

**ANHANG I**

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Trudexa 40 mg Injektionslösung

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Einzeldosis-Durchstechflasche à 0,8 ml enthält 40 mg Adalimumab.

Adalimumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper, der in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters exprimiert wird.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

#### Rheumatoide Arthritis

Trudexa ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur

- Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika einschließlich Methotrexat angesprochen haben.
- Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind.

Trudexa kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat, oder wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden.

Trudexa verhindert in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

#### Psoriasis-Arthritis

Trudexa ist indiziert zur Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine vorherige Basistherapie angesprochen haben.

#### Ankylosierende Spondylitis

Trudexa ist indiziert zur Behandlung der schweren aktiven ankylosierenden Spondylitis bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben.

#### Morbus Crohn

Trudexa ist indiziert zur Behandlung eines schwergradigen, aktiven Morbus Crohn bei Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Glukokortikoid und/oder einem

Immunsuppressivum nicht ausreichend angesprochen haben und/oder die eine Unverträglichkeit gegen eine solche Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

Während der Induktionsbehandlung sollte Trudexa in Kombination mit Glukokortikoiden verabreicht werden. Im Falle einer Unverträglichkeit gegen Glukokortikoide oder wenn eine weitere Behandlung mit Glukokortikoiden nicht sinnvoll ist, kann Trudexa auch als Monotherapie verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

## 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit Trudexa sollte von einem Facharzt mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der Psoriasis-Arthritis, der ankylosierenden Spondylitis oder des Morbus Crohn eingeleitet und überwacht werden. Patienten, die mit Trudexa behandelt werden, sollte der spezielle Patientenpass ausgehändigt werden.

Nach einer entsprechenden Einweisung in die Injektionstechnik können Patienten Trudexa selbst injizieren, falls ihr Arzt dies für angemessen hält und medizinische Nachuntersuchungen nach Bedarf erfolgen.

Während der Behandlung mit Trudexa sollten andere Begleittherapien (z. B. Glukokortikoide und/oder Immunmodulatoren) optimiert werden.

### Erwachsene

#### Rheumatoide Arthritis

Bei erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis beträgt die empfohlene Dosis von Trudexa 40 mg Adalimumab, die jede zweite Woche als Einzeldosis subkutan injiziert wird. Die Anwendung von Methotrexat sollte während der Behandlung mit Trudexa fortgesetzt werden.

Die Gabe von Glukokortikoiden, Salizylaten, nicht-steroidalen Antiphlogistika oder Analgetika kann während der Behandlung mit Trudexa fortgesetzt werden. Bezuglich der Kombination mit anderen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika als Methotrexat siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

Einige der Patienten, die ausschließlich mit Trudexa behandelt werden und nur unzureichend auf die Therapie ansprechen, könnten von einer Dosiserhöhung auf 40 mg wöchentlich profitieren.

#### Psoriasis-Arthritis und ankylosierende Spondylitis

Bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis und ankylosierender Spondylitis beträgt die empfohlene Dosis von Trudexa 40 mg Adalimumab, die jede zweite Woche als Einzeldosis subkutan injiziert wird.

Für alle oben erwähnten Indikationen weisen die verfügbaren Daten darauf hin, dass ein klinisches Ansprechen üblicherweise innerhalb von 12 Behandlungswochen erreicht wird. Die Fortsetzung der Therapie sollte bei einem Patienten, der innerhalb dieser Zeitspanne nicht anspricht, nochmals sorgfältig überdacht werden.

#### Morbus Crohn

Die empfohlene Induktionsdosis für Trudexa beträgt bei Erwachsenen mit schwergradigem Morbus Crohn 80 mg in Woche 0, gefolgt von 40 mg in Woche 2. Ist ein schnelleres Ansprechen auf die Therapie erforderlich, kann die Dosis auf 160 mg in Woche 0 (Dosis kann als vier Injektionen innerhalb eines Tages oder als zwei Injektionen pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht werden) und 80 mg in Woche 2 erhöht werden, allerdings sollte beachtet werden, dass dies das Risiko für unerwünschte Ereignisse während der Therapieeinleitung erhöht.

Nach der Induktionsbehandlung beträgt die empfohlene Dosis 40 mg als subkutane Injektion jede zweite Woche. Wenn Trudexa abgesetzt wurde, kann es erneut verabreicht werden, wenn die Zeichen

und Symptome der Erkrankung wieder auftreten. Zu einer erneuten Verabreichung nach mehr als 8 Wochen seit der letzten Dosis liegen nur wenige Erfahrungen vor.

Während der Erhaltungstherapie können Glukokortikoide gemäß den klinischen Empfehlungen ausgeschlichen werden.

Patienten, bei denen ein Wirkverlust auftritt, können von einer Erhöhung der Dosis auf 40 mg Trudexa pro Woche profitieren.

Einige Patienten, die bis Woche 4 noch nicht auf die Therapie angesprochen haben, können von einer Weiterführung der Erhaltungstherapie bis Woche 12 profitieren. Eine weitere Behandlung von Patienten, die in diesem Zeitraum nicht auf die Therapie angesprochen haben, sollte sorgfältig abgewogen werden.

#### Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

#### Kinder und Jugendliche

Zur Anwendung an Kindern liegen keine Erfahrungen vor.

#### Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen

Trudexa wurde in dieser Patientengruppe nicht untersucht. Eine Dosisempfehlung kann nicht gegeben werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Aktive Tuberkulose oder andere schwere Infektionen wie Sepsis und opportunistische Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).

Mäßige bis schwere Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III/IV) (siehe Abschnitt 4.4).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung**

#### Infektionen

Patienten müssen im Hinblick auf Infektionen einschließlich Tuberkulose vor, während und nach Behandlung mit Trudexa engmaschig überwacht werden. Da die Elimination von Adalimumab bis zu 5 Monate dauern kann, sollte die Überwachung über diesen Zeitraum fortgesetzt werden.

Eine Behandlung mit Trudexa sollte bei Patienten mit aktiven Infektionen einschließlich chronischen oder lokalisierten Infektionen erst eingeleitet werden, wenn die Infektionen unter Kontrolle sind.

Patienten, bei denen sich unter Behandlung mit Trudexa eine neue Infektion entwickelt, sollten engmaschig beobachtet werden. Tritt bei einem Patienten eine schwere Infektion neu auf, sollte Trudexa so lange abgesetzt werden, bis die Infektionen unter Kontrolle sind. Bei Patienten mit anamnestisch bekannten rezidivierenden Infektionen sowie mit Grunderkrankungen und Begleitmedikationen, die das Entstehen von Infektionen begünstigen, darunter auch die medikamentöse Behandlung mit Immunsuppressiva, sollte die Anwendung von Trudexa durch den behandelnden Arzt mit Vorsicht abgewogen werden.

Schwere Infektionen, Sepsis, Tuberkulose und andere opportunistische Infektionen, auch solche mit tödlichem Ausgang, sind im Zusammenhang mit Trudexa beschrieben worden.

### Schwere Infektionen:

Ein erhöhtes Risiko für schwere Infektionen wurde bei Patienten, die Trudexa in klinischen Studien erhielten, beobachtet. Berichte nach Markteinführung stützen diese Beobachtung. Von besonderer Bedeutung sind Infektionen wie Pneumonie, Pyelonephritis, septische Arthritis und Septikämie.

### Tuberkulose:

Es gab Berichte von Tuberkulose bei Patienten, die Trudexa erhielten. Es sei darauf hingewiesen, dass in der Mehrheit solcher Berichte die Tuberkulose extrapulmonär war, d. h. disseminierte.

Vor Beginn der Behandlung mit Trudexa müssen alle Patienten sowohl auf aktive als auch auf inaktive (latente) Tuberkuloseinfektionen untersucht werden. Zu dieser Untersuchung sollte eine eingehende medizinische Anamnese gehören. Diese sollte eine persönliche Tuberkulosevorerkrankung, mögliche frühere Kontakte zu Patienten mit aktiver Tuberkulose und eine frühere bzw. derzeitige Behandlung mit Immunsuppressiva abklären. Geeignete Screeningtests (d. h. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thoraxaufnahme) sollten bei allen Patienten durchgeführt werden (nationale Empfehlungen sollten befolgt werden). Es wird empfohlen, die Durchführung dieser Tests auf dem Patientenpass zu dokumentieren. Verschreibende Ärzte werden an das Risiko der falsch-negativen Ergebnisse des Tuberkulin-Hauttests, insbesondere bei schwer erkrankten oder immunsupprimierten Patienten, erinnert.

Wird eine aktive Tuberkulose diagnostiziert, darf die Behandlung mit Trudexa nicht eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Wird eine latente Tuberkulose diagnostiziert, muss vor der ersten Gabe von Trudexa eine geeignete Tuberkulose-Prophylaxe entsprechend den nationalen Empfehlungen durchgeführt werden. In diesem Fall sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Trudexa-Therapie sehr sorgfältig abgewogen werden.

Die Patienten sind anzuweisen, ärztlichen Rat einzuholen, falls es während oder nach der Behandlung mit Trudexa zu klinischen Symptomen (z. B. anhaltendem Husten, Kräfteschwund/Gewichtsverlust, leicht erhöhter Körpertemperatur) kommt, die auf eine Tuberkuloseinfektion hinweisen.

### Andere opportunistische Infektionen:

Unter einer Therapie mit Trudexa wurde von schweren und schwerwiegenden opportunistischen Infektionen berichtet, zum Beispiel *Pneumocystis carinii*-Pneumonie, disseminierte Histoplasmose, Listeriose und Aspergillose.

Zeigt ein Patient, der Trudexa erhält, anhaltende/atypische Anzeichen oder Symptome von Infektionen oder eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes, müssen gängige opportunistische Erkrankungen in Erwägung gezogen werden.

### Hepatitis B Reaktivierung

Die Reaktivierung einer Hepatitis B trat bei Patienten auf, die einen TNF-Antagonisten, einschließlich Trudexa, erhielten und chronische Träger dieses Virus sind. Einige Fälle nahmen einen tödlichen Ausgang. Patienten mit einem Risiko für eine HBV-Infektion müssen vor Beginn der Therapie mit Trudexa auf Anzeichen einer früheren HBV-Infektion untersucht werden. Träger von HBV, die eine Behandlung mit Trudexa benötigen, müssen engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion sowohl während der gesamten Therapie als auch mehrere Monate nach Beendigung der Therapie überwacht werden. Es gibt keine ausreichenden Daten zur Vorbeugung einer HBV-Reaktivierung durch eine antivirale Therapie bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten behandelt werden und Träger von HBV sind. Patienten, bei denen eine HBV-Reaktivierung auftritt, müssen

Trudexa absetzen, und eine effektive antivirale Therapie mit geeigneter unterstützender Behandlung muss eingeleitet werden.

### Neurologische Ereignisse

TNF-Antagonisten einschließlich Trudexa wurden in seltenen Fällen mit dem neuen Auftreten oder der Verstärkung der klinischen Symptomatik und/oder dem radiologischen Nachweis von demyelinisierenden Erkrankungen in Verbindung gebracht. Die Verordnung von Trudexa sollte bei Patienten mit vorbestehenden oder beginnenden demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS vom verschreibenden Arzt sorgfältig abgewogen werden.

### Allergische Reaktionen

In klinischen Studien wurden bei subkutaner Verabreichung von Trudexa keine schwerwiegenden allergischen unerwünschten Reaktionen beobachtet. Nicht schwerwiegende allergische Reaktionen im Zusammenhang mit Trudexa wurden in klinischen Studien gelegentlich beobachtet. Seit der Markteinführung wurde nach Verabreichung von Trudexa in sehr seltenen Fällen das Auftreten von schwerwiegenden allergischen Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen berichtet. Falls eine anaphylaktische Reaktion oder andere schwerwiegende allergische Reaktionen auftreten, sollte Trudexa sofort abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Die Nadel-Schutzkappe der Spritze enthält Naturgummi (Latex). Bei Patienten, die gegenüber Latex empfindlich sind, kann dieses zu schweren allergischen Reaktionen führen.

### Immunsuppression

In einer Studie mit 64 Patienten mit rheumatoider Arthritis, die mit Trudexa behandelt wurden, ergab sich kein Beleg für eine Abschwächung der Überempfindlichkeitsreaktion vom verzögerten Typ, für eine Abnahme der Immunglobulinkonzentration oder für Veränderungen der Zahl von Effektor-T- und B-Zellen, NK-Zellen, Monozyten/Makrophagen und neutrophilen Granulozyten.

### Maligne und lymphoproliferative Erkrankungen

Innerhalb kontrollierter Phasen von klinischen Studien wurden bei Patienten unter TNF-Antagonisten im Vergleich zu Kontrollpatienten mehr Fälle von malignen Erkrankungen, einschließlich Lymphome beobachtet. Allerdings war das Auftreten selten. Darüber hinaus wird die Risikoeinschätzung dadurch erschwert, dass bei Patienten mit langjährig bestehender rheumatoider Arthritis und hoch aktiver, entzündlicher Erkrankung ein erhöhtes Grundrisiko für Lymphome besteht. Nach dem derzeitigen Kenntnisstand kann ein mögliches Risiko für die Entwicklung von Lymphomen oder anderen malignen Erkrankungen bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten behandelt werden, nicht ausgeschlossen werden.

Es wurden keine Studien durchgeführt, in die Patienten mit einer malignen Erkrankung in der Vorgeschichte eingeschlossen wurden oder in denen die Behandlung bei Patienten fortgesetzt wurde, die eine maligne Erkrankung entwickelten, während sie Trudexa erhielten. Daher sollte zusätzliche Vorsicht bei der Behandlung dieser Patienten mit Trudexa angewandt werden (siehe Abschnitt 4.8).

