištění se již nedotýkejte zátky rukama.
- Odstraňte kryt jehly injekční stříkačky. Dávejte pozor, abyste se nedotkl(a) jehly ani se nedotkl(a) jehlou žádného povrchu.
- Ujistěte se, že píst je zcela zasunut do stříkačky. Lahvičku umístěte svisle na rovném povrchu (např. na stole) a propíchněte jehlou kroužek uprostřed šedivé zátky. V případě, že jehlu zavádíte správně, ucítíte mírný odpor a následně „lupnutí“ při průniku jehly středem zátky. Sledujte špičku jehly uvnitř zátky. Pokud není jehla správně zaváděna středem zátky, budete

cítit trvalý odpor při jejím průchodu zátkou a nepocítíte „lupnutí“. Jehla pak může proniknout do lahvičky pod určitým úhlem a ohnout se, zlomit nebo zabránit správnému nasátí obsahu lahvičky. Pokud se tak stane, nepoužívejte dále injekční stříkačku ani lahvičku.

- Mějte stále jehlu v lahvičce, obraťte lahvičku dnem vzhůru a umístěte ji do úrovně očí. Zkontrolujte, zda je jehla pod hladinou roztoku. Pomalu vytahujte píst směrem zpět a natahujte roztok do stříkačky.
- S jehlou dosud zavedenou do lahvičky zkontrolujte vzduchové bubliny v injekční stříkačce. Po jemném poklepání na stříkačku případné bublinky vystoupají na konec stříkačky blízko jehly. Pomalým tlakem na píst odstraňte bublinky ze stříkačky do lahvičky. Pokud při tomto manévru vytlačíte i určité množství roztoku zpět do lahvičky, vytahujte píst pomalu zpět a naberte celý obsah lahvičky nazpátek do stříkačky.
- Vytáhněte zcela jehlu z lahvičky. **NEDOTÝKEJTE** se jehly a ani se nedotýkejte jehlou žádného povrchu.

Podání injekce přípravku Trudexa

- Jednou rukou jemně uchopte a pevně podržte očištěnou oblast kůže.
- Druhou rukou držte stříkačku proti kůži pod úhlem 45°, přičemž ryhovaná strana směřuje vzhůru.



- Rychlým a krátkým pohybem vpíchněte jehlu do kůže.
- První rukou pusťte kůži.
- Tlakem na píst aplikujte roztok až do vyprázdnění stříkačky – tento úkon trvá většinou 2 až 5 vteřin.
- Když je stříkačka prázdná, vytáhněte jehlu pod stejným úhlem, jako jste ji vpíchoval(a).
- Přitiskněte palcem nebo kouskem gázy místo injekčního vpichu a držte je stlačené po dobu 10 vteřin. Může se objevit malé krvácení. Netřete místo vpichu. Pokud chcete, můžete místo vpichu zalepit náplastí.

4) Odstranění pomůcek

- **NIKDY** nepoužívejte opakovaně stříkačku pro podání přípravku Trudexa. **NIKDY** nevracejte kryt zpátky na jehlu.
- Po aplikaci přípravku Trudexa vyhoďte ihned použitou stříkačku do speciální nádoby podle návodu lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.
- Nádobu s použitými stříkačkami uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Trudexa, než jste měl(a)

Pokud jste si náhodně aplikoval(a) přípravek Trudexa častěji než vám bylo předepsáno, kontaktujte svého lékaře a oznamte mu, že jste užil(a) větší množství léku. Vždy si s sebou vezměte vnější obal léku nebo injekční lahvičku, a to i když je prázdná.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Trudexa

Pokud si zapomenete aplikovat injekci, měl(a) byste si ji podat ihned, jak si vzpomenete. Poté si aplikujte další dávku podle plánovaného schématu ten den, jako kdybyste si nezapomněl(a) aplikovat předchozí dávku.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i Trudexa nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Většina nežádoucích účinků je mírné nebo střední závažnosti. Některé však mohou být závažné a vyžadují léčbu. Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout i do 5 měsíců po poslední dávce léku.

Ihned oznamte svému lékaři, pokud se u vás vyskytnou tyto příhody:

- silná vyrážka, kopřivka nebo jiné známky alergické reakce
- oteklý obličej, ruce, nohy
- obtíže s dechem či polykáním
- zadýchávání, které se zhorší v poloze vleže nebo otoky nohou
- příznaky a projevy podezřelé z krevních poruch, jako je přetrvávající horečka, tvorba modřin, krvácení, bledost

Oznamte svému lékaři co nejdříve, pokud se u vás vyskytnou následující příhody:

- známky infekce, jako je horečka, malátnost, zranění, problémy se zuby, pálení při močení
- pocit slabosti nebo únavy
- kašel
- brnění
- snížená citlivost
- dvojité vidění
- slabost horních nebo dolních končetin

Příznaky popsané výše mohou být známkami níže uvedeného seznamu nežádoucích účinků, které byly popsány při užívání přípravku Trudexa:

Velmi časté ($\geq 1/10$ pacientů):

reakce v místě injekčního vpíchu (včetně bolesti, otoku, zarudnutí nebo svědění).

Časté ($\geq 1/100$ a $\leq 1/10$ pacientů):

záněty dolních cest dýchacích (jako zánět průdušek, zápal plic);

infekce horních cest dýchacích (včetně nasyndnutí, rýmy, infekce vedlejších nosních dutin);

záněty močových cest, nachlazení, puchýře, pásový opar;

závratě (včetně točení hlavy), bolesti hlavy;

záněty oka;

kašel, bolesti v krku;

pocit na zvracení, průjem, bolesti břicha, vředy v ústech;

zvýšení jaterních enzymů;

vyrážka, svědění, úbytek vlasů;

únava;

horečka;

Méně časté ($\geq 1/1000$ a $\leq 1/100$ pacientů):

závažné infekce (jako sepse - otrava krve), záněty kloubů, plísňové infekce;

bradavice na kůži;

chudokrevnost, snížení počtu bílých krvinek;

alergické reakce;

zvýšené hodnoty tuků v krvi, poruchy chuti k jídlu;

úzkostné stavy, deprese, pocit ospalosti a obtížné usínání;

nervové poruchy (jako roztroušená skleróza a zánět očního nervu), poruchy chuti;

poruchy zraku;

nepříjemné pocity v uchu;

pocity bušení srdce, vysoký krevní tlak;

astma, povrchní dýchání;

břišní příznaky (jako je zvracení, špatné trávení, zácpa), krvácení z konečníku;

změny na kůži (jako lupénka, ekzém nebo infekce), svědivá vyrážka, zpomalené hojení ran;

svalová slabost;

poruchy močení (jako krev v moči, častější močení);

silnější menstruační krvácení;

příznaky podobné chřipce, bolesti na hrudi, otoky nohou;

Vzácné ($< 1/1000$)

glaukom (zelený zákal)

rakovina kůže

poruchy štítné žlázy

bílkovina v moči

Jiné nežádoucí účinky, které byly pozorovány u pacientů léčených přípravkem Trudexa:

tuberkulóza a jiné oportunní infekce (infekce, které se objevují je-li snížena odolnost vůči nemocem);
onemocnění plic.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK PŘÍPRAVEK TRUDEXA UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Přípravek Trudexa v injekční lahvičce nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce/blistru/krabičce za Použitelné do:. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2°C - 8°C). Uchovávejte injekční lahvičku s lékem v krabičce. Chraňte před mrazem.

6. DALŠÍ INFORMACE

Přípravek Trudexa 40 mg injekční roztok v injekční lahvičce je dodáván jako sterilní roztok 40 mg adalimumabu rozpuštěného v 0,8 ml roztoku.

Co Trudexa obsahuje

Léčivou látkou je adalimumab.

Pomocné látky jsou mannitol, monohydrát kyseliny citronové, dihydrát citronanu sodného, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, polysorbát 80, hydroxid sodný a voda na injekci.

Jak přípravek Trudexa injekční roztok v injekční lahvičce vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Trudexa injekční roztok v injekční lahvičce je skleněná injekční lahvička, která obsahuje roztok adalimumabu. Jedno balení obsahuje 1 injekční lahvičku s prázdnou sterilní injekční stříkačkou a 2 tampóny napuštěné alkoholem.

Přípravek Trudexa je také k dostání jako předplněná injekční stříkačka nebo předplněné pero.

Držitel rozhodnutí o registraci

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Velká Británie

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

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. Оборише № 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

Eesti

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV - 1004 Riia
Läti
Tel: + 371 7605580

Ελλάδα

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ) A.B.E.E.
Λεωφόρος Βουλιαγμένης 512
GR 174 56 Άλμπος, 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

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

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

Τηλ.: +357 22 34 74 40

Tel: + 46 (0) 8 5465 67 00

Latvija

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Tel: + 371 7605580

United Kingdom

Abbott Laboratories Ltd
Abbott House
Unit 2, Vanwall Road
Vanwall Business ParkMaidenhead
Berkshire SL6 4XE - UK
Tel: + 44 (0) 1628 773355

Lietuva

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Latvia
Tel: + 371 7605580

Tato příbalová informace byla naposledy schválena {MM/RRRR}.

Přípavek již není registrován

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Trudexa 40 mg injekční roztok v předplněném injekční stříkačce Adalimumabum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Váš lékař vám rovněž vydá informační kartičku, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, se kterými musíte být seznámen(a) před zahájením užívání přípravku Trudexa a během léčby tímto lékem. Uchovejte si tuto informační kartičku spolu s příbalovou informací.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se, prosím, svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Trudexa a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Trudexa užívat
3. Jak se Trudexa užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Trudexa uchovávat
6. Další informace

1. CO JE TRUDEXA A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Přípravek Trudexa je určen k léčbě revmatoidní artritidy, psoriatické artritidy a ankylozující spondylitidy. Jedná se o lék, který snižuje zánětlivý průběh těchto onemocnění. Léčivá látka adalimumab je lidská monoklonální protilátka vytvářená buněčnými kulturami. Monoklonální protilátky jsou bílkoviny, které rozpoznávají a váží se na jiné specifické bílkoviny. Adalimumab se váže na specifickou bílkovinu (tumor nekrotizující faktor neboli TNF α), která je přítomná ve zvýšené koncentraci u zánětlivých onemocnění jako jsou revmatoidní artritida, psoriatická artritida a ankylozující spondylitida.