In einer exploratorischen klinischen Studie zur Evaluierung der Anwendung von einem anderen TNF-Antagonisten, Infliximab, bei Patienten mit mäßiger bis schwerer chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) wurden bei mit Infliximab behandelten Patienten im Vergleich zu Kontrollpatienten mehr maligne Erkrankungen, meistens der Lunge oder des Kopfes und Halses, berichtet. Alle Patienten waren in der Vorgeschichte starke Raucher. Daher müssen TNF-Antagonisten bei COPD-Patienten mit Vorsicht angewendet werden, ebenso bei Patienten mit erhöhtem Risiko für maligne Erkrankungen als Folge starken Rauchens.

### Hämatologische Reaktionen

Im Zusammenhang mit TNF-blockierenden Substanzen wurde in seltenen Fällen über das Auftreten von Panzytopenie einschließlich aplastischer Anämie berichtet. Unerwünschte Ereignisse des blutbildenden Systems einschließlich medizinisch signifikanter Zytopenie (z. B. Thrombozytopenie, Leukopenie) wurden unter Trudexa vereinzelt berichtet. Alle Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass sie sofort einen Arzt aufsuchen sollten, wenn sie unter der Trudexa-Therapie Anzeichen und Symptome entwickeln, die auf eine Blutdyskrasie hindeuten (z. B. anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blutung, Blässe). Bei Patienten mit bestätigten signifikanten hämatologischen Abnormalitäten sollte eine Unterbrechung der Trudexa-Therapie in Betracht gezogen werden.

### Impfungen

Vergleichbare Antikörper-Antworten auf einen Standard 23-valenten Pneumokokkenimpfstoff und einen trivalenten Influenzaimpfstoff wurden in einer Studie bei 226 Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis, die mit Adalimumab oder Placebo behandelt wurden, beobachtet. Es liegen keine Daten vor über eine sekundäre Infektionsübertragung durch Lebendvakzine bei Patienten, die Trudexa erhielten. Patienten können gleichzeitig zur Trudexa-Therapie Impfungen erhalten, mit Ausnahme von Lebendimpfstoffen.

### Dekompensierte Herzinsuffizienz

In einer klinischen Studie mit einem anderen TNF-Antagonisten wurde eine Verschlechterung einer dekompensierten Herzinsuffizienz sowie eine Erhöhung der damit einhergehenden Mortalität beobachtet. Bei mit Trudexa behandelten Patienten wurden ebenfalls Fälle einer Verschlechterung einer dekompensierten Herzinsuffizienz berichtet. Trudexa sollte bei Patienten mit leichter Herzinsuffizienz (NYHA Klasse I/II) mit Vorsicht eingesetzt werden. Trudexa darf nicht bei mäßiger bis schwerer Herzinsuffizienz angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Die Behandlung mit Trudexa muss bei Patienten, die neue oder sich verschlechternde Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz entwickeln, abgesetzt werden.

### Autoimmunprozesse

Die Behandlung mit Trudexa kann zur Bildung von Autoantikörpern führen. Der Einfluss einer Langzeitbehandlung mit Trudexa auf die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen ist nicht bekannt. Entwickelt ein Patient nach der Behandlung mit Trudexa Symptome, die auf ein Lupus-ähnliches Syndrom hindeuten und wird positiv auf Antikörper gegen doppelsträngige DNA getestet, darf die Behandlung mit Trudexa nicht weitergeführt werden (siehe Abschnitt 4.8).

### Gleichzeitige Anwendung von TNF-Antagonisten und Anakinra

In klinischen Studien wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Anakinra und einem anderen TNF-Antagonisten, Etanercept, schwere Infektionen beobachtet, während die Kombinationstherapie im Vergleich zur Etanercept-Monotherapie keinen zusätzlichen klinischen Nutzen aufwies. Aufgrund der Art der unerwünschten Ereignisse, die unter der Kombinationstherapie mit Etanercept und Anakinra beobachtet wurden, könnten ähnliche Toxizitäten auch aus der Kombination von Anakinra und anderen TNF-Antagonisten resultieren. Daher wird die Kombination von Adalimumab und Anakinra nicht empfohlen.

### Operationen

Es liegen begrenzte Erfahrungen hinsichtlich der Verträglichkeit von Trudexa im Rahmen von operativen Eingriffen vor. Bei der Planung von operativen Eingriffen sollte die lange Halbwertszeit von Adalimumab berücksichtigt werden. Patienten, die während der Therapie mit Trudexa operiert werden, sollten im Hinblick auf Infektionen engmaschig überwacht und geeignete Maßnahmen ergriffen werden. Es liegen begrenzte Erfahrungen hinsichtlich der Verträglichkeit von Trudexa im Rahmen von Gelenkersatzoperationen vor.

## Dünndarmstenose

Ein unzureichendes Ansprechen auf die Behandlung bei Morbus Crohn kann ein Hinweis für eine fibrotische Stenose sein, die gegebenenfalls chirurgisch behandelt werden sollte. Nach den verfügbaren Daten scheint Trudexa eine Stenose weder zu verschlimmern noch zu verursachen.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Trudexa wurde bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis sowohl als Monotherapie, als auch in der Kombination mit Methotrexat untersucht. Die Bildung von Antikörpern war bei gleichzeitiger Anwendung von Trudexa und Methotrexat niedriger als unter Monotherapie. Die Anwendung von Trudexa ohne Methotrexat führte zu einer gesteigerten Bildung von Antikörpern, einer erhöhten Clearance und einer verminderten Wirksamkeit von Adalimumab (siehe Abschnitt 5.1).

## **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Trudexa bei schwangeren Frauen vor.

Eine Studie zur Entwicklungstoxizität an Affen ergab keine Hinweise auf eine maternale Toxizität, Embryotoxizität oder Teratogenität. Präklinische Daten zur postnatalen Toxizität von Adalimumab sowie seinen Auswirkungen auf die Fertilität liegen nicht vor (siehe Abschnitt 5.3).

Bei Anwendung von Adalimumab während der Schwangerschaft könnten wegen der TNF- $\alpha$ -Hemmung die normalen Immunantworten des Neugeborenen beeinflusst werden. Die Gabe von Adalimumab während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen. Frauen im gebärfähigen Alter wird nachdrücklich empfohlen, zur Vermeidung einer Schwangerschaft geeignete Empfängnisverhütungsmethoden anzuwenden und diese mindestens fünf Monate nach der letzten Gabe von Trudexa fortzuführen.

## Anwendung in der Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Adalimumab in die Muttermilch übergeht oder nach Aufnahme mit der Nahrung systemisch resorbiert wird.

Da humane Immunglobuline in die Muttermilch übergehen, dürfen Frauen nach der letzten Gabe von Trudexa mindestens fünf Monate lang nicht stillen.

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Untersuchungen zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Klinische Studien

Trudexa wurde bei 5.293 Patienten in kontrollierten und offenen Studien über einen Zeitraum von bis zu 60 Monaten untersucht. Diese Studien umfassten Patienten mit kurz und langjährig bestehender rheumatoider Arthritis sowie Patienten mit Psoriasis-Arthritis, ankylosierender Spondylitis und Morbus Crohn. Die Daten in Tabelle 1 basieren auf kontrollierten Studien (I – IX, CLASSIC I, GAIN und CHARM) (beschrieben in Abschnitt 5.1) und umfassen 3.271 mit Trudexa behandelte Patienten und 1.809 Patienten, die während der kontrollierten Studienphase Placebo oder eine aktive Vergleichssubstanz erhielten.

Der Anteil der Patienten, die die Behandlung während der doppelblinden, kontrollierten Phase der Studien I – IX, CLASSIC I, GAIN und CHARM aufgrund unerwünschter Ereignisse abbrachen, betrug 5,7 % in der Trudexa-Gruppe und 5,3 % in der Kontroll-Gruppe.

Unerwünschte Ereignisse (sowohl klinische als auch Laborwerte) der Studien I – IX, CLASSIC I, GAIN und CHARM mit zumindest möglichem Kausalzusammenhang mit Adalimumab sind in der Tabelle 1 nach Organsystem und Häufigkeit (sehr häufig  $\geq 1/10$ ; häufig  $\geq 1/100 < 1/10$ ; gelegentlich  $\geq 1/1000 < 1/100$  und selten  $< 1/1000$ ) aufgelistet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

**Tabelle 1**  
**Unerwünschte Wirkungen in klinischen Studien**

Organsystem	Häufigkeit	Unerwünschtes Ereignis
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig Gelegentlich Selten	Infektionen des unteren Respirationstraktes (einschließlich Pneumonie, Bronchitis), Virusinfektionen (einschließlich Influenza, Herpesinfektionen), Candidiasis, bakterielle Infektionen (einschließlich Harnwegsinfektionen), Infektionen der oberen Atemwege  Sepsis, opportunistische Infektionen (einschließlich Tuberkulose, Histoplasmose), Abszess, Gelenkinfektion, Wundinfektion, Hautinfektion (einschließlich Weichteilinfektion und Impetigo), oberflächliche Pilzinfektionen (einschließlich Haut, Nagel, Fuß)  Nekrotisierende Faciitis, virale Meningitis, Divertikulitis
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	Gelegentlich Selten	Hautpapillom  Lymphom, solide Organumoren (einschließlich Brust, Eierstock, Hoden), Plattenepithelkarzinome der Haut
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig Gelegentlich Selten	Lymphopenie  Neutropenie (einschließlich Agranulozytose), Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Lymphadenopathie, Leukozytose  Panzytopenie, idiopathische thrombozytopenische Purpura
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich Selten	Systemischer Lupus erythematoses, Angioödem, Arzneimittel-Überempfindlichkeit, saisonale Allergie  Serumkrankheit
Endokrine Erkrankungen	Selten	Schildrüsenfunktionsstörung (einschließlich Struma)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gelegentlich Selten	Hypokalämie, erhöhte Blutfette, Appetitstörungen (einschließlich Anorexie), Hyperurikämie  Hyperkalzämie
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Stimmungsschwankungen, Ängstlichkeit

		(einschließlich Nervosität und Agitation)
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Benommenheit (einschließlich Schwindel), Kopfschmerzen, neurologische Empfindungsstörungen (einschließlich Parästhesien)
	Gelegentlich	Synkope, Migräne, Tremor, Schlafstörungen
	Selten	Multiple Sklerose
Augenerkrankungen	Häufig	Infektion, Reizung oder Entzündung des Auges
	Gelegentlich	Störungen des Sehvermögens, Empfindungsstörungen der Augen
	Selten	Panophthalmie, Iritis, Glaukom
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths	Gelegentlich	Tinnitus, Ohrbeschwerden (einschließlich Schmerz und Schwellung)
	Selten	Hörverlust
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Arrhythmie, Tachykardie, Herzklopfen
	Selten	Herzstillstand, Koronarinsuffizienz, Angina Pectoris, Perikarderguss
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Blutdruckerhöhung, Flush, Hämatome
	Selten	Gefäßverschluss, Aortenstenose, Thrombophlebitis, Aortenaneurysma
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums	Häufig	Husten, nasopharyngealer Schmerz
	Gelegentlich	Asthma, Dyspnoe, Dysphonie, nasale Verstopfung
	Selten	Lungenödem, pharyngeales Ödem, Pleuraerguss, Pleuritis
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Häufig	Diarrhoe, Abdominalschmerzen, Stomatitis und Mundulzeration, Übelkeit
	Gelegentlich	Rektale Blutung, Gastritis, Erbrechen, Dyspepsie, abdominale Blähungen, Verstopfung
	Selten	Intestinale Stenose, Kolitis, Enteritis, Oesophagitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Erhöhung der Leberenzyme
	Selten	Lebernekrose, Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig Gelegentlich Selten	Hautausschlag, Dermatitis, Ekzem, Pruritus, Haarausfall Urtikaria, Psoriasis, Ekchymose und vermehrt Blutergüsse, Purpura Erythema multiforme, Pannikulitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig Selten	Muskuloskelettale Schmerzen Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich Selten	Hämaturie, eingeschränkte Nierenfunktion, Blasen- und Harnröhrenbeschwerden Proteinurie, Nierenschmerzen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Störungen des Menstruationszyklus und Blutungsstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig Häufig Gelegentlich	Reaktion an der Injektionsstelle (einschließlich Schmerz, Schwellung, Rötung oder Pruritus) Fieber, Müdigkeit/Abgeschlagenheit (einschließlich Asthenie und Unwohlsein) Brustschmerzen, Ödeme, Grippe-ähnliche Symptome
Untersuchungen	Gelegentlich	Erhöhung der Kreatinphosphokinase im Blut, Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit, Nachweis von Autoantikörpern
Verletzung und Vergiftung	Gelegentlich	Verschentliche Verletzung, beeinträchtigte Wundheilung

#### Reaktionen an der Injektionsstelle

In den zwölf kontrollierten Studien entwickelten 16 % der mit Trudexa behandelten Patienten Reaktionen an der Injektionsstelle (Erytheme und/oder Jucken, Hämorragien, Schmerz oder Schwellung) im Vergleich zu 10 % der Patienten unter Placebo oder aktiver Vergleichssubstanz. Die Reaktionen an der Injektionsstelle machten im Allgemeinen kein Absetzen des Arzneimittels erforderlich.

#### Infektionen

In den zwölf kontrollierten Studien betrug die Infektionsrate bei den mit Trudexa behandelten Patienten 1,49 pro Patientenjahr und bei den Patienten unter Placebo und aktiver Kontrolle 1,42 pro Patientenjahr. Die Infektionen beinhalteten primär Infektionen der oberen Atemwege, Bronchitis und Harnwegsinfektionen. Die meisten Patienten setzten die Behandlung mit Trudexa nach Abheilen der Infektion fort.

Die Inzidenz schwerer Infektionen lag in der Trudexa-Gruppe bei 0,03 pro Patientenjahr und in der Placebo- und aktiven Kontroll-Gruppe bei 0,03 pro Patientenjahr.

In kontrollierten und offenen Studien mit Trudexa wurden schwerwiegende Infektionen (darunter in seltenen Fällen tödlich verlaufende Infektionen), einschließlich Fällen von Tuberkulose (darunter miliare und extrapulmonale Lokalisationen) und invasive opportunistische Infektionen (z. B. disseminierte Histoplasmose, Pneumocystis carinii-Pneumonie, Aspergillose und Listeriose) berichtet. Die meisten Fälle von Tuberkulose traten innerhalb der ersten 8 Monate nach Beginn der Therapie auf und können die Reaktivierung einer latent bestehenden Erkrankung darstellen.

### Maligne und lymphoproliferative Erkrankungen

Während der kontrollierten Phasen der zehn klinischen Studien mit Trudexa, die mindestens zwölf Wochen durchgeführt wurden (I – IX und CHARM) bei Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis, ankylosierender Spondylitis oder Morbus Crohn wurden maligne Erkrankungen, die keine Lymphome oder nicht-melanomartige Hauttumore waren, beobachtet. Die Rate (95 % Konfidenzintervall) betrug 5,7 (3,3; 10,1) pro 1000 Patientenjahre bei 2.887 mit Trudexa behandelten Patienten gegenüber einer Rate von 4,1 (1,5; 10,9) pro 1000 Patientenjahre bei 1.570 Kontrollpatienten (die mediane Behandlungsdauer betrug 5,7 Monate bei Patienten, die mit Trudexa und 5,5 Monate bei Patienten, die mit einer Vergleichssubstanz behandelt wurden). Die Rate (95 % Konfidenzintervall) von nicht-melanomartigen Hauttumoren betrug 7,6 (4,7; 12,4) pro 1000 Patientenjahre bei den mit Trudexa behandelten Patienten und 2,0 (0,5; 8,2) pro 1000 Patientenjahre bei Kontrollpatienten. Bei diesen Hauttumoren traten Plattenepithelkarzinome mit einer Rate (95 % Konfidenzintervall) von 2,4 (1,0; 5,7) pro 1000 Patientenjahre bei mit Trudexa behandelten Patienten auf und 0 pro 1000 Patientenjahre bei Kontrollpatienten. Die Rate (95 % Konfidenzintervall) von Lymphomen betrug 1,0 (0,2; 3,8) pro 1000 Patientenjahre bei mit Trudexa behandelten Patienten und 1,0 (0,1; 7,3) pro 1000 Patientenjahre bei Kontrollpatienten.

Fasst man die kontrollierten Phasen der zehn Studien (I – IX und CHARM) und die noch andauernden offenen Fortsetzungsstudien mit einer medianen Therapiedauer von annähernd 2 Jahren, 4.843 eingeschlossenen Patienten und über 13.000 Patientenjahren zusammen, beträgt die beobachtete Rate von malignen Erkrankungen, die keine Lymphome oder nicht-melanomartige Hauttumore waren, ungefähr 13,6 pro 1000 Patientenjahre. Die beobachtete Rate von nicht-melanomartigen Hauttumoren beträgt annähernd 9,0 pro 1000 Patientenjahre, und die beobachtete Rate von Lymphomen beträgt annähernd 1,2 pro 1000 Patientenjahre.

In der Zeit nach Markteinführung seit Januar 2003, vorwiegend aus Erfahrungen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, beträgt die gemeldete Rate von malignen Erkrankungen, die keine Lymphome oder nicht-melanomartige Hauttumore waren, annähernd 1,7 pro 1000 Patientenjahre. Für nicht-melanomartige Hauttumore und für Lymphome wurden Raten von annähernd 0,2 bzw. 0,4 pro 1000 Patientenjahre gemeldet (siehe Abschnitt 4.4).

### Autoantikörper

In den Studien I – V bei rheumatoider Arthritis wurden zu mehreren Zeitpunkten Serumproben von Patienten auf Autoantikörper untersucht. Von denjenigen Patienten, die in diesen Studien bei Behandlungsbeginn negative Titer für antinukleäre Antikörper hatten, wiesen 11,9 % der mit Trudexa behandelten Patienten und 8,1 % der Patienten unter Placebo und aktiver Kontrolle in Woche 24 positive Titer auf. Zwei der 3.441 mit Trudexa behandelten Patienten in allen Studien bei rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis entwickelten klinische Anzeichen eines erstmalig auftretenden Lupus-ähnlichen Syndroms. Nach Absetzen der Behandlung erholten sich die Patienten. Lupusnephritis oder zentralnervöse Symptome traten bei keinem der Patienten auf.

### Erhöhungen der Leberenzyme

*Klinische Studien bei rheumatoider Arthritis:* In den kontrollierten klinischen Studien bei rheumatoider Arthritis (Studien I – IV) waren Erhöhungen der ALT-Werte bei Patienten, die Adalimumab oder Placebo erhielten, ähnlich. Bei Patienten mit früher rheumatoider Arthritis (Erkrankungsdauer weniger als 3 Jahre) (Studie V) waren Erhöhungen der ALT-Werte im

Kombinationsarm (Trudexa/Methotrexat) im Vergleich zum Methotrexat-Monotherapie-Arm oder dem Trudexa-Monotherapie-Arm häufiger.

*Klinische Studien bei Psoriasis-Arthritis:* Erhöhungen der ALT-Werte waren bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis (Studien VI – VII) im Vergleich zu Patienten in klinischen Studien bei rheumatoider Arthritis häufiger.

In allen Studien (I – VII) wiesen die Patienten mit erhöhten ALT-Werten keine Symptome auf und die Erhöhungen waren in den meisten Fällen vorübergehend und normalisierten sich unter der fortgesetzten Behandlung.

*Klinische Studien bei Morbus Crohn:* In kontrollierten klinischen Studien waren Erhöhungen der ALT-Werte bei Patienten, die Adalimumab oder Placebo erhielten, vergleichbar.

#### Zusätzliche unerwünschte Ereignisse nach Markteinführung oder aus klinischen Studien der Phase IV

Die zusätzlichen unerwünschten Ereignisse in Tabelle 2 wurden nach Markteinführung oder im Rahmen von klinischen Studien der Phase IV berichtet:

**Tabelle 2  
Unerwünschte Ereignisse nach Markteinführung und aus klinischen Studien der Phase IV**

<b>Organsystem</b>	<b>Unerwünschtes Ereignis</b>
Leber- und Gallenerkrankungen	Reaktivierung einer Hepatitis B
Erkrankungen des Nervensystems	demyelinisierende Erkrankungen (z. B. Optikusneuritis)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums	interstitielle Lungenerkrankung, einschließlich Lungenfibrose
Erkrankungen der Haut- und des Unterhautzellgewebes	kutane Vaskulitis
Erkrankungen des Immunsystems	anaphylaktische Reaktion

#### **4.9 Überdosierung**

Während der klinischen Studien wurde keine dosisbegrenzende Toxizität beobachtet. Die höchste untersuchte Dosierung lag bei intravenösen Mehrfachdosen von 10 mg/kg.

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Immunsuppressiva.

ATC-Code: L04AA17

#### Wirkmechanismus

Adalimumab bindet spezifisch an TNF und neutralisiert dessen biologische Funktion, indem es die Interaktion mit den zellständigen p55- und p75-TNF-Rezeptoren blockiert.

Adalimumab beeinflusst weiterhin biologische Reaktionen, die durch TNF ausgelöst oder gesteuert werden, einschließlich der Veränderungen der Konzentrationen von für die Leukozytenmigration verantwortlichen Adhäsionsmolekülen (ELAM-1, VCAM-1 und ICAM-1 mit einem IC<sub>50</sub> von 1-2 X 10<sup>-10</sup> M).

## Pharmakodynamische Wirkungen

Nach Behandlung mit Trudexa wurde bei Patienten mit rheumatoider Arthritis eine im Vergleich zu den Ausgangswerten rasche Konzentrationsabnahme der Akute-Phase-Entzündungsparameter (C-reaktives Protein (CRP) und Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG)) und der Serumzytokine (IL-6) beobachtet. Die Serumspiegel von Matrixmetalloproteinasen (MMP-1 und MMP-3), die für die Knorpelzerstörung verantwortliche Gewebsumwandlung hervorrufen, waren nach der Verabreichung von Trudexa ebenfalls vermindert. Bei mit Trudexa behandelten Patienten besserte sich im Allgemeinen die mit einer chronischen Entzündung einhergehende Veränderung der Blutwerte.

Ein schneller Rückgang der CRP-Werte wurde auch bei Morbus Crohn-Patienten beobachtet.

## Klinische Studien

### Rheumatoide Arthritis

Im Rahmen aller klinischen Studien bei rheumatoider Arthritis wurde Trudexa bei mehr als 3.000 Patienten untersucht. Einige Patienten wurden über einen Zeitraum von bis zu 60 Monaten behandelt. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Trudexa in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis wurde in fünf randomisierten, doppelblinden und gut kontrollierten Studien untersucht.

In Studie I wurden 271 Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis untersucht. Die Patienten waren  $\geq 18$  Jahre alt, die Behandlung mit mindestens einem Basistherapeutikum war fehlgeschlagen. Methotrexat in Dosen von 12,5 bis 25 mg (10 mg bei Methotrexat-Intoleranz) pro Woche zeigte eine unzureichende Wirkung und die Methotrexat-Dosis lag gleich bleibend bei 10 bis 25 mg pro Woche. Während eines Zeitraums von 24 Wochen wurden jede zweite Woche Dosen von 20, 40 oder 80 mg Trudexa oder Placebo verabreicht.

An Studie II nahmen 544 Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis teil. Die Patienten waren  $\geq 18$  Jahre alt und die Behandlung mit mindestens einem Basistherapeutikum war fehlgeschlagen. Trudexa wurde über 26 Wochen als subkutane Injektion in Dosen von 20 mg oder 40 mg jede zweite Woche mit Placebo-Injektionen in den dazwischen liegenden Wochen oder in Dosen von 20 mg oder 40 mg wöchentlich verabreicht; Placebo wurde während desselben Zeitraums wöchentlich verabreicht. Andere krankheitsmodifizierende Antirheumatika waren nicht erlaubt.

Studie III wurde bei 619 Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis durchgeführt. Die Patienten waren  $\geq 18$  Jahre alt, Methotrexat in Dosen von 12,5 bis 25 mg (10 mg bei Methotrexat-Intoleranz) pro Woche hatte eine unzureichende Wirksamkeit und die Methotrexat-Dosis lag gleich bleibend bei 12,5 bis 25 mg pro Woche. Es gab in dieser Studie drei Behandlungsgruppen. Die erste Gruppe erhielt über einen Zeitraum von 52 Wochen wöchentlich eine Placebo-Injektion. Die zweite Gruppe wurde 52 Wochen lang mit wöchentlich 20 mg Trudexa behandelt. Die dritte Gruppe erhielt jede zweite Woche 40 mg Trudexa mit Placebo-Injektionen in den dazwischen liegenden Wochen. Im Anschluss wurden die Patienten in eine offene Fortsetzungsperiode überführt und erhielten bis zu 60 Monate lang jede zweite Woche 40 mg Trudexa.

In Studie IV wurde die Sicherheit bei 636 Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis untersucht. Die Patienten waren  $\geq 18$  Jahre alt und wiesen keine vorherige Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika auf oder durften ihre bestehende antirheumatische Therapie beibehalten, vorausgesetzt, die Therapie war seit mindestens 28 Tagen unverändert. Diese Therapien schließen Methotrexat, Leflunomid, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin und/oder Goldsalze ein. Nach Randomisierung erhielten die Patienten über einen Zeitraum von 24 Wochen jede zweite Woche 40 mg Trudexa oder Placebo.

In Studie V wurden 799 erwachsene Methotrexat-naive Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver früher rheumatoider Arthritis (mittlere Erkrankungsdauer weniger als 9 Monate) eingeschlossen. Diese Studie untersuchte die Wirksamkeit von 40 mg Trudexa jede zweite Woche in Kombination mit Methotrexat, von 40 mg Trudexa jede zweite Woche als Monotherapie und von Methotrexat als

Monotherapie im Hinblick auf die Verringerung der klinischen Zeichen und Symptome sowie des Fortschreitens der Gelenkschädigung bei rheumatoider Arthritis über einen Zeitraum von 104 Wochen.

Der primäre Endpunkt der Studien I, II und III und der sekundäre Endpunkt der Studie IV war der prozentuale Anteil derjenigen Patienten, die nach 24 bzw. 26 Wochen die ACR 20-Ansprechraten erreichten. Der primäre Endpunkt in Studie V war der prozentuale Anteil derjenigen Patienten, die nach 52 Wochen ein ACR 50-Ansprechen erreichten. Ein weiterer primärer Endpunkt in den Studien III und V war die Verzögerung des Fortschreitens der Krankheit (ermittelt durch Röntgenergebnisse). In Studie III wurde darüber hinaus die Veränderung der Lebensqualität als primärer Endpunkt erfasst.