Revmatoidní artritida

Revmatoidní artritida je zánětlivé onemocnění kloubů. Pokud máte středně těžkou nebo těžkou aktivní revmatoidní artritidu, můžete nejdříve užívat jiné chorobu modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud u vás tyto léky nevyvolají uspokojivou odpověď, pak k léčbě revmatoidní artritidy dostanete přípravek Trudexa.

Přípravek Trudexa je možné použít rovněž k léčbě závažné, aktivní a progresivní revmatoidní artritidy bez předchozí léčby methotrexátem.

Bylo rovněž prokázáno, že přípravek Trudexa zpomaluje poškození kloubní chrupavky a kosti způsobené onemocněním a zlepšuje tělesné funkce.

Přípravek Trudexa se obvykle používá s methotrexátem. Pokud váš lékař určí, že je pro vás methotrexát nevhodný, může se Trudexa podávat samostatně.

Psoriatická artritida

Psoriatická artritida je zánět kloubů při lupénce (psoriáze).

Ankylozující spondylitida

Ankylozující spondylitida je zánětlivé onemocnění páteře. Jestliže trpíte ankylozující spondylitidou, budou vám nejprve podávány jiné léky. Pokud u vás tato léčba nevyvolá uspokojivou odpověď, pak ke zmírnění projevů tohoto onemocnění dostanete přípravek Trudexa.

Crohnova choroba

Crohnova choroba je zánětlivé onemocnění trávicího traktu. Jestliže trpíte Crohnovou chorobou, budou vám nejprve podávány jiné léky. Pokud u vás tato léčba nevyvolá uspokojivou odpověď, pak ke zmírnění projevů tohoto onemocnění dostanete přípravek Trudexa.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE PŘÍPRAVEK TRUDEXA UŽÍVAT

Neužívejte přípravek Trudexa

- Jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na adalimumab nebo na kteroukoli další složku přípravku Trudexa
- Jestliže máte těžkou infekci včetně aktivní tuberkulózy (viz „Zvláštní opatrnosti při užití přípravku Trudexa je zapotřebí“). Je důležité, abyste lékaře informoval(a), pokud se u vás vyskytují příznaky infekce, např. horečka, zranění, pocit únavy nebo problémy se zuby.
- Jestliže trpíte středně těžkým nebo těžkým srdečním selháním. Je důležité, abyste informoval(a) svého lékaře, pokud se u vás vyskytly nebo v současné době vyskytují vážné problémy se srdcem (viz „Zvláštní opatrnosti při užití přípravku Trudexa je zapotřebí“).

Zvláštní opatrnosti při užití přípravku Trudexa je zapotřebí

- Jestliže se u vás vyskytnou alergické reakce, jako je pocit tíhy na hrudi, dýchavičnost, závratě, otoky nebo vyrážka, nepodávejte si další injekci přípravku Trudexa a kontaktujte ihned svého lékaře.
- Kryt jehly stříkačky obsahuje přírodní pryž (latex). To může způsobit závažné alergické reakce u pacientů citlivých na latex. Pacientům se známou přecitlivělostí na latex je třeba doporučit, aby se nedotýkali vnitřku ochranného krytu.
- Jestliže máte nějakou infekci, včetně dlouhodobé nebo lokalizované infekce (např. bércový vřed), obraťte se před zahájením léčby přípravkem Trudexa na svého lékaře. Pokud si nejste jist(a), kontaktujte svého lékaře.
- Při léčbě přípravkem Trudexa můžete být náchylnější k infekcím včetně závažných infekcí, tuberkulózy, oportunních infekcí (infekce, které za normálních okolností nejsou pro člověka nebezpečné) a sepse, které mohou být ve vzácných případech život ohrožující. Je důležité, abyste informoval(a) lékaře, pokud se u vás vyskytnou příznaky jako je horečka, zranění, únava nebo problémy se zuby.
- Protože u pacientů léčených přípravkem Trudexa byly hlášeny případy tuberkulózy, před zahájením léčby přípravkem Trudexa vás lékař vyšetří, zda se příznaky tohoto onemocnění u vás nevyskytly. To znamená, že se vás podrobně zeptá na prodělaná onemocnění, provede rentgen hrudníku a tuberkulinový test. Provedení těchto vyšetření zaznamená do vaší informační kartičky. Pokud jste prodělal(a) tuberkulózu, anebo jste byl(a) v blízkém kontaktu s osobou s tuberkózou, je velmi důležité, abyste to řekl(a) svému lékaři. Pokud se u vás objeví

příznaky tuberkulózy (přetrvávající kašel, úbytek na váze, apatie, mírná horečka), nebo se během léčby i po léčbě objeví jiná infekce, sdělte to ihned svému lékaři.

- Informujte svého lékaře, pokud se u vás vyskytovaly opakované infekce nebo jiné stavy, které zvyšují riziko infekcí.
- Jestliže jste nositelem viru hepatitidy typu B (HBV), jestliže máte aktivní HBV infekci nebo si myslíte, že byste mohli být v nebezpečí kontaktu s infekcí HBV, sdělte to svému lékaři. Trudexa může způsobovat reaktivaci (obnovení) HBV infekce u lidí, kteří jsou nositeli viru. V některých ojedinělých případech, zvláště pokud berete jiné léky k potlačení imunitního systému, může být reaktivace viru HBV život ohrožující.
- Pokud vám má být provedena operace nebo stomatologický výkon, informujte, prosím, svého lékaře, že jste léčen(a) přípravkem Trudexa.
- Jestliže máte roztroušenou sklerózu, lékař určí, zda můžete být léčen(a) přípravkem Trudexa.
- Během léčby přípravkem Trudexa nesmíte dostat některé očkovací látky. Prosíme, domluvte se se svým lékařem o možnosti očkování ještě předtím, než budete očkovan(a).
- Pokud se u vás vyskytuje mírné srdeční selhávání a jste léčen(a) přípravkem Trudexa, musí být lékařem pečlivě sledován stav vašeho srdce. Je důležité, abyste sdělil(a) svému lékaři, že se u vás vyskytly nebo se v současné době vyskytují závažné problémy se srdcem. Pokud se u vás vyskytnou nové nebo se zhorší již stávající známky srdečního selhávání (např. dýchavičnost nebo otoky dolních končetin), musíte ihned kontaktovat svého lékaře.
- U některých pacientů nedokáže organismus vytvářet dostatek krvinek, které pomáhají v boji proti infekcím nebo při zástavě krvácení. Jestliže máte horečku, která neodeznívá, modřiny nebo snadno krvácíte, případně jste velmi bledí, ihned se spojte s lékařem. Lékař se může rozhodnout ukončit léčbu.
- U pacientů léčených přípravkem Trudexa nebo jinými blokátory TNF byly popsány vzácné případy výskytu určitých typů rakoviny. Lidé se závažnější formou revmatoidní artritidy, jejichž onemocnění trvá delší dobu, mívají vyšší průměrné riziko vzniku typu rakoviny postihující mízní systém, který se nazývá lymfom. Jestliže užíváte přípravek Trudexa, Vaše riziko může vzrůst. U pacientů léčených přípravkem Trudexa byly navíc pozorovány velmi vzácné případy kožního karcinomu nemelanomového typu.
- U pacientů se specifickým typem plicního onemocnění zvaným chronická obstruktivní choroba plicní (CHOPN), kteří byli léčeni jiným TNF blokátorem, byly hlášeny i jiné druhy rakoviny, než jsou lymfomy. Jestliže trpíte CHOPN nebo hodně kouříte, měli byste si se svým lékařem promluvit, je-li pro Vás léčba blokátorem TNF vhodná.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Přípravek Trudexa lze užívat společně s methotrexátem nebo některými chorobu modifikujícími antirevmatickými léky (sulfasalazin, hydroxychlorochin, leflunomid a injekční přípravky s obsahem solí zlata), steroidy nebo léky proti bolesti, a to i s nesteroidními antirevmatiky.

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste v nedávné době užíval(a), a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Přípravek Trudexa nesmíte užívat s léky, které obsahují léčivou látku anakinra. Máte-li nějaké dotazy, zeptejte se prosím svého lékaře.

Užívání přípravku Trudexa s jídlem a pitím

Protože je přípravek Trudexa podáván podkožně, jídlo ani pití nemohou přípravek Trudexa ovlivnit.

Těhotenství a kojení

Účinky přípravku Trudexa u těhotných žen nejsou známy, proto se přípravek Trudexa u těhotných žen nedoporučuje. Během léčby přípravkem Trudexa a po dobu nejméně 5 měsíců po jejím ukončení musíte používat vhodnou antikoncepci, abyste zabránila otěhotnění.

Není známo, zda adalimumab přestupuje do mateřského mléka.

Jste-li kojící matka, musíte přerušit kojení během léčby přípravkem Trudexa a po dobu nejméně 5 měsíců po jejím ukončení.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Trudexa nemůže ovlivnit schopnost řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje.

Důležité informace o některých složkách přípravku Trudexa

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku na dávku, je tedy v podstatě bez obsahu sodíku.

3. JAK SE TRUDEXA UŽÍVÁ

Vždy užívejte přípravek Trudexa přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Trudexa se podává injekčně pod kůži (subkutánně). Obvyklá dávka přípravku pro dospělé pacienty s revmatoidní artritidou, psoriatickou artritidou a ankylozující spondylitidou je 40 mg adalimumabu v jedné dávce podávané jednou za dva týdny. Obvyklý postup v dávkování u Crohnovy choroby je užití dávky 80 mg v týdnu 0, následované dávkou 40 mg každý druhý týden, počínaje týdnem 2. V případě, kdy je potřeba rychlejšího nástupu odpovědi na léčbu, může Vám Váš lékař předepsat dávku 160 mg v týdnu 0 (buď jako 4 injekce v jednom dni nebo 2 injekce za den ve dvou po sobě následujících dnech), dále pak 80 mg (2 injekce) v týdnu 2 a následně 40 mg (1 injekce) každý druhý týden. V léčbě přípravkem Trudexa musíte pokračovat tak dlouho, jak vám doporučil lékař.