#### ACR-Ansprechraten

Der prozentuale Anteil der mit Trudexa behandelten Patienten, die ACR 20, 50 oder 70 Ansprechraten erreichten, war in den Studien I, II und III vergleichbar. Die Behandlungsergebnisse mit 40 mg jede zweite Woche sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

**Tabelle 3: ACR-Ansprechraten in placebokontrollierten Studien  
(Prozentualer Anteil der Patienten)**

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

<sup>a</sup> Studie I nach 24 Wochen, Studie II nach 26 Wochen und Studie III nach 24 und 52 Wochen

<sup>b</sup> 40 mg Trudexa jede zweite Woche

<sup>c</sup> MTX = Methotrexat

\*\*p < 0,01, Trudexa gegenüber Placebo

In den Studien I – IV wurde im Vergleich zu Placebo nach 24 bzw. 26 Wochen eine Verbesserung aller individuellen ACR-Ansprechkriterien festgestellt (Anzahl der druckschmerzempfindlichen und geschwollenen Gelenke, Einstufung der Krankheitsaktivität und des Schmerzes durch Arzt und Patienten, Ausmaß der körperlichen Funktionseinschränkung (Health Assessment Questionnaire, HAQ) und CRP-Werte (mg/dl)). In Studie III hielt diese Verbesserung bis zur Woche 52 an. Darüber hinaus hielten die ACR-Ansprechraten bei der Mehrzahl der Patienten, die an der offenen Fortsetzungsperiode teilnahmen, bis Woche 104 an. 114 von 207 Patienten wurden mit 40 mg Trudexa jede zweite Woche für eine Dauer von 60 Monaten weiterbehandelt. Von diesen Patienten wiesen 86, 72 bzw. 41 Patienten nach 60 Monaten ein ACR 20, 50 bzw. 70-Ansprechen auf.

In Studie IV war die ACR 20-Ansprechrate bei Patienten, die mit Trudexa plus Therapiestandard behandelt wurden, statistisch signifikant besser als bei Patienten, die Placebo plus Therapiestandard erhielten (p < 0,001).

Im Vergleich zu Placebo erreichten die mit Trudexa behandelten Patienten in den Studien I – IV bereits ein bis zwei Wochen nach Behandlungsbeginn statistisch signifikante ACR 20- und ACR 50-Ansprechraten.

In Studie V führte die Kombinationstherapie mit Trudexa und Methotrexat bei Methotrexat-naiven Patienten mit früher rheumatoider Arthritis nach 52 Wochen zu einem schnelleren und signifikant größeren ACR-Ansprechen als unter Methotrexat-Monotherapie und Trudexa-Monotherapie. Das Ansprechen wurde bis Woche 104 aufrechterhalten (siehe Tabelle 4).

**Tabelle 4: ACR-Ansprechraten in Studie V  
(Prozentualer Anteil der Patienten)**

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

a. Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Methotrexat-Monotherapie und der Trudexa/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney U Tests.  
b. Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Trudexa-Monotherapie und der Trudexa/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney U Tests.  
c. Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Trudexa-Monotherapie und der Methotrexat-Monotherapie unter Anwendung des Mann-Whitney U Tests.

Nach 52 Wochen erreichten 42,9 % der Patienten, die die Trudexa/Methotrexat-Kombinationstherapie erhielten, eine klinische Remission (DAS28 < 2,6), verglichen mit 20,6 % der Patienten, die Methotrexat als Monotherapie und 23,4 % der Patienten, die Trudexa als Monotherapie erhielten. Bezuglich des Erreichens einer geringen Krankheitsaktivität bei Patienten mit kürzlich diagnostizierter mäßiger bis schwerer rheumatoider Arthritis war die Kombinationstherapie mit Trudexa und Methotrexat gegenüber der Methotrexat- ( $p<0,001$ ) und der Trudexa-Monotherapie ( $p<0,001$ ) klinisch und statistisch überlegen. Das Ansprechen unter den beiden Monotherapien war ähnlich ( $p=0,447$ ).

#### Radiologisches Ansprechen

Die in Studie III mit Trudexa behandelten Patienten waren im Durchschnitt ca. 11 Jahre an rheumatoider Arthritis erkrankt. Die strukturelle Gelenkschädigung wurde radiologisch erfasst und als Veränderung des modifizierten Gesamt-Sharp Scores und seiner Komponenten, dem Ausmaß der Erosionen und der Gelenkspaltverengung (*Joint Space Narrowing*, JSN) ausgedrückt. Die mit Trudexa und Methotrexat behandelten Patienten zeigten nach 6 und 12 Monaten radiologisch eine signifikant geringere Progression als Patienten, die nur Methotrexat erhielten (siehe Tabelle 5). Die Daten der offenen Fortsetzungsperiode zeigen, dass die Hemmung des Fortschreitens der strukturellen Schädigung in einer Untergruppe von Patienten 60 Monate lang anhält. Nach 5 Jahren wurden 113 von 207 Patienten, die ursprünglich jede zweite Woche mit 40 mg Trudexa behandelt wurden, radiologisch beurteilt. Von diesen Patienten zeigten 66 kein Fortschreiten der strukturellen Schädigung, definiert als TSS-Änderung von Null oder weniger.

**Tabelle 5: Mittlere radiologische Veränderungen über 12 Monate in Studie III**

	Placebo/MTX <sup>a</sup>	Trudexa/MTX 40 mg alle zwei Wochen	Placebo/MTX- Trudexa/MTX (95 % Konfidenz-	P-Wert

			intervall <sup>b</sup> )	
Gesamt-Sharp Score	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	<0,001 <sup>c</sup>
Erosion Score	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	<0,001
JSN <sup>d</sup> Score	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

<sup>a</sup>Methotrexat

<sup>b</sup>95 % Konfidenzintervalle für die Unterschiede der Veränderungen der Scores zwischen Methotrexat und Trudexa.

<sup>c</sup>basierend auf Rangsummen-Test

<sup>d</sup>JSN (*Joint Space Narrowing*): Gelenkspaltverengung

In Studie V wurde die strukturelle Gelenkschädigung radiologisch untersucht und als Veränderung des modifizierten Gesamt-Sharp Scores ausgedrückt (siehe Tabelle 6).

**Tabelle 6: Mittlere radiologische Veränderungen nach 52 Wochen in Studie V**

	MTX n=257 (95 % Konfidenz- intervall)	Trudexa n=274 (95 % Konfidenz- intervall)	Trudexa/MTX n=268 (95 % Konfidenz- intervall)	p-Wert <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
Gesamt- Sharp Score	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	<0,001	0,0020	<0,001
Erosion Score	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 Score	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	<0,001	0,0037	0,151

- a. Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Methotrexat-Monotherapie und der Trudexa/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney U Tests.
- b. Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Trudexa-Monotherapie und der Trudexa/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney U Tests.
- c. Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Trudexa-Monotherapie und der Methotrexat-Monotherapie unter Anwendung des Mann-Whitney U Tests.

Der prozentuale Anteil der Patienten ohne radiologische Progression (Veränderung des modifizierten Gesamt-Sharp Scores gegenüber dem Ausgangswert  $\leq 0,5$ ) war nach 52 bzw. 104 Behandlungswochen unter der Kombinationstherapie mit Trudexa und Methotrexat (63,8 % bzw. 61,2 %) signifikant höher als unter der Methotrexat-Monotherapie (37,4 % bzw. 33,5 %,  $p<0,001$ ) und der Trudexa-Monotherapie (50,7 %,  $p<0,002$  bzw. 44,5 %,  $p<0,001$ ).

## Lebensqualität und körperliche Funktionsfähigkeit

In den vier ursprünglichen gut kontrollierten Studien wurden die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die körperliche Funktionsfähigkeit anhand des Index zur körperlichen Funktionseinschränkung (Health Assessment Questionnaire, HAQ) bewertet. In Studie III bildete die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach 52 Wochen einen vor Studienbeginn festgelegten primären Endpunkt. Vom Studienbeginn bis Monat 6 zeigte sich in allen vier Studien und bei allen Dosen/Behandlungsschemen von Trudexa eine im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant größere Verbesserung der körperlichen Funktionseinschränkung (HAQ). In Studie III wurde nach 52 Wochen dasselbe beobachtet. Die in den vier Studien für alle Dosen/Behandlungsschemen gefundenen Ergebnisse des Gesundheitsfragebogens Short Form Health Survey (SF 36) unterstützen diese Befunde. Statistisch signifikante Werte wurden unter Behandlung mit 40 mg Trudexa jede zweite Woche für die körperliche Funktionsfähigkeit (Physical Component Summary, PCS) sowie für den Bereich Schmerz und Vitalität (Pain and Vitality Scores) gefunden. Eine statistisch signifikante Verringerung der Abgeschlagenheit, gemessen anhand des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Score, wurde in allen drei Studien beobachtet, in denen dieser Punkt bewertet wurde (Studien I, III, IV).

In Studie III wurde die Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit im Rahmen der offenen Fortsetzungsperiode über den Behandlungszeitraum von 260 Wochen (60 Monate) aufrechterhalten. Die Verbesserung der Lebensqualität wurde bis zu 156 Wochen (36 Monate) bestimmt, und die Verbesserung hielt über diesen Zeitraum an.

In Studie V zeigten die Patienten unter der Kombinationstherapie mit Trudexa und Methotrexat nach 52 Wochen eine im Vergleich zur Methotrexat- und Trudexa-Monotherapie stärkere Verbesserung ( $p<0,001$ ) des Index zur körperlichen Funktionseinschränkung (HAQ) und der physischen Komponente des SF 36, die über 104 Wochen anhielt.

## Psoriasis-Arthritis

Trudexa wurde bei Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver Psoriasis-Arthritis in einer Dosierung von 40 mg jede zweite Woche in zwei placebokontrollierten Studien, Studie VI und VII, untersucht. In Studie VI wurden 313 erwachsene Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf die Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika über 24 Wochen behandelt. Annähernd 50 % dieser Patienten erhielten Methotrexat. In Studie VII wurden 100 Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Basistherapeutika (DMARDs) über 12 Wochen behandelt. Infolge der kleinen Anzahl untersuchter Patienten ist die Wirksamkeit von Trudexa bei Patienten mit einer ankylosierenden Spondylitis-ähnlichen Psoriasis-Arthropathie ungenügend belegt (siehe Tabelle 7).

**Tabelle 7: ACR-Ansprechraten in placebokontrollierten Psoriasis-Arthritis Studien  
(Prozentualer Anteil der Patienten)**

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

\*\*\* p<0,001 für alle Vergleiche von Trudexa mit Placebo  
 \* p<0,05 für alle Vergleiche von Trudexa mit Placebo

In Studie VI waren die ACR-Ansprechraten in Kombination mit Methotrexat und ohne Methotrexat-Begleittherapie ähnlich.

Die mit Trudexa behandelten Patienten zeigten nach 24 Wochen eine Verbesserung in der körperlichen Funktionsfähigkeit gegenüber dem Ausgangswert, die mit Hilfe des HAQ und des Short Form Health Survey (SF 36) erfasst wurde.

#### Ankylosierende Spondylitis

Trudexa wurde in zwei randomisierten doppelblinden placebokontrollierten Studien in einer Dosierung von 40 mg jede zweite Woche bei 393 Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (mittlerer Ausgangswert der Krankheitsaktivität [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] war in allen Gruppen 6,3), die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hatten, über einen Zeitraum von 24 Wochen untersucht. Als Begleittherapie erhielten 79 (20,1 %) Patienten krankschreibende Antirheumatika und 37 (9,4 %) Patienten Glukokortikoide. Der verblindeten Periode folgte eine offene Fortsetzungsperiode, während die Patienten über bis zu 28 zusätzliche Wochen jede zweite Woche 40 mg Trudexa subkutan erhielten. Patienten (n=215, 54,7 %), die kein ASAS 20-Ansprechen in Woche 12 oder 16 oder 20 erreichten, wurden in einen *Early-Escape-Arm* überführt, in dem sie offen 40 mg Adalimumab jede zweite Woche subkutan erhielten. Diese Patienten wurden nachfolgend in den doppelblinden statistischen Analysen als Non-Responder behandelt.

In der größeren Studie (VIII) mit 315 Patienten zeigten die Ergebnisse eine statistisch signifikante Verbesserung der klinischen Zeichen und Symptome der ankylosierenden Spondylitis bei mit Trudexa behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo. Ein signifikantes Ansprechen wurde zuerst in Woche 2 beobachtet und über 24 Wochen aufrecht erhalten (Tabelle 8).

**Tabelle 8 – Ansprechen bezüglich Wirksamkeit in der placebokontrollierten AS Studie – Studie VIII  
Verringerung der klinischen Zeichen und Symptome**

<b>Ansprechen</b>	<b>Placebo n=107</b>	<b>Trudexa n=208</b>
ASAS <sup>a</sup> 20		
Woche 2	16 %	42 %***
Woche 12	21 %	58 %***
Woche 24	19 %	51 %***
ASAS 50		
Woche 2	3 %	16 %***
Woche 12	10 %	38 %***
Woche 24	11 %	35 %***
ASAS 70		
Woche 2	0 %	7 %**
Woche 12	5 %	23 %***
Woche 24	8 %	24 %***
BASDAI <sup>b</sup> 50		
Woche 2	4 %	20 %***
Woche 12	16 %	45 %***
Woche 24	15 %	42 %***

\*\*\*, \*\* statistisch signifikant mit p<0,001, <0,01 für alle Vergleiche von Trudexa mit Placebo in den Wochen 2, 12 und 24

<sup>a</sup> ASsessments in Ankylosing Spondylitis

<sup>b</sup> Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Mit Trudexa behandelte Patienten zeigten eine signifikant größere Verbesserung in Woche 12, die über 24 Wochen aufrecht erhalten wurde, sowohl im SF 36 als auch im Fragebogen zur Lebensqualität bei ankylosierender Spondylitis [Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL)].

Ähnliche Verläufe (nicht alle mit statistischer Signifikanz) wurden in der kleineren randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten Studie (IX) mit 82 erwachsenen Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis beobachtet.

#### Morbus Crohn

Die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Trudexa wurde bei über 1.400 Patienten mit mäßig bis schwergradigem, aktiven Morbus Crohn (Crohn's Disease Activity Index (CDAI  $\geq 220$  und  $\leq 450$ )) in randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien untersucht. Bei 478 der eingeschlossenen Patienten (32 %) wurde die Krankheit als schwer eingestuft (CDAI Score  $> 300$  bei gleichzeitiger Einnahme von Glukokortikoiden und/oder Immunsuppressiva), entsprechend der für diese Indikation definierten Patientengruppe (siehe Abschnitt 4.1). Eine Begleitmedikation in gleichbleibender Dosierung mit Aminosalicylaten, Glukokortikoiden und/oder Immunmodulatoren war erlaubt, und bei 79 % der Patienten wurde mindestens eines dieser Medikamente fortgeführt.

Die Induktion einer klinischen Remission (definiert als CDAI  $< 150$ ) wurde in zwei Studien, CLASSIC I und GAIN, untersucht. In CLASSIC I wurden 299 Patienten, die zuvor nicht mit einem TNF-Antagonisten behandelt wurden, in eine von vier Behandlungsgruppen randomisiert: Placebo in Woche 0 und 2, 160 mg Trudexa in Woche 0 und 80 mg in Woche 2, 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 2 sowie 40 mg in Woche 0 und 20 mg in Woche 2. In GAIN wurden 325 Patienten, die nicht mehr ausreichend auf Infliximab ansprachen oder eine Unverträglichkeit gegen Infliximab zeigten, randomisiert und erhielten entweder 160 mg Trudexa in Woche 0 und 80 mg in Woche 2 oder Placebo in Woche 0 und 2. Patienten, bei denen sich primär keine Wirkung zeigte, wurden aus diesen Studien ausgeschlossen und nicht weiter untersucht.

Der Erhalt der klinischen Remission wurde in CHARM untersucht. In der offenen Induktionsphase der CHARM-Studie erhielten 854 Patienten 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 2. In Woche 4 wurden die Patienten randomisiert und erhielten entweder 40 mg alle zwei Wochen, 40 mg jede Woche oder Placebo über den gesamten Studienzeitraum von 56 Wochen. Patienten, die auf die Therapie ansprachen (Minderung des CDAI  $\geq 70$ ), wurden in Woche 4 stratifiziert und unabhängig von denen, die bis Woche 4 noch keine Wirkung zeigten, analysiert. Ein Ausschleichen der Glukokortikoide war ab der 8. Woche erlaubt.

Die klinischen Remissions- und Ansprechraten für CLASSIC I und GAIN sind in Tabelle 9 aufgeführt.

**Tabelle 9 Induktion der klinischen Remission und des Ansprechens**

(Prozent der Patienten)

	CLASSIC I: Infliximab naive Patienten			GAIN: Infliximab erfahrene Patienten	
	Placebo n=74	Trudexa 80/40 mg n = 75	Trudexa 160/80 mg n=76	Placebo n=166	Trudexa 160/80 mg n=159
Woche 4					
Klinische Remission	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinisches Ansprechen (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Alle p-Werte beziehen sich auf den Vergleich der Zahlen für Trudexa *versus* Placebo

\* p&lt;0,001

\*\* p&lt;0,01

Die Remissionsraten in Woche 8 für die Induktionsdosierung mit 160/80 mg und mit 80/40 mg waren vergleichbar, unter der Dosierung mit 160/80 mg wurden häufiger Nebenwirkungen beobachtet.

In Woche 4 zeigten in CHARM 58 % (499/854) der Patienten ein klinisches Ansprechen und wurden in der primären Analyse erfasst. Von diesen Patienten mit klinischem Ansprechen in Woche 4 hatten 48 % bereits zuvor eine Therapie mit TNF-Antagonisten erhalten. Die Raten der anhaltenden Remission und des Ansprechens sind in Tabelle 10 aufgeführt. Die Ergebnisse zur klinischen Remission waren weitgehend konstant, unabhängig davon, ob früher bereits ein TNF-Antagonist verabreicht wurde.

**Tabelle 10: Aufrechterhaltung der klinischen Remission und des Ansprechens**

(Prozent der Patienten)

	Placebo	40 mg Trudexa jede zweite Woche	40 mg Trudexa jede Woche
<b>Woche 26</b>	<b>n=170</b>	<b>n=172</b>	<b>n=157</b>
Klinische Remission	17 %	40 %*	47 %*
Klinisches Ansprechen (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Patienten in Steroid-freier Remission für >=90 Tage <sup>a</sup>	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
<b>Woche 56</b>	<b>n=170</b>	<b>n=172</b>	<b>n=157</b>
Klinische Remission	12 %	36 %*	41 %*
Klinisches Ansprechen (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Patienten in Steroid-freier Remission für >=90 Tage <sup>a</sup>	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

\* p<0,001 bezogen auf den Vergleich der Zahlen für Trudexa *versus* Placebo\*\* p<0,02 bezogen auf den Vergleich der Zahlen für Trudexa *versus* Placebo<sup>a</sup> Von den Patienten, die Glukokortikoide zu Beginn erhalten haben

Bei den Patienten, die bis Woche 4 nicht angesprochen hatten, zeigte sich bei 43 % der Trudexa-behandelten Patienten in Woche 12 eine Wirkung, im Vergleich zu 30 % der Placebo-Patienten. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass Patienten, die bis Woche 4 noch nicht auf die Therapie angesprochen haben, von einer Weiterführung der Erhaltungstherapie bis Woche 12 profitieren. Eine Fortsetzung der Therapie über die 12. Woche hinaus zeigte keine signifikant höhere Ansprechraten (siehe Abschnitt 4.2).

## Lebensqualität

In CLASSIC I und GAIN zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung im krankheitsspezifischen IBDQ (inflammatory bowel disease questionnaire)-Gesamtscore in Woche 4 bei Patienten, die in die Trudexa-Gruppen 80/40 mg und 160/80 mg randomisiert wurden, im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Dasselbe zeigte sich in CHARM in Woche 26 und 56 in den Adalimumab-Behandlungsgruppen im Vergleich zur Placebo-Gruppe.

## Immunogenität

Die Bildung von Anti-Adalimumab-Antikörpern ist mit einer erhöhten Clearance und einer verminderten Wirksamkeit von Adalimumab verbunden. Zwischen der Anwesenheit von Anti-Adalimumab-Antikörpern und dem Auftreten von unerwünschten Ereignissen gibt es keinen offensichtlichen Zusammenhang.

Patienten der Studien I, II und III wurden zu mehreren Zeitpunkten der Monate 6 bis 12 auf Antikörper gegen Adalimumab untersucht. In den Pivotal-Studien wurden bei 58 von 1.053 (5,5 %) mit Adalimumab behandelten Patienten Anti-Adalimumab-Antikörper festgestellt, im Vergleich zu 2 von 370 (0,5 %) Patienten unter Placebo. Bei Patienten ohne gleichzeitige Methotrexatbehandlung betrug die Häufigkeit 12,4 %, im Vergleich zu einer Häufigkeit von 0,6 % bei Kombination von Adalimumab mit Methotrexat.

Bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis wurden bei 38 von 376 Patienten (10 %) Anti-Adalimumab-Antikörper unter Behandlung mit Adalimumab festgestellt. Bei Patienten ohne gleichzeitige Methotrexatbehandlung betrug die Häufigkeit 13,5 % (24 von 178 Patienten) im Vergleich zu 7 % (14 von 198 Patienten) bei Kombination von Adalimumab mit Methotrexat.

Bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis wurden bei 17 von 204 Patienten (8,3 %) Anti-Adalimumab-Antikörper unter Behandlung mit Adalimumab festgestellt. Bei Patienten ohne gleichzeitige Methotrexatbehandlung betrug die Häufigkeit 8,6 % (16 von 185 Patienten) im Vergleich zu 5,3 % (1 von 19 Patienten) bei Kombination von Adalimumab mit Methotrexat.

Bei Patienten mit Morbus Crohn, die mit Adalimumab behandelt wurden, wurden bei 7/269 Patienten (2,6 %) Adalimumab-Antikörper identifiziert.

Da die Immunogenitäts-Analysen produktspezifisch sind, ist ein Vergleich mit den Antikörpertypen anderer Produkte nicht sinnvoll.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Nach subkutaner Gabe einer Einzeldosis von 40 mg war die Resorption und Verteilung von Adalimumab langsam. Die maximalen Serumkonzentrationen wurden ungefähr 5 Tage nach Verabreichung erreicht. Die auf Grundlage von drei Studien geschätzte, durchschnittliche absolute Bioverfügbarkeit von Adalimumab betrug nach Gabe einer einzelnen subkutanen Dosis von 40 mg 64 %. Nach intravenösen Einzeldosen von 0,25 bis 10 mg/kg waren die Konzentrationen proportional zur Dosis. Bei Dosen von 0,5 mg/kg (~ 40 mg) war die Clearance zwischen 11 und 15 ml/h, das Verteilungsvolumen ( $V_{ss}$ ) betrug zwischen 5 und 6 Liter, und die mittlere terminale Halbwertszeit lag bei ungefähr zwei Wochen. Die Adalimumab-Konzentrationen in der Synovialflüssigkeit mehrerer Patienten mit rheumatoider Arthritis lagen zwischen 31 % und 96 % der Serumkonzentrationen.

Nach subkutaner Verabreichung von 40 mg Trudexa jede zweite Woche an Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) betragen die mittleren Steady-State-Talkonzentrationen ca. 5 µg/ml (ohne gleichzeitige Gabe von Methotrexat) bzw. 8 – 9 µg/ml (in Kombination mit Methotrexat). Im Steady-State erhöhen sich die Talkonzentrationen der Adalimumab-Serumspiegel nach subkutaner Verabreichung von 20, 40 und 80 mg entweder jede zweite oder jede Woche ungefähr proportional zur Dosis.

Bei Patienten mit Morbus Crohn wurde mit der Induktionsdosis von 80 mg Trudexa in Woche 0, gefolgt von 40 mg Trudexa in Woche 2 eine Talkonzentration von Adalimumab im Serum von ca. 5,5 µg/ml während der Einleitungstherapie erreicht. Mit einer Induktionsdosis von 160 mg Trudexa in Woche 0, gefolgt von 80 mg in Woche 2 wurde eine Talkonzentration im Serum von ca. 12 µg/ml während der Induktionsphase erreicht. Die durchschnittliche Talkonzentration lag bei ca. 7 µg/ml bei Patienten mit Morbus Crohn, die eine Erhaltungsdosis von 40 mg Trudexa alle zwei Wochen erhielten.

Pharmakokinetische Analysen anhand des Datenbestandes von über 1.300 RA-Patienten ergaben eine Tendenz zu einer höheren scheinbaren Adalimumab-Clearance bei steigendem Körpergewicht. Nach Korrektur hinsichtlich der Gewichtsunterschiede schien der Einfluss von Geschlecht und Alter auf die Adalimumab-Clearance gering zu sein. Die Serumkonzentrationen an freiem, nicht an Anti-Adalimumab-Antikörper (AAA) gebundenem Adalimumab waren niedriger bei Patienten mit messbaren AAA. Trudexa wurde nicht bei Kindern oder Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen untersucht.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Aufgrund von Studien zur Einzeldosistoxizität, Toxizität bei Mehrfachgabe und Genotoxizität lassen die nicht aus klinischen Studien gewonnenen Daten keine besondere Gefahr für Menschen erkennen.

Eine Studie zur Toxizität der embryofetalen/perinatalen Entwicklung wurde bei Cynomolgus-Affen mit 0,30 und 100 mg/kg (9 - 17 Affen/Gruppe) durchgeführt. Es gab keine Hinweise auf eine Schädigung der Feten durch Adalimumab. Kanzerogenitätsstudien und eine Standardstudie zur Fertilität und Postnataltoxizität wurden mit Adalimumab nicht durchgeführt, da entsprechende Modelle für einen Antikörper mit begrenzter Kreuzreakтивität mit Nagetier-TNF nicht vorhanden sind und die Entwicklung neutralisierender Antikörper bei Nagetieren fehlt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mannitol  
Citronensäure-Monohydrat  
Natriumcitrat  
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat  
Dinatriummonohydrogenphosphat-Dihydrat  
Natriumchlorid  
Polysorbat 80  
Natriumhydroxid  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Inkompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

18 Monate

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren. Nicht einfrieren.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Trudexa 40 mg Injektionslösung in der Einzel-Durchstechflasche (Glasart I), ausgestattet mit Gummistopfen, Aluminiumbördelkappe und Plastikkappe.

Packungen mit:

1 Durchstechflasche (0,8 ml sterile Lösung), 1 leere sterile Injektionsspritze im Beutel und 2 Alkoholtupfer, zusammen in einer Blisterpackung.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Abbott Laboratories Ltd.  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Vereinigtes Königreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/03/257/001

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

01. September 2003

## **10. STAND DER INFORMATION**

{MM/JJJJ}

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Trudexa 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Einzeldosis-Fertigspritze à 0,8 ml enthält 40 mg Adalimumab.

Adalimumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper, der in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters exprimiert wird.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung in Fertigspritze.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

#### Rheumatoide Arthritis

Trudexa ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur

- Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika einschließlich Methotrexat angesprochen haben.
- Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind.

Trudexa kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat, oder wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden.

Trudexa verhindert in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

#### Psoriasis-Arthritis

Trudexa ist indiziert zur Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine vorherige Basistherapie angesprochen haben.

#### Ankylosierende Spondylitis

Trudexa ist indiziert zur Behandlung der schweren aktiven ankylosierenden Spondylitis bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben.

#### Morbus Crohn

Trudexa ist indiziert zur Behandlung eines schwergradigen, aktiven Morbus Crohn bei Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Glukokortikoid und/oder einem

Immunsuppressivum nicht ausreichend angesprochen haben und/oder die eine Unverträglichkeit gegen eine solche Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

Während der Induktionsbehandlung sollte Trudexa in Kombination mit Glukokortikoiden verabreicht werden. Im Falle einer Unverträglichkeit gegen Glukokortikoide oder wenn eine weitere Behandlung mit Glukokortikoiden nicht sinnvoll ist, kann Trudexa auch als Monotherapie verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

## 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit Trudexa sollte von einem Facharzt mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der Psoriasis-Arthritis, der ankylosierenden Spondylitis oder des Morbus Crohn eingeleitet und überwacht werden. Patienten, die mit Trudexa behandelt werden, sollte der spezielle Patientenpass ausgehändigt werden.

Nach einer entsprechenden Einweisung in die Injektionstechnik können Patienten Trudexa selbst injizieren, falls ihr Arzt dies für angemessen hält und medizinische Nachuntersuchungen nach Bedarf erfolgen.

Während der Behandlung mit Trudexa sollten andere Begleittherapien (z. B. Glukokortikoide und/oder Immunmodulatoren) optimiert werden.

### Erwachsene

#### Rheumatoide Arthritis

Bei erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis beträgt die empfohlene Dosis von Trudexa 40 mg Adalimumab, die jede zweite Woche als Einzeldosis subkutan injiziert wird. Die Anwendung von Methotrexat sollte während der Behandlung mit Trudexa fortgesetzt werden.

Die Gabe von Glukokortikoiden, Salizylaten, nicht-steroidalen Antiphlogistika oder Analgetika kann während der Behandlung mit Trudexa fortgesetzt werden. Bezuglich der Kombination mit anderen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika als Methotrexat siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

Einige der Patienten, die ausschließlich mit Trudexa behandelt werden und nur unzureichend auf die Therapie ansprechen, könnten von einer Dosiserhöhung auf 40 mg wöchentlich profitieren.

#### Psoriasis-Arthritis und ankylosierende Spondylitis

Bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis und ankylosierender Spondylitis beträgt die empfohlene Dosis von Trudexa 40 mg Adalimumab, die jede zweite Woche als Einzeldosis subkutan injiziert wird.

Für alle oben erwähnten Indikationen weisen die verfügbaren Daten darauf hin, dass ein klinisches Ansprechen üblicherweise innerhalb von 12 Behandlungswochen erreicht wird. Die Fortsetzung der Therapie sollte bei einem Patienten, der innerhalb dieser Zeitspanne nicht anspricht, nochmals sorgfältig überdacht werden.

#### Morbus Crohn

Die empfohlene Induktionsdosis für Trudexa beträgt bei Erwachsenen mit schwergradigem Morbus Crohn 80 mg in Woche 0, gefolgt von 40 mg in Woche 2. Ist ein schnelleres Ansprechen auf die Therapie erforderlich, kann die Dosis auf 160 mg in Woche 0 (Dosis kann als vier Injektionen innerhalb eines Tages oder als zwei Injektionen pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht werden) und 80 mg in Woche 2 erhöht werden, allerdings sollte beachtet werden, dass dies das Risiko für unerwünschte Ereignisse während der Therapieeinleitung erhöht.

Nach der Induktionsbehandlung beträgt die empfohlene Dosis 40 mg als subkutane Injektion jede zweite Woche. Wenn Trudexa abgesetzt wurde, kann es erneut verabreicht werden, wenn die Zeichen

und Symptome der Erkrankung wieder auftreten. Zu einer erneuten Verabreichung nach mehr als 8 Wochen seit der letzten Dosis liegen nur wenige Erfahrungen vor.

Während der Erhaltungstherapie können Glukokortikoide gemäß den klinischen Empfehlungen ausgeschlichen werden.

Patienten, bei denen ein Wirkverlust auftritt, können von einer Erhöhung der Dosis auf 40 mg Trudexa pro Woche profitieren.

Einige Patienten, die bis Woche 4 noch nicht auf die Therapie angesprochen haben, können von einer Weiterführung der Erhaltungstherapie bis Woche 12 profitieren. Eine weitere Behandlung von Patienten, die in diesem Zeitraum nicht auf die Therapie angesprochen haben, sollte sorgfältig abgewogen werden.

#### Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

#### Kinder und Jugendliche

Zur Anwendung an Kindern liegen keine Erfahrungen vor.

#### Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen

Trudexa wurde in dieser Patientengruppe nicht untersucht. Eine Dosisempfehlung kann nicht gegeben werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Aktive Tuberkulose oder andere schwere Infektionen wie Sepsis und opportunistische Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).

Mäßige bis schwere Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III/IV) (siehe Abschnitt 4.4).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung**

#### Infektionen

Patienten müssen im Hinblick auf Infektionen einschließlich Tuberkulose vor, während und nach Behandlung mit Trudexa engmaschig überwacht werden. Da die Elimination von Adalimumab bis zu 5 Monate dauern kann, sollte die Überwachung über diesen Zeitraum fortgesetzt werden.

Eine Behandlung mit Trudexa sollte bei Patienten mit aktiven Infektionen einschließlich chronischen oder lokalisierten Infektionen erst eingeleitet werden, wenn die Infektionen unter Kontrolle sind.

Patienten, bei denen sich unter Behandlung mit Trudexa eine neue Infektion entwickelt, sollten engmaschig beobachtet werden. Tritt bei einem Patienten eine schwere Infektion neu auf, sollte Trudexa so lange abgesetzt werden, bis die Infektionen unter Kontrolle sind. Bei Patienten mit anamnestisch bekannten rezidivierenden Infektionen sowie mit Grunderkrankungen und Begleitmedikationen, die das Entstehen von Infektionen begünstigen, darunter auch die medikamentöse Behandlung mit Immunsuppressiva, sollte die Anwendung von Trudexa durch den behandelnden Arzt mit Vorsicht abgewogen werden.

Schwere Infektionen, Sepsis, Tuberkulose und andere opportunistische Infektionen, auch solche mit tödlichem Ausgang, sind im Zusammenhang mit Trudexa beschrieben worden.

### Schwere Infektionen:

Ein erhöhtes Risiko für schwere Infektionen wurde bei Patienten, die Trudexa in klinischen Studien erhielten, beobachtet. Berichte nach Markteinführung stützen diese Beobachtung. Von besonderer Bedeutung sind Infektionen wie Pneumonie, Pyelonephritis, septische Arthritis und Septikämie.

### Tuberkulose:

Es gab Berichte von Tuberkulose bei Patienten, die Trudexa erhielten. Es sei darauf hingewiesen, dass in der Mehrheit solcher Berichte die Tuberkulose extrapulmonär war, d. h. disseminierte.

Vor Beginn der Behandlung mit Trudexa müssen alle Patienten sowohl auf aktive als auch auf inaktive (latente) Tuberkuloseinfektionen untersucht werden. Zu dieser Untersuchung sollte eine eingehende medizinische Anamnese gehören. Diese sollte eine persönliche Tuberkulosevorerkrankung, mögliche frühere Kontakte zu Patienten mit aktiver Tuberkulose und eine frühere bzw. derzeitige Behandlung mit Immunsuppressiva abklären. Geeignete Screeningtests (d. h. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thoraxaufnahme) sollten bei allen Patienten durchgeführt werden (nationale Empfehlungen sollten befolgt werden). Es wird empfohlen, die Durchführung dieser Tests auf dem Patientenpass zu dokumentieren. Verschreibende Ärzte werden an das Risiko der falsch-negativen Ergebnisse des Tuberkulin-Hauttests, insbesondere bei schwer erkrankten oder immunsupprimierten Patienten, erinnert.

Wird eine aktive Tuberkulose diagnostiziert, darf die Behandlung mit Trudexa nicht eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Wird eine latente Tuberkulose diagnostiziert, muss vor der ersten Gabe von Trudexa eine geeignete Tuberkulose-Prophylaxe entsprechend den nationalen Empfehlungen durchgeführt werden. In diesem Fall sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Trudexa-Therapie sehr sorgfältig abgewogen werden.

Die Patienten sind anzuweisen, ärztlichen Rat einzuholen, falls es während oder nach der Behandlung mit Trudexa zu klinischen Symptomen (z. B. anhaltendem Husten, Kräfteschwund/Gewichtsverlust, leicht erhöhter Körpertemperatur) kommt, die auf eine Tuberkuloseinfektion hinweisen.

### Andere opportunistische Infektionen:

Unter einer Therapie mit Trudexa wurde von schweren und schwerwiegenden opportunistischen Infektionen berichtet, zum Beispiel *Pneumocystis carinii*-Pneumonie, disseminierte Histoplasmose, Listeriose und Aspergillose.

Zeigt ein Patient, der Trudexa erhält, anhaltende/atypische Anzeichen oder Symptome von Infektionen oder eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes, müssen gängige opportunistische Erkrankungen in Erwägung gezogen werden.

### Hepatitis B Reaktivierung

Die Reaktivierung einer Hepatitis B trat bei Patienten auf, die einen TNF-Antagonisten, einschließlich Trudexa, erhielten und chronische Träger dieses Virus sind. Einige Fälle nahmen einen tödlichen Ausgang. Patienten mit einem Risiko für eine HBV-Infektion müssen vor Beginn der Therapie mit Trudexa auf Anzeichen einer früheren HBV-Infektion untersucht werden. Träger von HBV, die eine Behandlung mit Trudexa benötigen, müssen engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion sowohl während der gesamten Therapie als auch mehrere Monate nach Beendigung der Therapie überwacht werden. Es gibt keine ausreichenden Daten zur Vorbeugung einer HBV-Reaktivierung durch eine antivirale Therapie bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten behandelt werden und Träger von HBV sind. Patienten, bei denen eine HBV-Reaktivierung auftritt, müssen

Trudexa absetzen, und eine effektive antivirale Therapie mit geeigneter unterstützender Behandlung muss eingeleitet werden.

### Neurologische Ereignisse

TNF-Antagonisten einschließlich Trudexa wurden in seltenen Fällen mit dem neuen Auftreten oder der Verstärkung der klinischen Symptomatik und/oder dem radiologischen Nachweis von demyelinisierenden Erkrankungen in Verbindung gebracht. Die Verordnung von Trudexa sollte bei Patienten mit vorbestehenden oder beginnenden demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS vom verschreibenden Arzt sorgfältig abgewogen werden.

### Allergische Reaktionen

In klinischen Studien wurden bei subkutaner Verabreichung von Trudexa keine schwerwiegenden allergischen unerwünschten Reaktionen beobachtet. Nicht schwerwiegende allergische Reaktionen im Zusammenhang mit Trudexa wurden in klinischen Studien gelegentlich beobachtet. Seit der Markteinführung wurde nach Verabreichung von Trudexa in sehr seltenen Fällen das Auftreten von schwerwiegenden allergischen Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen berichtet. Falls eine anaphylaktische Reaktion oder andere schwere allergische Reaktionen auftreten, sollte Trudexa sofort abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Die Nadel-Schutzhülle der Spritze enthält Naturgummi (Latex). Bei Patienten, die gegenüber Latex empfindlich sind, kann dieses zu schweren allergischen Reaktionen führen.

### Immunsuppression

In einer Studie mit 64 Patienten mit rheumatoider Arthritis, die mit Trudexa behandelt wurden, ergab sich kein Beleg für eine Abschwächung der Überempfindlichkeitsreaktion vom verzögerten Typ, für eine Abnahme der Immunglobulinkonzentration oder für Veränderungen der Zahl von Effektor-T- und B-Zellen, NK-Zellen, Monozyten/Makrophagen und neutrophilen Granulozyten.

### Maligne und lymphoproliferative Erkrankungen

Innerhalb kontrollierter Phasen von klinischen Studien wurden bei Patienten unter TNF-Antagonisten im Vergleich zu Kontrollpatienten mehr Fälle von malignen Erkrankungen, einschließlich Lymphome beobachtet. Allerdings war das Auftreten selten. Darüber hinaus wird die Risikoeinschätzung dadurch erschwert, dass bei Patienten mit langjährig bestehender rheumatoider Arthritis und hoch aktiver, entzündlicher Erkrankung ein erhöhtes Grundrisiko für Lymphome besteht. Nach dem derzeitigen Kenntnisstand kann ein mögliches Risiko für die Entwicklung von Lymphomen oder anderen malignen Erkrankungen bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten behandelt werden, nicht ausgeschlossen werden.