U revmatoidní artritidy se při léčbě přípravkem Trudexa pokračuje v podávání methotrexátu. Pokud váš lékař určí, že je pro vás methotrexát nevhodný, podává se Trudexa samostatně.

Jestliže máte revmatoidní artritidu a spolu s přípravkem Trudexa nedostáváte methotrexát, může lékař rozhodnout, že budete dostávat 40 mg adalimumabu každý týden.

Návod pro přípravu a podávání injekce přípravku Trudexa:

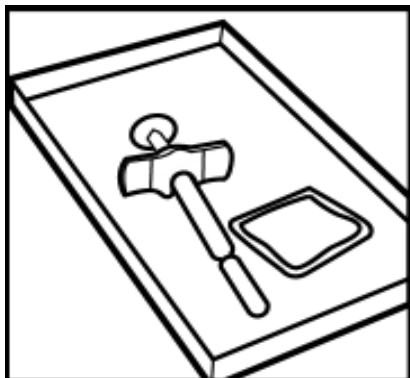
V následujících pokynech je vysvětleno, jak si máte aplikovat injekci přípravku Trudexa. Prosíme, přečtěte si pečlivě tyto pokyny a přesně je dodržujte. Váš lékař nebo zdravotní sestra vás poučí jak si sám (sama) aplikovat injekci. Nepokoušejte si sami aplikovat injekci, dokud si nebudete jist(a), že jste pochopil(a), jak připravovat a aplikovat injekci. Po řádném procvičení si můžete injekci aplikovat sám (sama) nebo to může provádět i jiná osoba, např. člen rodiny nebo přítel či přítelkyně.

Injekce se nesmí smíchat s jiným lékem v téže injekční stříkačce nebo lahvičce.

1) Příprava

- Pečlivě si umyjte ruce

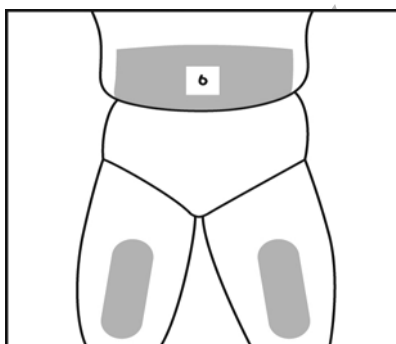
- Na čistý povrch si připravte následující pomůcky
 - jednu předplněnou injekční stříkačku s přípravkem Trudexa
 - jeden tampón s alkoholem



- Zkontrolujte datum použitelnosti, které je vytištěné na injekční stříkačce. Nepoužívejte přípravek po uplynutí měsíce a roku uvedeného na injekční stříkačce.

2) Volba a příprava místa pro vpich injekce

- Vyberte si místo na stehně nebo na břicho.



- Každá nová injekce se má aplikovat ve vzdálenosti nejméně 3 cm od místa posledního vpichu.
 - Neaplikujte si injekci do oblasti, kde je kůže zarudlá, kde jsou modřiny nebo je kůže tvrdá. To mohou být známky infekce.
 - Potřete krouživými pohyby místo vpichu přiloženým tampónem s alkoholem.
 - Nedotýkejte se místa vpichu před aplikací injekce.

3) Aplikace injekce přípravku Trudexa

- Injekční stříkačkou NETŘEPEJTE.
- Odstraňte kryt jehly injekční stříkačky. Dávejte pozor, abyste se nedotkl(a) jehly ani se nedotkli jehlou žádného povrchu.
- Jednou rukou jemně uchopte a pevně podržte očištěnou oblast kůže.



- Druhou rukou držte stříkačku proti kůži pod úhlem 45°, přičemž rýhovaná strana směřuje vzhůru.
- Rychlým a krátkým pohybem vpíchněte jehlu do kůže.
- První rukou pusťte kůži.
- Tlakem na píst aplikujte roztok až do vyprázdnění stříkačky – tento úkon trvá většinou 2 až 5 vteřin.
- Když je stříkačka prázdná, vytáhněte jehlu pod stejným úhlem, jako jste ji vpíchoval(a).
- Přitiskněte palcem nebo kouskem gázy místo injekčního vpichu a držte je stlačené po dobu 10 vteřin. Může se objevit malé krvácení. Netřete místo vpichu. Pokud chcete, můžete místo vpichu zalepit náplastí.

4) Odstranění pomůcek

- **NIKDY** nepoužívejte opakovaně stříkačku pro podání přípravku Trudexa. **NIKDY** nevracejte kryt zpátky na jehlu.
- Po aplikaci přípravku Trudexa vyhod'te ihned použitou stříkačku do speciální nádoby podle návodu lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.
- Nádoby s použitými stříkačkami uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Trudexa, než jste měl(a)

Pokud jste si náhodně aplikoval(a) přípravek Trudexa častěji než vám bylo předepsáno, kontaktujte svého lékaře a oznamte mu, že jste užil(a) větší množství léku. Vždy si s sebou vezměte vnější obal léku, a to i když je prázdný.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Trudexa

Pokud si zapomenete aplikovat injekci, měl(a) byste si ji podat ihned, jak si vzpomenete. Poté si aplikujte další dávku podle plánovaného schématu ten den, jako kdybyste si nezapomněl(a) aplikovat předchozí dávku.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i Trudexa nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Většina nežádoucích účinků je mírné nebo střední závažnosti. Některé však mohou být závažné a vyžadují léčbu. Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout i do 5 měsíců po poslední dávce léku.

Ihned oznamte svému lékaři, pokud se u vás vyskytnou tyto příhody:

- silná vyrážka, kopřivka nebo jiné známky alergické reakce
- oteklý obličej, ruce, nohy
- obtíže s dechem či polykáním
- zadýchávání, které se zhorší v poloze vleže nebo otoky nohou
- příznaky a projevy podezřelé z krevních poruch, jako je přetrvávající horečka, tvorba modřin, krvácení, bledost

Oznamte svému lékaři co nejdříve, pokud se u vás vyskytnou následující příhody:

- známky infekce, jako je horečka, malátnost, zranění, problémy se zuby, pálení při močení
- pocit slabosti nebo únavy
- kašel
- brnění
- snížená citlivost
- dvojité vidění
- slabost horních nebo dolních končetin

Příznaky popsané výše mohou být známkami níže uvedeného seznamu nežádoucích účinků, které byly popsány při užívání přípravku Trudexa:

Velmi časté ($\geq 1/10$ pacientů):

reakce v místě injekčního vpichu (včetně bolesti, otoku, zarudnutí nebo svědění).

Časté ($\geq 1/100$ a $\leq 1/10$ pacientů):

záněty dolních cest dýchacích (jako zánět průdušek, zápal plic);

infekce horních cest dýchacích (včetně nasydnutí, rýmy, infekce vedlejších nosních dutin);

záněty močových cest, nachlazení, puchýře, pásový opar;

závratě (včetně točení hlavy), bolesti hlavy;

záněty oka;

kašel, bolesti v krku;

pocit na zvracení, průjem, bolesti břicha, vředy v ústech, zvýšení jaterních enzymů; vyrážka, svědění, úbytek vlasů;

únava;

horečka;

Méně časté ($\geq 1/1000$ a $\leq 1/100$ pacientů):

závažné infekce (jako sepse – otrava krve), záněty kloubů, plísňové infekce;

bradavice na kůži;

chudokrevnost, snížení počtu bílých krvinek;

alergické reakce;

zvýšené hodnoty tuků v krvi, poruchy chuti k jídlu;

úzkostné stavy, deprese, pocit ospalosti a obtížné usínání;

nervové poruchy (jako roztroušená skleróza a zánět očního nervu), poruchy chuti;

poruchy zraku;

nepříjemné pocity v uchu;

pocity bušení srdce, vysoký krevní tlak;

astma, povrchní dýchání;

břišní příznaky (jako je zvracení, špatné trávení, zácpa), , krvácení z konečníku;

změny na kůži (jako lupénka, ekzém nebo infekce), svědivá vyrážka, zpomalené hojení ran;

celková slabost;

poruchy močení (jako krev v moči, častější močení);

silnější menstruační krvácení;

příznaky podobné chřipce, bolesti na hrudi, otoky nohou;

Vzácné (< 1/1000)
glaukom (zelený zákal)
rakovina kůže
poruchy štítné žlázy
bílkovina v moči

Jiné nežádoucí účinky, které byly pozorovány u pacientů léčených přípravkem Trudexa:
tuberkulóza a jiné oportunní infekce (infekce, které se objevují je-li snížena odolnost vůči nemocem);
onemocnění plic.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK PŘÍPRAVEK TRUDEXA UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Přípravek Trudexa v předplněné injekční stříkačce nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce/blistru/krajičce za Použitelné do:. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2°C - 8°C). Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce. Chraňte před mrazem.

6. DALŠÍ INFORMACE

Trudexa 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce je dodáván jako sterilní roztok 40 mg adalimumabu rozpuštěného v 0,8 ml roztoku v následujícím provedení:

Co Trudexa obsahuje

Léčivou látkou je adalimumab.
Pomocné látky jsou mannitol, monohydrát kyseliny citronové, dihydrát citronanu sodného, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, polysorbát 80, hydroxid sodný a voda na injekci.

Jak přípravek Trudexa injekční roztok v předplněné injekční stříkačce vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Trudexa injekční roztok v předplněné injekční stříkačce je skleněná injekční stříkačka, která obsahuje roztok adalimumabu. Jedno balení určené pro použití pacientem obsahuje 1, 2, 4 nebo 6 předplněných injekčních stříkaček a 1, 2, 4 nebo 6 tampónů napuštěných alkoholem. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Přípravek Trudexa je také k dostání jako injekční lahvička nebo předplněné pero.

Držitel rozhodnutí o registraci

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Velká Británie

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

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 87h
LV - 1004 Riia
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

Polska

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 41
PL-02-672 Warszawa
Tel.: + 48 22 606-10-50

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy schválena {MM/RRRR}.

Přípavek již není registrován

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Trudexa 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce s ochranným krytem jehly Adalimumabum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Váš lékař vám rovněž vydá informační kartičku, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, se kterými musíte být seznámen(a) před zahájením užívání přípravku Trudexa a během léčby tímto lékem. Uchovejte si tuto informační kartičku spolu s příbalovou informací.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se, prosím, svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Trudexa a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Trudexa užívat
3. Jak se Trudexa užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Trudexa uchovávat
6. Další informace

1. CO JE TRUDEXA A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Přípravek Trudexa je určen k léčbě revmatoidní artritidy, psoriatické artritidy a ankylozující spondylitidy. Jedná se o lék, který snižuje zánětlivý průběh těchto onemocnění. Léčivá látka adalimumab je lidská monoklonální protilátka vytvářená buněčnými kulturami. Monoklonální protilátky jsou bílkoviny, které rozpoznávají a váží se na jiné specifické bílkoviny. Adalimumab se váže na specifickou bílkovinu (tumor nekrotizující faktor neboli TNF α), která je přítomná ve zvýšené koncentraci u zánětlivých onemocnění jako jsou revmatoidní artritida, psoriatická artritida a ankylozující spondylitida.

Revmatoidní artritida

Revmatoidní artritida je zánětlivé onemocnění kloubů. Pokud máte středně těžkou nebo těžkou aktivní revmatoidní artritidu, můžete nejdříve užívat jiné choroby modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud u vás tyto léky nevyvolají uspokojivou odpověď, pak k léčbě revmatoidní artritidy dostanete přípravek Trudexa.

Přípravek Trudexa je možné použít rovněž k léčbě závažné, aktivní a progresivní revmatoidní artritidy bez předchozí léčby methotrexátem.

Bylo rovněž prokázáno, že přípravek Trudexa zpomaluje poškození kloubní chrupavky a kosti způsobené onemocněním a zlepšuje tělesné funkce.

Přípravek Trudexa se obvykle používá s methotrexátem.. Pokud váš lékař určí, že je pro vás methotrexát nevhodný, může se Trudexa podávat samostatně.

Psoriatická artritida

Psoriatická artritida je zánět kloubů při lupénce (psoriáze).

Ankylozující spondylitida

Ankylozující spondylitida je zánětlivé onemocnění páteře. Jestliže trpíte ankylozující spondylitidou, budou vám nejprve podávány jiné léky. Pokud u vás tato léčba nevyvolá uspokojivou odpověď, pak ke zmírnění projevů tohoto onemocnění dostanete přípravek Trudexa.

Crohnova choroba

Crohnova choroba je zánětlivé onemocnění trávicího traktu. Jestliže trpíte Crohnovou chorobou, budou vám nejprve podávány jiné léky. Pokud u vás tato léčba nevyvolá uspokojivou odpověď, pak ke zmírnění projevů tohoto onemocnění dostanete přípravek Trudexa.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE PŘÍPRAVEK TRUDEXA UŽÍVAT

Neužívejte přípravek Trudexa

- Jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na adalimumab nebo na kteroukoli další složku přípravku Trudexa
- Jestliže máte těžkou infekci včetně aktivní tuberkulózy (viz „Zvláštní opatrnosti při užití přípravku Trudexa je zapotřebí“). Je důležité, abyste lékaře informoval(a), pokud se u vás vyskytují příznaky infekce, např. horečka, zranění, pocit únavy nebo problémy se zuby.
- Jestliže trpíte středně těžkým nebo těžkým srdečním selháním. Je důležité, abyste informoval(a) svého lékaře, pokud se u vás vyskytly nebo v současné době vyskytují vážné problémy se srdcem (viz „Zvláštní opatrnosti při užití přípravku Trudexa je zapotřebí“).

Zvláštní opatrnosti při užití přípravku Trudexa je zapotřebí

- Jestliže se u vás vyskytnou alergické reakce, jako je pocit tíhy na hrudi, dýchavičnost, závratě, otoky nebo vyrážka, nepodávejte si další injekci přípravku Trudexa a kontaktujte ihned svého lékaře.
- Kryt jehly stříkačky obsahuje přírodní pryž (latex). To může způsobit závažné alergické reakce u pacientů citlivých na latex. Pacientům se známou přecitlivělostí na latex je třeba doporučit, aby se nedotýkali vnitřku ochranného krytu.
- Jestliže máte nějakou infekci, včetně dlouhodobé nebo lokalizované infekce (např. bércový vřed), obraťte se před zahájením léčby přípravkem Trudexa na svého lékaře. Pokud si nejste jist(a), kontaktujte svého lékaře.
- Při léčbě přípravkem Trudexa můžete být náchylnější k infekcím včetně závažných infekcí, tuberkulózy, oportunních infekcí (infekce, které nejsou za normálních okolností pro člověka nebezpečné) a sepse, které mohou být ve vzácných případech život ohrožující. Je důležité, abyste informoval(a) lékaře, pokud se u vás vyskytnou příznaky jako je horečka, zranění, únava nebo problémy se zuby.
- Protože u pacientů léčených přípravkem Trudexa byly hlášeny případy tuberkulózy, před zahájením léčby přípravkem Trudexa vás lékař vyšetří, zda se příznaky tohoto onemocnění u vás nevyskytly. To znamená, že se vás podrobně zeptá na prodělaná onemocnění, provede rentgen hrudníku a tuberkulinový test. Provedení těchto vyšetření zaznamená do vaší informační kartičky. Pokud jste prodělal(a) tuberkulózu, anebo jste byl(a) v blízkém kontaktu s osobou s tuberkózou, je velmi důležité, abyste to řekl(a) svému lékaři. Pokud se u vás objeví

příznaky tuberkulózy (přetrvávající kašel, úbytek na váze, apatie, mírná horečka), nebo se během léčby i po léčbě objeví jiná infekce, sdělte to ihned svému lékaři.

- Informujte svého lékaře, pokud se u vás vyskytovaly opakované infekce nebo jiné stavy, které zvyšují riziko infekcí.
- Jestliže jste nositelem viru hepatitidy typu B (HBV), jestliže máte aktivní HBV infekci nebo si myslíte, že byste mohli být v nebezpečí kontaktu s infekcí HBV, sdělte to svému lékaři. Trudexa může způsobovat reaktivaci (obnovení) HBV infekce u lidí, kteří jsou nositeli viru. V některých ojedinělých případech, zvláště pokud berete jiné léky k potlačení imunitního systému, může být reaktivace viru HBV život ohrožující.
- Pokud vám má být provedena operace nebo stomatologický výkon, informujte, prosím, svého lékaře, že jste léčen(a) přípravkem Trudexa.
- Jestliže máte roztroušenou sklerózu, lékař určí, zda můžete být léčen(a) přípravkem Trudexa.
- Během léčby přípravkem Trudexa nesmíte dostat některé očkovací látky. Prosíme, domluvte se se svým lékařem o možnosti očkování ještě předtím, než budete očkovan(a).
- Pokud se u vás vyskytuje mírné srdeční selhávání a jste léčen(a) přípravkem Trudexa, musí být lékařem pečlivě sledován stav vašeho srdce. Je důležité, abyste sdělil(a) svému lékaři, že se u vás vyskytly nebo se v současné době vyskytují závažné problémy se srdcem. Pokud se u vás vyskytnou nové nebo se zhorší již stávající známky srdečního selhávání (např. dýchavičnost nebo otoky dolních končetin), musíte ihned kontaktovat svého lékaře. Váš lékař rozhodne, zda-li byste měl(a) užívat přípravek Trudexa.
- U některých pacientů nedokáže organismus vytvářet dostatek krvinek, které pomáhají v boji proti infekcím nebo při zástavě krvácení. Jestliže máte horečku, která neodeznívá, modřiny nebo snadno krvácíte, případně jste velmi bledí, ihned se spojte s lékařem. Lékař se může rozhodnout ukončit léčbu.
- U pacientů léčených přípravkem Trudexa nebo jinými blokátory TNF byly popsány vzácné případy výskytu určitých typů rakoviny. Lidé se závažnější formou revmatoidní artritidy, jejichž onemocnění trvá delší dobu, mívají vyšší průměrné riziko vzniku typu rakoviny postihující mízní systém, který se nazývá lymfom. Jestliže užíváte přípravek Trudexa, Vaše riziko může vzrůst. U pacientů léčených přípravkem Trudexa byly navíc pozorovány velmi vzácné případy kožního karcinomu nemelanomového typu.
- U pacientů se specifickým typem plicního onemocnění zvaným chronická obstruktivní choroba plicí (CHOPN), kteří byli léčeni jiným TNF blokátorem, byly hlášeny i jiné druhy rakoviny, než jsou lymfomy. Jestliže trpíte CHOPN nebo hodně kouříte, měli byste si se svým lékařem promluvit, je-li pro Vás léčba blokátorem TNF vhodná.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Přípravek Trudexa lze užívat společně s methotrexátem nebo některými chorobu modifikujícími antirevmatickými léky (sulfasalazin, hydroxychlorochin, leflunomid a injekční přípravky s obsahem solí zlata), steroidy nebo léky proti bolesti, a to i s nesteroidními antirevmatiky.

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste v nedávné době užíval(a), a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Přípravek Trudexa nesmíte užívat s léky, které obsahují léčivou látku anakinra. Máte-li nějaké dotazy, zeptejte se prosím svého lékaře.

Užívání přípravku Trudexa s jídlem a pitím

Protože je přípravek Trudexa podáván podkožně, jídlo ani pití nemohou přípravek Trudexa ovlivnit.

Těhotenství a kojení

Účinky přípravku Trudexa u těhotných žen nejsou známy, proto se přípravek Trudexa u těhotných žen nedoporučuje. Během léčby přípravkem Trudexa a po dobu nejméně 5 měsíců po jejím ukončení musíte používat vhodnou antikoncepci, abyste zabránila otěhotnění.

Není známo, zda adalimumab přestupuje do mateřského mléka.

Jste-li kojící matka, musíte přerušit kojení během léčby přípravkem Trudexa a po dobu nejméně 5 měsíců po jejím ukončení.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Trudexa nemůže ovlivnit schopnost řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje.

Důležité informace o některých složkách přípravku Trudexa

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku na dávku, je tedy v podstatě bez obsahu sodíku.