Es wurden keine Studien durchgeführt, in die Patienten mit einer malignen Erkrankung in der Vorgesichte eingeschlossen wurden oder in denen die Behandlung bei Patienten fortgesetzt wurde, die eine maligne Erkrankung entwickelten, während sie Trudexa erhielten. Daher sollte zusätzliche Vorsicht bei der Behandlung dieser Patienten mit Trudexa angewandt werden (siehe Abschnitt 4.8).

In einer exploratorischen klinischen Studie zur Evaluierung der Anwendung von einem anderen TNF-Antagonisten, Infliximab, bei Patienten mit mäßiger bis schwerer chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) wurden bei mit Infliximab behandelten Patienten im Vergleich zu Kontrollpatienten mehr maligne Erkrankungen, meistens der Lunge oder des Kopfes und Halses, berichtet. Alle Patienten waren in der Vorgesichte starke Raucher. Daher müssen TNF-Antagonisten bei COPD-Patienten mit Vorsicht angewendet werden, ebenso bei Patienten mit erhöhtem Risiko für maligne Erkrankungen als Folge starken Rauchens.

### Hämatologische Reaktionen

Im Zusammenhang mit TNF-blockierenden Substanzen wurde in seltenen Fällen über das Auftreten von Panzytopenie einschließlich aplastischer Anämie berichtet. Unerwünschte Ereignisse des blutbildenden Systems einschließlich medizinisch signifikanter Zytopenie (z. B. Thrombozytopenie, Leukopenie) wurden unter Trudexa vereinzelt berichtet. Alle Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass sie sofort einen Arzt aufsuchen sollten, wenn sie unter der Trudexa-Therapie Anzeichen und Symptome entwickeln, die auf eine Blutdyskrasie hindeuten (z. B. anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blutung, Blässe). Bei Patienten mit bestätigten signifikanten hämatologischen Abnormalitäten sollte eine Unterbrechung der Trudexa-Therapie in Betracht gezogen werden.

### Impfungen

Vergleichbare Antikörper-Antworten auf einen Standard 23-valenten Pneumokokkenimpfstoff und einen trivalenten Influenzaimpfstoff wurden in einer Studie bei 226 Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis, die mit Adalimumab oder Placebo behandelt wurden, beobachtet. Es liegen keine Daten vor über eine sekundäre Infektionsübertragung durch Lebendvakzine bei Patienten, die Trudexa erhielten. Patienten können gleichzeitig zur Trudexa-Therapie Impfungen erhalten, mit Ausnahme von Lebendimpfstoffen.

### Dekompensierte Herzinsuffizienz

In einer klinischen Studie mit einem anderen TNF-Antagonisten wurde eine Verschlechterung einer dekompensierten Herzinsuffizienz sowie eine Erhöhung der damit einhergehenden Mortalität beobachtet. Bei mit Trudexa behandelten Patienten wurden ebenfalls Fälle einer Verschlechterung einer dekompensierten Herzinsuffizienz berichtet. Trudexa sollte bei Patienten mit leichter Herzinsuffizienz (NYHA Klasse I/II) mit Vorsicht eingesetzt werden. Trudexa darf nicht bei mäßiger bis schwerer Herzinsuffizienz angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Die Behandlung mit Trudexa muss bei Patienten, die neue oder sich verschlechternde Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz entwickeln, abgesetzt werden.

### Autoimmunprozesse

Die Behandlung mit Trudexa kann zur Bildung von Autoantikörpern führen. Der Einfluss einer Langzeitbehandlung mit Trudexa auf die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen ist nicht bekannt. Entwickelt ein Patient nach der Behandlung mit Trudexa Symptome, die auf ein Lupus-ähnliches Syndrom hindeuten und wird positiv auf Antikörper gegen doppelsträngige DNA getestet, darf die Behandlung mit Trudexa nicht weitergeführt werden (siehe Abschnitt 4.8).

### Gleichzeitige Anwendung von TNF-Antagonisten und Anakinra

In klinischen Studien wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Anakinra und einem anderen TNF-Antagonisten, Etanercept, schwere Infektionen beobachtet, während die Kombinationstherapie im Vergleich zur Etanercept-Monotherapie keinen zusätzlichen klinischen Nutzen aufwies. Aufgrund der Art der unerwünschten Ereignisse, die unter der Kombinationstherapie mit Etanercept und Anakinra beobachtet wurden, könnten ähnliche Toxizitäten auch aus der Kombination von Anakinra und anderen TNF-Antagonisten resultieren. Daher wird die Kombination von Adalimumab und Anakinra nicht empfohlen.

### Operationen

Es liegen begrenzte Erfahrungen hinsichtlich der Verträglichkeit von Trudexa im Rahmen von operativen Eingriffen vor. Bei der Planung von operativen Eingriffen sollte die lange Halbwertszeit von Adalimumab berücksichtigt werden. Patienten, die während der Therapie mit Trudexa operiert werden, sollten im Hinblick auf Infektionen engmaschig überwacht und geeignete Maßnahmen ergriffen werden. Es liegen begrenzte Erfahrungen hinsichtlich der Verträglichkeit von Trudexa im Rahmen von Gelenkersatzoperationen vor.

### Dünndarmstenose

Ein unzureichendes Ansprechen auf die Behandlung bei Morbus Crohn kann ein Hinweis für eine fibrotische Stenose sein, die gegebenenfalls chirurgisch behandelt werden sollte. Nach den verfügbaren Daten scheint Trudexa eine Stenose weder zu verschlimmern noch zu verursachen.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Trudexa wurde bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis sowohl als Monotherapie, als auch in der Kombination mit Methotrexat untersucht. Die Bildung von Antikörpern war bei gleichzeitiger Anwendung von Trudexa und Methotrexat niedriger als unter Monotherapie. Die Anwendung von Trudexa ohne Methotrexat führte zu einer gesteigerten Bildung von Antikörpern, einer erhöhten Clearance und einer verminderten Wirksamkeit von Adalimumab (siehe Abschnitt 5.1).

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Trudexa bei schwangeren Frauen vor.

Eine Studie zur Entwicklungstoxizität an Affen ergab keine Hinweise auf eine maternale Toxizität, Embryotoxizität oder Teratogenität. Präklinische Daten zur postnatalen Toxizität von Adalimumab sowie seinen Auswirkungen auf die Fertilität liegen nicht vor (siehe Abschnitt 5.3).

Bei Anwendung von Adalimumab während der Schwangerschaft könnten wegen der TNF- $\alpha$ -Hemmung die normalen Immunantworten des Neugeborenen beeinflusst werden. Die Gabe von Adalimumab während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen. Frauen im gebärfähigen Alter wird nachdrücklich empfohlen, zur Vermeidung einer Schwangerschaft geeignete Empfängnisverhütungsmethoden anzuwenden und diese mindestens fünf Monate nach der letzten Gabe von Trudexa fortzuführen.

##### Anwendung in der Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Adalimumab in die Muttermilch übergeht oder nach Aufnahme mit der Nahrung systemisch resorbiert wird.

Da humane Immunglobuline in die Muttermilch übergehen, dürfen Frauen nach der letzten Gabe von Trudexa mindestens fünf Monate lang nicht stillen.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Untersuchungen zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Klinische Studien

Trudexa wurde bei 5.293 Patienten in kontrollierten und offenen Studien über einen Zeitraum von bis zu 60 Monaten untersucht. Diese Studien umfassten Patienten mit kurz und langjährig bestehender rheumatoider Arthritis sowie Patienten mit Psoriasis-Arthritis, ankylosierender Spondylitis und Morbus Crohn. Die Daten in Tabelle 1 basieren auf kontrollierten Studien (I – IX, CLASSIC I, GAIN und CHARM) (beschrieben in Abschnitt 5.1) und umfassen 3.271 mit Trudexa behandelte Patienten und 1.809 Patienten, die während der kontrollierten Studienphase Placebo oder eine aktive Vergleichssubstanz erhielten.

Der Anteil der Patienten, die die Behandlung während der doppelblinden, kontrollierten Phase der Studien I – IX, CLASSIC I, GAIN und CHARM aufgrund unerwünschter Ereignisse abbrachen, betrug 5,7 % in der Trudexa-Gruppe und 5,3 % in der Kontroll-Gruppe.

Unerwünschte Ereignisse (sowohl klinische als auch Laborwerte) der Studien I – IX, CLASSIC I, GAIN und CHARM mit zumindest möglichem Kausalzusammenhang mit Adalimumab sind in der Tabelle 1 nach Organsystem und Häufigkeit (sehr häufig  $\geq 1/10$ ; häufig  $\geq 1/100 < 1/10$ ; gelegentlich  $\geq 1/1000 < 1/100$  und selten  $< 1/1000$ ) aufgelistet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**Tabelle 1**  
**Unerwünschte Wirkungen in klinischen Studien**

Organsystem	Häufigkeit	Unerwünschtes Ereignis
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig Gelegentlich Selten	Infektionen des unteren Respirationstraktes (einschließlich Pneumonie, Bronchitis), Virusinfektionen (einschließlich Influenza, Herpesinfektionen), Candidiasis, bakterielle Infektionen (einschließlich Harnwegsinfektionen), Infektionen der oberen Atemwege  Sepsis, opportunistische Infektionen (einschließlich Tuberkulose, Histoplasmose), Abzess, Gelenkinfektion, Wundinfektion, Hautinfektion (einschließlich Weichteilinfektion und Impetigo), oberflächliche Pilzinfektionen (einschließlich Haut, Nagel, Fuß)  Nekrotisierende Faciitis, virale Meningitis, Divertikulitis
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	Gelegentlich Selten	Hautpapillom  Lymphom, solide Organumoren (einschließlich Brust, Eierstock, Hoden), Plattenepithelkarzinome der Haut
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig Gelegentlich Selten	Lymphopenie  Neutropenie, (einschließlich Agranulozytose), Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Lymphadenopathie, Leukozytose  Panzytopenie, idiopathische thrombozytopenische Purpura
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich Selten	Systemischer Lupus erythematoses, Angioödem, Arzneimittel-Überempfindlichkeit, saisonale Allergie  Serumkrankheit
Endokrine Erkrankungen	Selten	Schildrüsenfunktionsstörung (einschließlich Struma)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gelegentlich Selten	Hypokalämie, erhöhte Blutfette, Appetistörungen (einschließlich Anorexie) Hyperurikämie  Hyperkalzämie

Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Stimmungsschwankungen, Ängstlichkeit (einschließlich Nervosität und Agitation)
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Benommenheit (einschließlich Schwindel), Kopfschmerzen, neurologische Empfindungsstörungen (einschließlich Parästhesien)
	Gelegentlich	Synkope, Migräne, Tremor, Schlafstörungen
	Selten	Multiple Sklerose
Augenerkrankungen	Häufig	Infektion, Reizung oder Entzündung des Auges
	Gelegentlich	Störungen des Sehvermögens, Empfindungsstörungen der Augen,
	Selten	Panophthalmie, Iritis, Glaukom
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths	Gelegentlich	Tinnitus, Ohrbeschwerden (einschließlich Schmerz und Schwellung)
	Selten	Hörverlust
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Arrhythmie, Tachykardie, Herzklopfen
	Selten	Herzstillstand, Koronarinsuffizienz, Angina Pectoris, Perikarderguss
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Blutdruckerhöhung, Flush, Hämatome
	Selten	Gefäßverschluss, Aortenstenose, Thrombophlebitis, Aortenaneurysma
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums	Häufig	Husten, nasopharyngealer Schmerz,
	Gelegentlich	Asthma, Dyspnoe, Dysphonie, nasale Verstopfung
	Selten	Lungenödem, pharyngeales Ödem, Pleuraerguss, Pleuritis
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Häufig	Diarrhoe, Abdominalschmerzen, Stomatitis und Mundulzeration, Übelkeit
	Gelegentlich	Rektale Blutung, Gastritis, Erbrechen, Dyspepsie abdominale Blähungen, Verstopfung
	Selten	Intestinale Stenose, Kolitis, Enteritis, Oesophagitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Erhöhung der Leberenzyme
	Selten	Lebernekrose, Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des	Häufig	Hautausschlag, Dermatitis, Ekzem, Pruritus,

Unterhautzellgewebes	Gelegentlich Selten	Haarausfall  Urtikaria, Psoriasis, Ekchymose und vermehrt Blutergüsse, Purpura  Erythema multiforme, Pannikulitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig Selten	Muskuloskelettale Schmerzen  Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich Selten	Hämaturie, eingeschränkte Nierenfunktion, Blasen- und Harnröhrenbeschwerden  Proteinurie, Nierenschmerzen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Störungen des Menstruationszyklus und Blutungsstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig Häufig Gelegentlich	Reaktion an der Injektionsstelle (einschließlich Schmerz, Schwellung, Rötung oder Pruritus)  Fieber, Müdigkeit/Abgeschlagenheit (einschließlich Asthenie und Unwohlsein)  Brustschmerzen, Ödeme, Grippe-ähnliche Symptome
Untersuchungen	Gelegentlich	Erhöhung der Kreatinphosphokinase im Blut, Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit, Nachweis von Autoantikörpern
Verletzung und Vergiftung	Gelegentlich	Verschentliche Verletzung, beeinträchtigte Wundheilung

#### Reaktionen an der Injektionsstelle

In den zwölf kontrollierten Studien entwickelten 16 % der mit Trudexa behandelten Patienten Reaktionen an der Injektionsstelle (Erytheme und/oder Jucken, Hämorragien, Schmerz oder Schwellung) im Vergleich zu 10 % der Patienten unter Placebo oder aktiver Vergleichssubstanz. Die Reaktionen an der Injektionsstelle machten im Allgemeinen kein Absetzen des Arzneimittels erforderlich.