3. JAK SE TRUDEXA UŽÍVÁ

Vždy užívejte přípravek Trudexa přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Trudexa se podává injekčně pod kůži (subkutánně). Obvyklá dávka přípravku pro dospělé pacienty s revmatoidní artritidou, psoriatickou artritidou a ankylozující spondylitidou je 40 mg adalimumabu v jedné dávce podávané jednou za dva týdny. Obvyklý postup v dávkování u Crohnovy choroby je užití dávky 80 mg v týdně 0, následované dávkou 40 mg každý druhý týden, počínaje týdnem 2. V případě, kdy je potřeba rychlejšího nástupu odpovědi na léčbu, může Vám Váš lékař předepsat dávku 160 mg v týdně 0 (buď jako 4 injekce v jednom dni nebo 2 injekce za den ve dvou po sobě následujících dnech), dále pak 80 mg (2 injekce) v týdně 2 a následně 40 mg (1 injekce) každý druhý týden. V léčbě přípravkem Trudexa musíte pokračovat tak dlouho, jak vám doporučil lékař.

U revmatoidní artritidy se při léčbě přípravkem Trudexa pokračuje v podávání methotrexátu. Pokud váš lékař určí, že je pro vás methotrexát nevhodný, podává se Trudexa samostatně.

Jestliže máte revmatoidní artritidu a spolu s přípravkem Trudexa nedostáváte methotrexát, může lékař rozhodnout, že budete dostávat 40 mg adalimumabu každý týden.

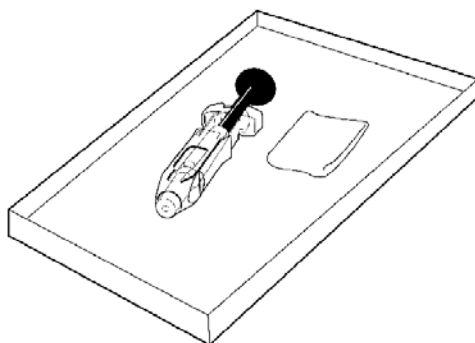
Návod pro přípravu a podávání injekce přípravku Trudexa:

V následujících pokynech je vysvětleno, jak si máte aplikovat injekci přípravku Trudexa. Prosíme, přečtěte si pečlivě tyto pokyny a přesně je dodržujte. Váš lékař nebo zdravotní sestra vás poučí jak si sám (sama) aplikovat injekci. Nepokoušejte si sami aplikovat injekci, dokud si nebudete jist(a), že jste pochopil(a), jak připravovat a aplikovat injekci. Po řádném procvičení si můžete injekci aplikovat sám (sama) nebo to může provádět i jiná osoba, např. člen rodiny nebo přítel či přítelkyně.

Injekce se nesmí smíchat s jiným lékem v téže injekční stříkačce nebo lahvičce.

1) Příprava

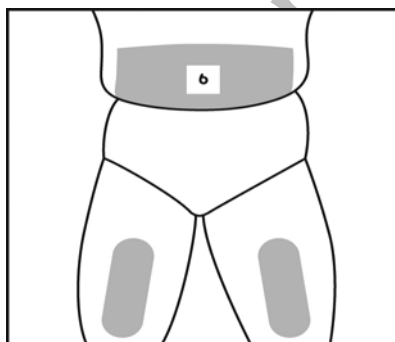
- Pečlivě si umyjte ruce
- Na čistý povrch si připravte následující pomůcky
 - jednu předplněnou injekční stříkačku s přípravkem Trudexa
 - jeden tampón s alkoholem



- Zkontrolujte datum použitelnosti, které je vytištěné na injekční stříkačce. Nepoužívejte přípravek po uplynutí měsíce a roku uvedeného na injekční stříkačce.

2) Volba a příprava místa pro vpich injekce

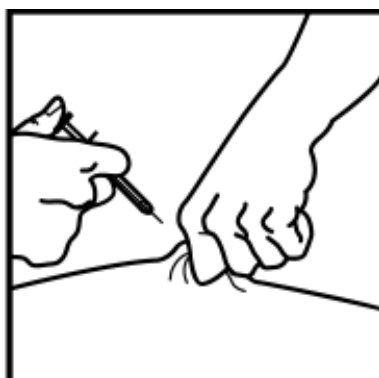
- Vyberte si místo na stehně nebo na břicho.



- Každá nová injekce se má aplikovat ve vzdálenosti nejméně 3 cm od místa posledního vpichu.
 - Neaplikujte si injekci do oblasti, kde je kůže zarudlá, kde jsou modřiny nebo je kůže tvrdá. To mohou být známky infekce.
 - Potřete krouživými pohyby místo vpichu přiloženým tampónem s alkoholem.
 - Nedotýkejte se místa vpichu před aplikací injekce.

3) Aplikace injekce přípravku Trudexa

- Injekční stříkačkou NETŘEPEJTE.
- Odstraňte kryt jehly injekční stříkačky. Dávejte pozor, abyste se nedotkl(a) jehly ani se nedotkl(a) jehlou žádného povrchu.
- Jednou rukou jemně uchopte a pevně podržte očištěnou oblast kůže.



- Druhou rukou držte stříkačku proti kůži pod úhlem 45°, přičemž rýhovaná strana směřuje vzhůru.
- Rychlým a krátkým pohybem vpíchněte jehlu do kůže.
- První rukou pusťte kůži.
- Tlakem na píst aplikujte roztok až do vyprázdnění stříkačky – tento úkon trvá většinou 2 až 5 vteřin.
- Když je stříkačka prázdná, vytáhněte jehlu pod stejným úhlem, jako jste ji vpíchoval(a).
- Držte jednou rukou injekční stříkačku a druhou rukou nasuňte zevní ochranné pouzdro na použitou jehlu tak, až pevně dosedne na místo.
- Přitiskněte palcem nebo kouskem gázy místo injekčního vpichu a držte je stlačené po dobu 10 vteřin. Může se objevit malé krvácení. Netřete místo vpichu. Pokud chcete, můžete místo vpichu zalepit náplastí.

4) Odstranění pomůcek

- **NIKDY** nepoužívejte opakovaně stříkačku pro podání přípravku Trudexa. **NIKDY** nevracejte kryt zpátky na jehlu.
- Po aplikaci přípravku Trudexa vyhod'te ihned použitou stříkačku do speciální nádoby podle návodu lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.
- Nádobu s použitými stříkačkami uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Trudexa, než jste měl(a)

Pokud jste si náhodně aplikoval(a) přípravek Trudexa častěji než vám bylo předepsáno, kontaktujte svého lékaře a oznamte mu, že jste užil(a) větší množství léku. Vždy si s sebou vezměte vnější obal léku, a to i když je prázdný.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Trudexa

Pokud si zapomenete aplikovat injekci, měl(a) byste si ji podat ihned, jak si vzpomenete. Poté si aplikujte další dávku podle plánovaného schématu ten den, jako kdybyste si nezapomněl(a) aplikovat předchozí dávku.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i Trudexa nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Většina nežádoucích účinků je mírné nebo střední závažnosti. Některé však mohou být závažné a vyžadují léčbu. Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout i do 5 měsíců po poslední dávce léku.

Ihned oznamte svému lékaři, pokud se u vás vyskytnou tyto příhody:

- silná vyrážka, kopřivka nebo jiné známky alergické reakce
- oteklý obličej, ruce, nohy
- obtíže s dechem či polykáním
- zadýchávání, které se zhorší v poloze vleže nebo otoky nohou
- příznaky a projevy podezřelé z krevních poruch, jako je přetrvávající horečka, tvorba modřin, krvácení, bledost

Oznamte svému lékaři co nejdříve, pokud se u vás vyskytnou následující příhody:

- známky infekce, jako je horečka, malátnost, zranění, problémy se zuby, pálení při močení
- pocit slabosti nebo únavy

- kašel
- brnění
- snížená citlivost
- dvojité vidění
- slabost horních nebo dolních končetin

Příznaky popsané výše mohou být známkami níže uvedeného seznamu nežádoucích účinků, které byly popsány při užívání přípravku Trudexa:

Velmi časté ($\geq 1/10$ pacientů):

reakce v místě injekčního vpichu (včetně bolesti, otoku, zarudnutí nebo svědění).

Časté ($> 1/100$ a $\leq 1/10$ pacientů):

záněty dolních cest dýchacích (jako zánět průdušek, zápal plic);

infekce horních cest dýchacích (včetně nasytnutí, rýmy, infekce vedlejších nosních dutin);

záněty močových cest, nachlazení, puchýře, pásový opar;

závratě (včetně točení hlavy), bolesti hlavy;

záněty oka;

kašel, bolesti v krku;

pocit na zvracení, průjem, bolesti břicha, vředy v ústech;

zvýšení jaterních enzymů;

vyrážka, svědění, úbytek vlasů;

únava;

horečka;

Méně časté ($\geq 1/1000$ a $\leq 1/100$ pacientů):

závažné infekce (jako sepse - otrava krve), záněty kloubů, plísňové infekce;

bradavice na kůži;

chudokrevnost, snížení počtu bílých krvinek;

alergické reakce;

zvýšené hodnoty tuků v krvi, poruchy chuti k jídlu;

úzkostné stavy, deprese, pocit ospalosti a obtížné usínání;

nervové poruchy (jako roztroušená skleróza a zánět očního nervu), poruchy chuti;

poruchy zraku;

nepříjemné pocity v uchu;

pocity bušení srdce, vysoký krevní tlak;

astma, povrchní dýchání;

břišní příznaky (jako je zvracení, špatné trávení, zácpa), krvácení z konečníku ;

změny na kůži (jako lupénka, ekzém nebo infekce), svědivá vyrážka, zpomalené hojení ran;

svalová slabost;

poruchy močení (jako krev v moči, častější močení);

silnější menstruační krvácení;

příznaky podobné chřipce , bolesti na hrudi, otoky nohou;

Vzácné ($< 1/1000$)

glaukom (zelený zákal)

rakovina kůže

poruchy štítné žlázy

bílkovina v moči

Jiné nežádoucí účinky, které byly pozorovány u pacientů léčených přípravkem Trudexa:

tuberkulóza a jiné oportunní infekce (infekce, které se objevují je-li snížena odolnost vůči nemocem);
onemocnění plic.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK PŘÍPRAVEK TRUDEXA UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Přípravek Trudexa v předplněné injekční stříkačce nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce/blistru/kraji krabičky za Použitelné do:. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2°C - 8°C). Uchovávejte předplněnou stříkačku v krabičce. Chraňte před mrazem.

6. DALŠÍ INFORMACE

Přípravek Trudexa 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce s ochranným krytem jehly je dodáván jako sterilní roztok 40 mg adalimumabu rozpuštěného v 0,8 ml roztoku.

Co Trudexa obsahuje

Léčivou látkou je adalimumab.

Pomocné látky jsou mannitol, monohydrát kyseliny citronové, dihydrát citronanu sodného, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, polysorbát 80, hydroxid sodný a voda na injekci.

Jak přípravek Trudexa injekční roztok v předplněné injekční stříkačce vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Trudexa injekční roztok v předplněné injekční stříkačce je skleněná injekční stříkačka s ochranným krytem jehly, která obsahuje roztok adalimumabu. Jedno balení určené pro nemocniční použití nebo použití jinou osobou obsahuje 1 předplněnou injekční stříkačku s ochranným krytem jehly a 1 tampón napuštěný alkoholem.

Držitel rozhodnutí o registraci

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Velká Británie

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

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 87h
LV - 1004 Riia
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

Polska

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 41
PL-02-672 Warszawa
Tel.: + 48 22 606-10-50

España

Abbott Laboratories, S.A.
Avenida de Burgos, 91
E-28050 Madrid
Tel: + 34 9 1 337-5200

Portugal

Abbott Laboratórios, Lda.
Estrada de Alfragide, nº 67
Alfrapark, Edifício D,
P-2610-008 Amadora
Tel: + 351 (0) 21 472 7100

France

Abbott France
10, rue d'Arcueil

România

Abbott Laboratories S.A.
Bucharest Business Park

BP 90233
F-94528 Rungis Cedex
Tél: + 33 (0) 1 45 60 25 00

Șos. București-Ploiești 1A
Corp B, etaj 3, sector 1
013681 București
Tel: +40 21 529 30 00

Ireland

Abbott Laboratories, Ireland, Ltd
4051 Kingswood Drive
Citywest Business Campus
IRL – Dublin 24,
Tel: + 353 (0) 1 469-1500

Slovenija

Abbott Laboratories d.o.o.
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 (1) 43 22 322

Ísland

Vistor hf.
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Tel: +354 535 7000

Slovenská republika

Abbott Laboratories Slovakia s.r.o.
Trnavská cesta 70
SK-821 02 Bratislava 2
Tel: + 421 (0) 2 4445 4176

Italia

Abbott SpA
I-04010 Campoverde di Aprilia
(Latina)
Tel: + 39 06 928921

Suomi/Finland

Abbott OY
Pihatörmä 1A/Gårdsbrinken 1B
FIN-02240 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4120

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Θεοτόκη 4B
1055 Λευκωσία
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Sverige

Abbott Scandinavia AB
Box 509/Gårdsvägen 8
S-169 29 Solna/S-169 70 Solna
Tel: +46 (0) 8 5465 67 00

Latvija

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Tel: + 371 7605580

United Kingdom

Abbott Laboratories Ltd
Abbott House
Unit 2, Vanwall Road
Vanwall Business Park
Maidenhead
Berkshire SL6 4XE - UK
Tel: + 44 (0) 1628 773355

Lietuva

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Latvia
Tel: + 371 7605580

Tato příbalová informace byla naposledy schválena {MM/RRRR}.

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Trudexa 40 mg injekční roztok v předplněném peru Adalimumabum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Váš lékař vám rovněž vydá informační kartičku, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, se kterými musíte být seznámen(a) před zahájením užívání přípravku Trudexa a během léčby tímto lékem. Uchovejte si tuto informační kartičku spolu s příbalovou informací.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se, prosím, svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Trudexa a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Trudexa užívat
3. Jak se Trudexa užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Trudexa uchovávat
6. Další informace

1. CO JE TRUDEXA A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Přípravek Trudexa je určen k léčbě revmatoidní artritidy, psoriatické artritidy a ankylozující spondylitidy. Jedná se o lék, který snižuje zánětlivý průběh těchto onemocnění. Léčivá látka adalimumab je lidská monoklonální protilátka vytvářená buněčnými kulturami. Monoklonální protilátky jsou bílkoviny, které rozpoznávají a váží se na jiné specifické bílkoviny. Adalimumab se váže na specifickou bílkovinu (tumor nekrotizující faktor neboli TNF α), která je přítomná ve zvýšené koncentraci u zánětlivých onemocnění jako jsou revmatoidní artritida, psoriatická artritida a ankylozující spondylitida.

Revmatoidní artritida

Revmatoidní artritida je zánětlivé onemocnění kloubů. Pokud máte středně těžkou nebo těžkou aktivní revmatoidní artritidu, můžete nejdříve užívat jiné choroby modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud u vás tyto léky nevyvolají uspokojivou odpověď, pak k léčbě revmatoidní artritidy dostanete přípravek Trudexa.

Přípravek Trudexa je možné použít rovněž k léčbě závažné, aktivní a progresivní revmatoidní artritidy bez předchozí léčby methotrexátem.

Bylo rovněž prokázáno, že přípravek Trudexa zpomaluje poškození kloubní chrupavky a kosti způsobené onemocněním a zlepšuje tělesné funkce.

Přípravek Trudexa se obvykle používá s methotrexátem. Pokud váš lékař určí, že je pro vás methotrexát nevhodný, může se Trudexa podávat samostatně.

Psoriatická artritida

Psoriatická artritida je zánět kloubů při lupénce (psoriáze).

Ankylozující spondylitida

Ankylozující spondylitida je zánětlivé onemocnění páteře. Jestliže trpíte ankylozující spondylitidou, budou vám nejprve podávány jiné léky. Pokud u vás tato léčba nevyvolá uspokojivou odpověď, pak ke zmírnění projevů tohoto onemocnění dostanete přípravek Trudexa.

Crohnova choroba

Crohnova choroba je zánětlivé onemocnění trávicího traktu. Jestliže trpíte Crohnovou chorobou, budou vám nejprve podávány jiné léky. Pokud u vás tato léčba nevyvolá uspokojivou odpověď, pak ke zmírnění projevů tohoto onemocnění dostanete přípravek Trudexa.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE PŘÍPRAVEK TRUDEXA UŽÍVAT

Neužívejte přípravek Trudexa

- Jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na adalimumab nebo na kteroukoli další složku přípravku Trudexa
- Jestliže máte těžkou infekci včetně aktivní tuberkulózy (viz „Zvláštní opatrnosti při užití přípravku Trudexa je zapotřebí“). Je důležité, abyste lékaře informoval(a), pokud se u vás vyskytují příznaky infekce, např. horečka, zranění, pocit únavy nebo problémy se zuby.
- Jestliže trpíte středně těžkým nebo těžkým srdečním selháním. Je důležité, abyste informoval(a) svého lékaře, pokud se u vás vyskytly nebo v současné době vyskytují vážné problémy se srdcem (viz „Zvláštní opatrnosti při užití přípravku Trudexa je zapotřebí“).

Zvláštní opatrnosti při užití přípravku Trudexa je zapotřebí

- Jestliže se u vás vyskytnou alergické reakce, jako je pocit tíhy na hrudi, dýchavičnost, závratě, otoky nebo vyrážka, nepodávejte si další injekci přípravku Trudexa a kontaktujte ihned svého lékaře.
- Kryt jehly stříkačky obsahuje přírodní pryž (latex). To může způsobit závažné alergické reakce u pacientů citlivých na latex. Pacientům se známou přecitlivělostí na latex je třeba doporučit, aby se nedotýkali vnitřku ochranného krytu.
- Jestliže máte nějakou infekci, včetně dlouhodobé nebo lokalizované infekce (např. bércový vřed), obraťte se před zahájením léčby přípravkem Trudexa na svého lékaře. Pokud si nejste jist(a), kontaktujte svého lékaře.
- Při léčbě přípravkem Trudexa můžete být náchylnější k infekcím včetně závažných infekcí, tuberkulózy, oportunních infekcí (infekce, které za normálních okolností nejsou pro člověka nebezpečné) a sepse, které mohou být ve vzácných případech život ohrožující. Je důležité, abyste informoval(a) lékaře, pokud se u vás vyskytnou příznaky jako je horečka, zranění, únava nebo problémy se zuby.
- Protože u pacientů léčených přípravkem Trudexa byly hlášeny případy tuberkulózy, před zahájením léčby přípravkem Trudexa vás lékař vyšetří, zda se příznaky tohoto onemocnění u vás nevyskytly. To znamená, že se vás podrobně zeptá na prodělaná onemocnění, provede rentgen hrudníku a tuberkulinový test. Provedení těchto vyšetření zaznamená do vaší informační kartičky. Pokud jste prodělal(a) tuberkulózu, anebo jste byl(a) v blízkém kontaktu s osobou s tuberkózou, je velmi důležité, abyste to řekl(a) svému lékaři. Pokud se u vás objeví

příznaky tuberkulózy (přetrvávající kašel, úbytek na váze, apatie, mírná horečka), nebo se během léčby i po léčbě objeví jiná infekce, sdělte to ihned svému lékaři.

- Informujte svého lékaře, pokud se u vás vyskytovaly opakované infekce nebo jiné stavy, které zvyšují riziko infekcí.
- Jestliže jste nositelem viru hepatitidy typu B (HBV), jestliže máte aktivní HBV infekci nebo si myslíte, že byste mohli být v nebezpečí kontaktu s infekcí HBV, sdělte to svému lékaři. Trudexa může způsobovat reaktivaci (obnovení) HBV infekce u lidí, kteří jsou nositeli viru. V některých ojedinělých případech, zvláště pokud berete jiné léky k potlačení imunitního systému, může být reaktivace viru HBV život ohrožující.
- Pokud vám má být provedena operace nebo stomatologický výkon, informujte, prosím, svého lékaře, že jste léčen(a) přípravkem Trudexa.
- Jestliže máte roztroušenou sklerózu, lékař určí, zda můžete být léčen(a) přípravkem Trudexa.
- Během léčby přípravkem Trudexa nesmíte dostat některé očkovací látky. Prosíme, domluvte se se svým lékařem o možnosti očkování ještě předtím, než budete očkovan(a).
- Pokud se u vás vyskytuje mírné srdeční selhávání a jste léčen(a) přípravkem Trudexa, musí být lékařem pečlivě sledován stav vašeho srdce. Je důležité, abyste sdělil(a) svému lékaři, že se u vás vyskytly nebo se v současné době vyskytují závažné problémy se srdcem. Pokud se u vás vyskytnou nové nebo se zhorší již stávající známky srdečního selhávání (např. dýchavičnost nebo otoky dolních končetin), musíte ihned kontaktovat svého lékaře. Váš lékař rozhodne, zda-li byste měl(a) užívat přípravek Trudexa.
- U některých pacientů nedokáže organismus vytvářet dostatek krvinek, které pomáhají v boji proti infekcím nebo při zástavě krvácení. Jestliže máte horečku, která neodeznívá, modřiny nebo snadno krvácíte, případně jste velmi bledí, ihned se spojte s lékařem. Lékař se může rozhodnout ukončit léčbu.
- U pacientů léčených přípravkem Trudexa nebo jinými blokátory TNF byly popsány vzácné případy výskytu určitých typů rakoviny. Lidé se závažnější formou revmatoidní artritidy, jejichž onemocnění trvá delší dobu, mívají vyšší průměrné riziko vzniku typu rakoviny postihující mízní systém, který se nazývá lymfom. Jestliže užíváte přípravek Trudexa, Vaše riziko může vzrůst. U pacientů léčených přípravkem Trudexa byly navíc pozorovány velmi vzácné případy kožního karcinomu nemelanomového typu.
- U pacientů se specifickým typem plicního onemocnění zvaným chronická obstruktivní choroba plicí (CHOPN), kteří byli léčeni jiným TNF blokátorem, byly hlášeny i jiné druhy rakoviny, než jsou lymfomy. Jestliže trpíte CHOPN nebo hodně kouříte, měli byste si se svým lékařem promluvit, je-li pro Vás léčba blokátorem TNF vhodná.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Přípravek Trudexa lze užívat společně s methotrexátem nebo některými chorobu modifikujícími antirevmatickými léky (sulfasalazin, hydroxychlorochin, leflunomid a injekční přípravky s obsahem solí zlata), steroidy nebo léky proti bolesti, a to i s nesteroidními antirevmatiky.

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste v nedávné době užíval(a), a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Přípravek Trudexa nesmíte užívat s léky, které obsahují léčivou látku anakinra. Máte-li nějaké dotazy, zeptejte se prosím svého lékaře.

Užívání přípravku Trudexa s jídlem a pitím

Protože je přípravek Trudexa podáván podkožně, jídlo ani pití nemohou přípravek Trudexa ovlivnit.

Těhotenství a kojení

Účinky přípravku Trudexa u těhotných žen nejsou známy, proto se přípravek Trudexa u těhotných žen nedoporučuje. Během léčby přípravkem Trudexa a po dobu nejméně 5 měsíců po jejím ukončení musíte používat vhodnou antikoncepci, abyste zabránila otěhotnění.

Není známo, zda adalimumab přestupuje do mateřského mléka.

Jste-li kojící matka, musíte přerušit kojení během léčby přípravkem Trudexa a po dobu nejméně 5 měsíců po jejím ukončení.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Trudexa nemůže ovlivnit schopnost řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje.

Důležité informace o některých složkách přípravku Trudexa

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku na dávku, je tedy v podstatě bez obsahu sodíku.

3. JAK SE TRUDEXA PŘEDPLNĚNÉ PERO UŽÍVÁ

Vždy užívejte přípravek Trudexa přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Trudexa se podává injekčně pod kůži (subkutánně). Obvyklá dávka přípravku pro dospělé pacienty s revmatoidní artritidou, psoriatickou artritidou a ankylozující spondylitidou je 40 mg adalimumabu v jedné dávce podávané jednou za dva týdny. Obvyklý postup v dávkování u Crohnovy choroby je užití dávky 80 mg v týdnu 0, následované dávkou 40 mg každý druhý týden, počínaje týdnem 2. V případě, kdy je potřeba rychlejšího nástupu odpovědi na léčbu, může Vám Váš lékař předepsat dávku 160 mg v týdnu 0 (buď jako 4 injekce v jednom dni nebo 2 injekce za den ve dvou po sobě následujících dnech), dále pak 80 mg (2 injekce) v týdnu 2 a následně 40 mg (1 injekce) každý druhý týden. V léčbě přípravkem Trudexa musíte pokračovat tak dlouho, jak vám doporučil lékař.

U revmatoidní artritidy se při léčbě přípravkem Trudexa pokračuje v podávání methotrexátu. Pokud váš lékař určí, že je pro vás methotrexát nevhodný, podává se Trudexa samostatně.

Jestliže máte revmatoidní artritidu a spolu s přípravkem Trudexa nedostáváte methotrexát, může lékař rozhodnout, že budete dostávat 40 mg adalimumabu každý týden.

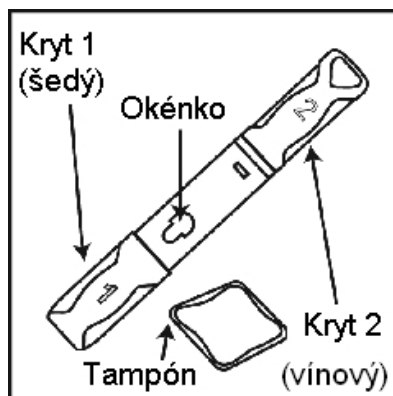
Jak si sami připravíte a podáte injekci přípravku Trudexa

V následujících pokynech je vysvětleno, jak si máte aplikovat injekci přípravku Trudexa za použití předplněného pera. Prosíme, přečtěte si pečlivě tyto pokyny a přesně je dodržujte. Váš lékař nebo zdravotní sestra vás poučí jak si sám (sama) aplikovat injekci. Nepokoušejte si sami aplikovat injekci, dokud si nebudete jist(a), že jste pochopil(a), jak připravovat a aplikovat injekci. Po řádném procvičení si můžete injekci aplikovat sám (sama) nebo to může provádět i jiná osoba, např. člen rodiny nebo přítel či přítelkyně.

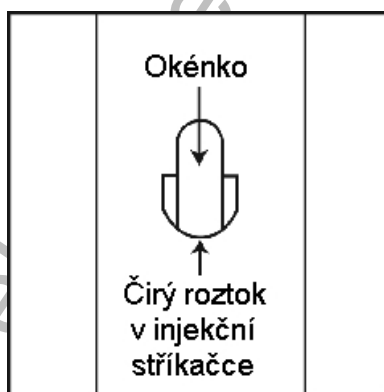
Co musím udělat předtím, než si sám(a) podám podkožní injekci přípravku Trudexa?

1. Pečlivě si umyjte ruce

2. Z chladničky vyjměte jednodávkový blistr obsahující jedno předplněné pero s přípravkem Trudexa
3. Předplněným perem netřepejte, ani jej nesmíte upustit
4. Na čistý povrch si připravte následující pomůcky
 - jedno předplněné pero s přípravkem Trudexa
 - jeden tampón s alkoholem

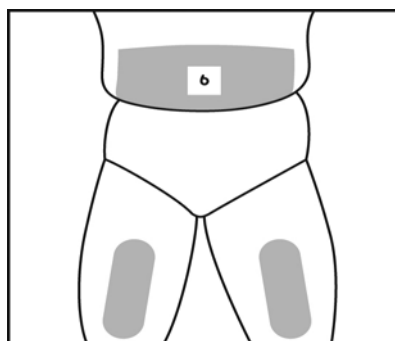


5. Zkontrolujte datum použitelnosti, které je vytištěné na štítku předplněného pera (Použitelné do:). Nepoužívejte přípravek po uplynutí měsíce a roku uvedeného na předplněném peru.
6. Předplněné pero držte tak, aby šedý kryt (označený „1“) směřoval vzhůru. Zkontrolujte vzhled roztoku přípravku Trudexa skrze okénko na bocích předplněného pera. Roztok musí být čistý a bez zabarvení. Jestliže je zakalený nebo změnil barvu, případně jsou v něm patrné vločky či částičky, nesmíte jej použít. Neužívejte předplněné pero, jestliže bylo vystaveno mrazu nebo ponecháno na přímém slunečním světle.



Kam bych si měl(a) injekci podat?

1. Vyberte si místo na stehně nebo na břicho (s výjimkou oblasti kolem pupku).



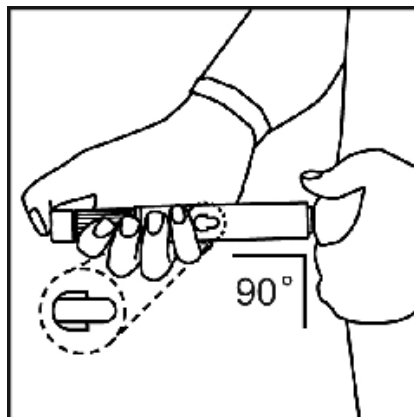
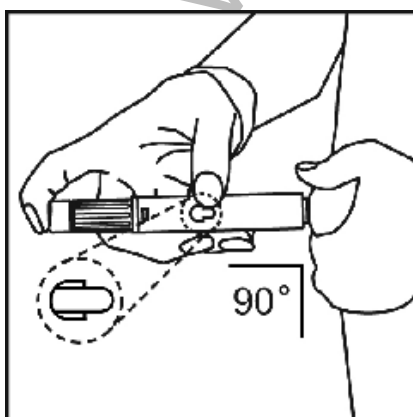
2. Pokaždé změňte místo vpichu, zamezíte tím vzniku zánětu v určitém okrsku kůže. Každá nová injekce se má aplikovat ve vzdálenosti nejméně 3 cm od místa posledního vpichu.
3. Neaplikujte si injekci do oblasti, kde je kůže zarudlá, kde jsou modřiny nebo je kůže tvrdá. To mohou být známky infekce.

Jak si injekci podám?

1. Potřete krouživými pohyby místo vpichu přiloženým tampónem s alkoholem. Nedotýkejte se znovu místa vpichu před aplikací injekce.
2. Předplněné pero držte jednou rukou tak, aby šedý kryt (1) směřoval dolů. Druhou rukou tahem v přímém směru sejměte šedý kryt (1) a odložte jej. Zkontrolujte, zda jste malý šedý ochranný kryt jehly injekční stříkačky odstranili spolu s horním krytem. Nyní můžete vidět bílé pouzdro jehly. Nesnažte se dotýkat jehly ukryté v hlavni. Pero **OPĚTOVNĚ NEUZAVÍREJTE**, protože byste mohli poškodit jehlu uvnitř.
3. Tahem v přímém směru odstraňte bezpečnostní kryt vínové barvy (označený „2“) tak, abyste odkryli vínové aktivační tlačítko na horním konci pera. Předplněné pero je nyní připraveno k použití. Nemačkejte vínové aktivační tlačítko, dokud pero neumístíte do správné polohy, protože tím dojde k vyprázdnění léku. Pero **OPĚTOVNĚ NEUZAVÍREJTE, protože by při tom část léčiva mohla vytéct**.

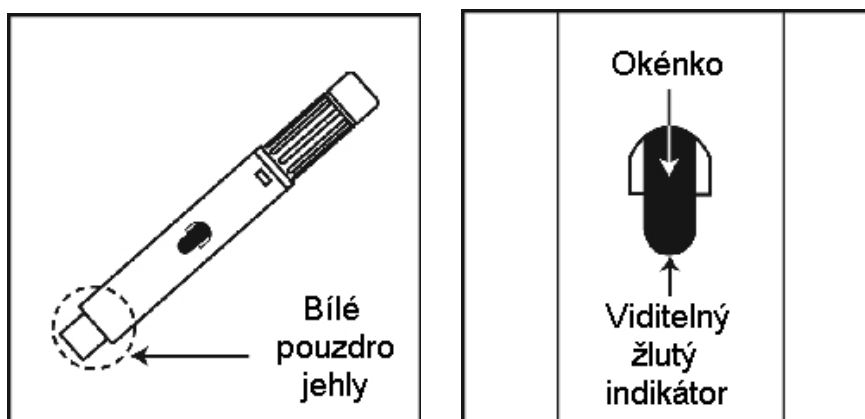
Podání injekce

1. Jednou volnou rukou jemně uchopte a pevně podržte přiměřeně velkou plochu očištěné kůže v místě, kam si chcete podat injekci a pevně držte (viz níže).
2. Přiložte bílý konec předplněného pera ke kůži pod pravým úhlem (90°) tak, abyste viděli na okénko pera.
3. Držte tělo předplněného pera a současně lehce přitiskněte dolů opačný konec pera opatřený jehlou (pero držte na jednom místě, aniž byste jím hýbali).
4. Ukazováčkem, případně palcem stiskněte vínové aktivační tlačítko na horním konci pera v momentě, kdy jste připraveni si injekci vpíchnout (viz níže). Poté uslyšíte cvaknutí, přičemž se uvolní jehla a také ucítíte mírné bodnutí, jak jehla prochází kůží.
5. Ponechte předplněné pero přitisknuté ke kůži a stálým tlakem jej přidržujte na místě ještě přibližně **po dobu 10 sekund, aby bylo zaručeno podání celého obsahu injekce**. V průběhu aplikace injekce předplněné pero neodkládejte.



6. V průběhu aplikace injekce uvidíte, jak se v okénkách pera posunuje žlutý indikátor. Injekce je ukončena, jakmile se žlutý indikátor přestane posouvat.

7. Předplněné pero nadzvedněte kolmo vzhůru směrem od místa vpichu injekce. Bílé pouzdro jehly se tím posune dolů přes jehlu a nad špičkou jehly se uzavře. Nesnažte se dotknout jehly. Bílé pouzdro jehly je na peru umístěno pro Vaši ochranu, abyste o jehlu nemohli zavadit.



8. Může se Vám stát, že se v místě vpichu objeví kapka krve. Na místo vpichu můžete přitisknout vatový tampónek nebo kousek gázy a podržet zhruba 10 vteřin. Netřete místo vpichu. Pokud chcete, můžete místo vpichu zalepit náplastí.

Odstranění pomůcek

- Nevracejte žádný z krytů zpět na předplněné pero.
- Po aplikaci přípravku Trudexa vyhodte ihned použité předplněné pero do speciální nádoby podle návodu lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.
- Tuto nádobu uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.
- Nikdy nevyhazujte použité předplněné pero do odpadkového koše do Vašeho běžného komunálního odpadu.
- Každé předplněné pero používejte pouze pro jedno injekční podání.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Trudexa, než jste měl(a)

Pokud jste si náhodně aplikoval(a) přípravek Trudexa častěji než vám bylo předepsáno, kontaktujte svého lékaře a oznamte mu, že jste užil(a) větší množství léku. Vždy si s sebou vezměte vnější obal nebo předplněné pero, a to i když je prázdné.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Trudexa

Pokud si zapomenete aplikovat injekci, měl(a) byste si ji podat ihned, jak si vzpomenete. Poté si aplikujte další dávku podle plánovaného schématu ten den, jako kdybyste si nezapomněl(a) aplikovat předchozí dávku.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i Trudexa nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Většina nežádoucích účinků je mírné nebo střední závažnosti. Některé však mohou být závažné a vyžadují léčbu. Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout i do 5 měsíců po poslední dávce léku.

Ihned oznamte svému lékaři, pokud se u vás vyskytnou tyto příhody:

- silná vyrážka, kopřivka nebo jiné známky alergické reakce
- oteklý obličej, ruce, nohy
- obtíže s dechem či polykáním
- zadýchávání, které se zhorší v poloze vleže nebo otoky nohou
- příznaky a projevy podezřelé z krevních poruch, jako je přetrvávající horečka, tvorba modřin, krvácení, bledost

Oznamte svému lékaři co nejdříve, pokud se u vás vyskytnou následující příhody:

- známky infekce, jako je horečka, malátnost, zranění, problémy se zuby, pálení při močení
- pocit slabosti nebo únavy
- kašel
- brnění
- snížená citlivost
- dvojité vidění
- slabost horních nebo dolních končetin

Příznaky popsané výše mohou být známkami níže uvedeného seznamu nežádoucích účinků, které byly popsány při užívání přípravku Trudexa:

Velmi časté ($\geq 1/10$ pacientů):

reakce v místě injekčního vpichu (včetně bolesti, otoku, zarudnutí nebo svědění).

Časté ($\geq 1/100$ a $\leq 1/10$ pacientů):

záněty dolních cest dýchacích (jako zánět průdušek, zápal plic);
 infekce horních cest dýchacích (včetně nasyndnutí, rýmy, infekce vedlejších nosních dutin);
 záněty močových cest, nachlazení,
 puchýře, pásový opar;

závratě (včetně točení hlavy), bolesti hlavy;
 záněty oka;

kašel, bolesti v krku;
 pocit na zvracení, průjem, bolesti břicha, vředy v ústech;
 zvýšení jaterních enzymů; vyrážka, svědění, úbytek vlasů;
 únava;
 horečka;

Méně časté ($\geq 1/1000$ a $\leq 1/100$ pacientů):

závažné infekce (jako sepse - otrava krve), záněty kloubů, plísňové infekce;
 bradavice na kůži;
 chudokrevnost, snížení počtu bílých krvinek;
 alergické reakce;
 zvýšené hodnoty tuků v krvi, poruchy chuti k jídlu;
 úzkostné stavy, deprese, pocit ospalosti a obtížné usínání;
 nervové poruchy (jako roztroušená skleróza a zánět očního nervu), poruchy chuti;
 poruchy zraku,;

nepříjemné pocity v uchu;
 pocity bušení srdce, vysoký krevní tlak;
 astma, povrchní dýchání;
 břišní příznaky (jako je zvracení, špatné trávení, zácpa), krvácení z konečníku;
 změny na kůži (jako lupénka, ekzém nebo infekce), svědivá vyrážka, zpomalené hojení ran;
 svalová slabost;
 poruchy močení (jako krev v moči, častější močení);
 silnější menstruační krvácení;

příznaky podobné chřipce, bolesti na hrudi, otoky nohou;

Vzácné (< 1/1000)
glaukom (zelený zákal)
rakovina kůže
poruchy štítné žlázy
bílkovina v moči

Jiné nežádoucí účinky, které byly pozorovány u pacientů léčených přípravkem Trudexa: tuberkulóza a jiné oportunní infekce (infekce, které se objevují je-li snížena odolnost vůči nemocem); onemocnění plic.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK PŘÍPRAVEK TRUDEXA UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Přípravek Trudexa v předplněném peru nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce/blistru/krabičce za Použitelné do:. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2°C - 8°C). Uchovávejte předplněné pero v krabičce. Chraňte před mrazem.

6. DALŠÍ INFORMACE

Trudexa 40 mg injekční roztok v předplněném peru je dodáván jako sterilní roztok 40 mg adalimumabu rozpuštěného v 0,8 ml roztoku.

Co Trudexa obsahuje

Léčivou látkou je adalimumab.

Pomocné látky jsou mannitol, monohydrát kyseliny citronové, dihydrát citronanu sodného, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, polysorbát 80, hydroxid sodný a voda na injekci.

Jak přípravek Trudexa injekční roztok v předplněném peru vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Trudexa injekční roztok v předplněném peru je injekční pero šedé a vínové barvy pro jednorázové použití, které obsahuje skleněnou injekční stříkačku naplněnou přípravkem Trudexa. Pero má dva kryty – jeden z nich je šedé barvy a je označen „1“ a druhý kryt je vínové barvy a je označen „2“. Na každém boku pera je okénko, kterým lze vidět roztok přípravku Trudexa uvnitř injekční stříkačky.

Přípravek Trudexa injekční roztok v předplněném peru je k dostání v baleních po 1, 2, 4 a 6 předplněných perech. Ke každému předplněnému peru je přibalen 1 tampón s alkoholem. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. Přípravek Trudexa je také k dostání jako injekční lahvička nebo předplněná injekční stříkačka.

Držitel rozhodnutí o registraci

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Velká Británie

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

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 87h
LV - 1004 Riia
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

Lifepharma (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

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
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

Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Latvia
Tel: + 371 7605580

Tato příbalová informace byla naposledy schválena {MM/RRRR}.

Přípavek již není registrován