#### Infektionen

In den zwölf kontrollierten Studien betrug die Infektionsrate bei den mit Trudexa behandelten Patienten 1,49 pro Patientenjahr und bei den Patienten unter Placebo und aktiver Kontrolle 1,42 pro Patientenjahr. Die Infektionen beinhalteten primär Infektionen der oberen Atemwege, Bronchitis und Harnwegsinfektionen. Die meisten Patienten setzten die Behandlung mit Trudexa nach Abheilen der Infektion fort.

Die Inzidenz schwerer Infektionen lag in der Trudexa-Gruppe bei 0,03 pro Patientenjahr und in der Placebo- und aktiven Kontroll-Gruppe bei 0,03 pro Patientenjahr.

In kontrollierten und offenen Studien mit Trudexa wurden schwerwiegende Infektionen (darunter in seltenen Fällen tödlich verlaufende Infektionen), einschließlich Fällen von Tuberkulose (darunter miliare und extrapulmonale Lokalisationen) und invasive opportunistische Infektionen (z. B. disseminierte Histoplasmose, Pneumocystis carinii-Pneumonie, Aspergillose und Listeriose) berichtet. Die meisten Fälle von Tuberkulose traten innerhalb der ersten 8 Monate nach Beginn der Therapie auf und können die Reaktivierung einer latent bestehenden Erkrankung darstellen.

### Maligne und lymphoproliferative Erkrankungen

Während der kontrollierten Phasen der zehn klinischen Studien mit Trudexa, die mindestens zwölf Wochen durchgeführt wurden (I - IX und CHARM) bei Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis, ankylosierender Spondylitis oder Morbus Crohn wurden maligne Erkrankungen, die keine Lymphome oder nicht-melanomartige Hauttumore waren, beobachtet. Die Rate (95 % Konfidenzintervall) betrug 5,7 (3,3; 10,1) pro 1000 Patientenjahre bei 2.887 mit Trudexa behandelten Patienten gegenüber einer Rate von 4,1 (1,5; 10,9) pro 1000 Patientenjahre bei 1.570 Kontrollpatienten (die mediane Behandlungsdauer betrug 5,7 Monate bei Patienten, die mit Trudexa und 5,5 Monate bei Patienten, die mit einer Vergleichssubstanz behandelt wurden). Die Rate (95 % Konfidenzintervall) von nicht-melanomartigen Hauttumoren betrug 7,6 (4,7; 12,4) pro 1000 Patientenjahre bei den mit Trudexa behandelten Patienten und 2,0 (0,5; 8,2) pro 1000 Patientenjahre bei Kontrollpatienten. Bei diesen Hauttumoren traten Plattenepithelkarzinome mit einer Rate (95 % Konfidenzintervall) von 2,4 (1,0; 5,7) pro 1000 Patientenjahre bei mit Trudexa behandelten Patienten auf und 0 pro 1000 Patientenjahre bei Kontrollpatienten. Die Rate (95 % Konfidenzintervall) von Lymphomen betrug 1,0 (0,2; 3,8) pro 1000 Patientenjahre bei mit Trudexa behandelten Patienten und 1,0 (0,1; 7,3) pro 1000 Patientenjahre bei Kontrollpatienten.

Fasst man die kontrollierten Phasen der zehn Studien (I - IX und CHARM) und die noch andauernden offenen Fortsetzungsstudien mit einer medianen Therapiedauer von annähernd 2 Jahren, 4.843 eingeschlossenen Patienten und über 13.000 Patientenjahren zusammen, beträgt die beobachtete Rate von malignen Erkrankungen, die keine Lymphome oder nicht-melanomartige Hauttumore waren, ungefähr 13,6 pro 1000 Patientenjahre. Die beobachtete Rate von nicht-melanomartigen Hauttumoren beträgt annähernd 9,0 pro 1000 Patientenjahre, und die beobachtete Rate von Lymphomen beträgt annähernd 1,2 pro 1000 Patientenjahre.

In der Zeit nach Markteinführung seit Januar 2003, vorwiegend aus Erfahrungen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, beträgt die gemeldete Rate von malignen Erkrankungen, die keine Lymphome oder nicht-melanomartige Hauttumore waren, annähernd 1,7 pro 1000 Patientenjahre. Für nicht-melanomartige Hauttumore und für Lymphome wurden Raten von annähernd 0,2 bzw. 0,4 pro 1000 Patientenjahre gemeldet (siehe Abschnitt 4.4).

### Autoantikörper

In den Studien I – V bei rheumatoider Arthritis wurden zu mehreren Zeitpunkten Serumproben von Patienten auf Autoantikörper untersucht. Von denjenigen Patienten, die in diesen Studien bei Behandlungsbeginn negative Titer für antinukleäre Antikörper hatten, wiesen 11,9 % der mit Trudexa behandelten Patienten und 8,1 % der Patienten unter Placebo und aktiver Kontrolle in Woche 24 positive Titer auf. Zwei der 3.441 mit Trudexa behandelten Patienten in allen Studien bei rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis entwickelten klinische Anzeichen eines erstmalig auftretenden Lupus-ähnlichen Syndroms. Nach Absetzen der Behandlung erholten sich die Patienten. Lupusnephritis oder zentralnervöse Symptome traten bei keinem der Patienten auf.

### Erhöhungen der Leberenzyme

*Klinische Studien bei rheumatoider Arthritis:* In den kontrollierten klinischen Studien bei rheumatoider Arthritis (Studien I – IV) waren Erhöhungen der ALT-Werte bei Patienten, die Adalimumab oder Placebo erhielten, ähnlich. Bei Patienten mit früher rheumatoider Arthritis (Erkrankungsdauer weniger als 3 Jahre) (Studie V) waren Erhöhungen der ALT-Werte im

Kombinationsarm (Trudexa/Methotrexat) im Vergleich zum Methotrexat-Monotherapie-Arm oder dem Trudexa-Monotherapie-Arm häufiger.

*Klinische Studien bei Psoriasis-Arthritis:* Erhöhungen der ALT-Werte waren bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis (Studien VI – VII) im Vergleich zu Patienten in klinischen Studien bei rheumatoider Arthritis häufiger.

In allen Studien (I – VII) wiesen die Patienten mit erhöhten ALT-Werten keine Symptome auf und die Erhöhungen waren in den meisten Fällen vorübergehend und normalisierten sich unter der fortgesetzten Behandlung.

*Klinische Studien bei Morbus Crohn:* In kontrollierten klinischen Studien waren Erhöhungen der ALT-Werte bei Patienten, die Adalimumab oder Placebo erhielten, vergleichbar.

#### Zusätzliche unerwünschte Ereignisse nach Markteinführung oder aus klinischen Studien der Phase IV

Die zusätzlichen unerwünschten Ereignisse in Tabelle 2 wurden nach Markteinführung oder im Rahmen von klinischen Studien der Phase IV berichtet:

**Tabelle 2  
Unerwünschte Ereignisse nach Markteinführung und aus klinischen Studien der Phase IV**

<b>Organsystem</b>	<b>Unerwünschtes Ereignis</b>
Leber- und Gallenerkrankungen	Reaktivierung einer Hepatitis B
Erkrankungen des Nervensystems	demyelinisierende Erkrankungen (z. B. Optikusneuritis)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums	interstitielle Lungenerkrankung, einschließlich Lungenfibrose
Erkrankungen der Haut- und des Unterhautzellgewebes	kutane Vaskulitis
Erkrankungen des Immunsystems	anaphylaktische Reaktion

#### **4.9 Überdosierung**

Während der klinischen Studien wurde keine dosisbegrenzende Toxizität beobachtet. Die höchste untersuchte Dosierung lag bei intravenösen Mehrfachdosen von 10 mg/kg.

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Immunsuppressiva.

ATC-Code: L04AA17

#### Wirkmechanismus

Adalimumab bindet spezifisch an TNF und neutralisiert dessen biologische Funktion, indem es die Interaktion mit den zellständigen p55- und p75-TNF-Rezeptoren blockiert.

Adalimumab beeinflusst weiterhin biologische Reaktionen, die durch TNF ausgelöst oder gesteuert werden, einschließlich der Veränderungen der Konzentrationen von für die Leukozytenmigration verantwortlichen Adhäsionsmolekülen (ELAM-1, VCAM-1 und ICAM-1 mit einem IC<sub>50</sub> von 1-2 X 10<sup>-10</sup> M).

## Pharmakodynamische Wirkungen

Nach Behandlung mit Trudexa wurde bei Patienten mit rheumatoider Arthritis eine im Vergleich zu den Ausgangswerten rasche Konzentrationsabnahme der Akute-Phase-Entzündungsparameter (C-reaktives Protein (CRP) und Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG)) und der Serumzytokine (IL-6) beobachtet. Die Serumspiegel von Matrixmetalloproteinasen (MMP-1 und MMP-3), die für die Knorpelzerstörung verantwortliche Gewebsumwandlung hervorrufen, waren nach der Verabreichung von Trudexa ebenfalls vermindert. Bei mit Trudexa behandelten Patienten besserte sich im Allgemeinen die mit einer chronischen Entzündung einhergehende Veränderung der Blutwerte.

Ein schneller Rückgang der CRP-Werte wurde auch bei Morbus Crohn-Patienten beobachtet.

## Klinische Studien

### Rheumatoide Arthritis

Im Rahmen aller klinischen Studien bei rheumatoider Arthritis wurde Trudexa bei mehr als 3.000 Patienten untersucht. Einige Patienten wurden über einen Zeitraum von bis zu 60 Monaten behandelt. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Trudexa in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis wurde in fünf randomisierten, doppelblinden und gut kontrollierten Studien untersucht.

In Studie I wurden 271 Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis untersucht. Die Patienten waren  $\geq 18$  Jahre alt, die Behandlung mit mindestens einem Basistherapeutikum war fehlgeschlagen, Methotrexat in Dosen von 12,5 bis 25 mg (10 mg bei Methotrexat-Intoleranz) pro Woche zeigte eine unzureichende Wirkung und die Methotrexat-Dosis lag gleich bleibend bei 10 bis 25 mg pro Woche. Während eines Zeitraums von 24 Wochen wurden jede zweite Woche Dosen von 20, 40 oder 80 mg Trudexa oder Placebo verabreicht.

An Studie II nahmen 544 Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis teil. Die Patienten waren  $\geq 18$  Jahre alt und die Behandlung mit mindestens einem Basistherapeutikum war fehlgeschlagen. Trudexa wurde über 26 Wochen als subkutane Injektion in Dosen von 20 mg oder 40 mg jede zweite Woche mit Placebo-Injektionen in den dazwischen liegenden Wochen oder in Dosen von 20 mg oder 40 mg wöchentlich verabreicht; Placebo wurde während desselben Zeitraums wöchentlich verabreicht. Andere krankheitsmodifizierende Antirheumatika waren nicht erlaubt.

Studie III wurde bei 619 Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis durchgeführt. Die Patienten waren  $\geq 18$  Jahre alt, Methotrexat in Dosen von 12,5 bis 25 mg (10 mg bei Methotrexat-Intoleranz) pro Woche hatte eine unzureichende Wirksamkeit und die Methotrexat-Dosis lag gleich bleibend bei 12,5 bis 25 mg pro Woche. Es gab in dieser Studie drei Behandlungsgruppen. Die erste Gruppe erhielt über einen Zeitraum von 52 Wochen wöchentlich eine Placebo-Injektion. Die zweite Gruppe wurde 52 Wochen lang mit wöchentlich 20 mg Trudexa behandelt. Die dritte Gruppe erhielt jede zweite Woche 40 mg Trudexa mit Placebo-Injektionen in den dazwischen liegenden Wochen. Im Anschluss wurden die Patienten in eine offene Fortsetzungsperiode überführt und erhielten bis zu 60 Monate lang jede zweite Woche 40 mg Trudexa.

In Studie IV wurde die Sicherheit bei 636 Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis untersucht. Die Patienten waren  $\geq 18$  Jahre alt und wiesen keine vorherige Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika auf oder durften ihre bestehende antirheumatische Therapie beibehalten, vorausgesetzt, die Therapie war seit mindestens 28 Tagen unverändert. Diese Therapien schließen Methotrexat, Leflunomid, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin und/oder Goldsalze ein. Nach Randomisierung erhielten die Patienten über einen Zeitraum von 24 Wochen jede zweite Woche 40 mg Trudexa oder Placebo.

In Studie V wurden 799 erwachsene Methotrexat-naive Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver früher rheumatoider Arthritis (mittlere Erkrankungsdauer weniger als 9 Monate) eingeschlossen. Diese Studie untersuchte die Wirksamkeit von 40 mg Trudexa jede zweite Woche in Kombination mit Methotrexat, von 40 mg Trudexa jede zweite Woche als Monotherapie und von Methotrexat als

Monotherapie im Hinblick auf die Verringerung der klinischen Zeichen und Symptome sowie des Fortschreitens der Gelenkschädigung bei rheumatoider Arthritis über einen Zeitraum von 104 Wochen.

Der primäre Endpunkt der Studien I, II und III und der sekundäre Endpunkt der Studie IV war der prozentuale Anteil derjenigen Patienten, die nach 24 bzw. 26 Wochen die ACR 20-Ansprechraten erreichten. Der primäre Endpunkt in Studie V war der prozentuale Anteil derjenigen Patienten, die nach 52 Wochen ein ACR 50-Ansprechen erreichten. Ein weiterer primärer Endpunkt in den Studien III und V war die Verzögerung des Fortschreitens der Krankheit (ermittelt durch Röntgenergebnisse). In Studie III wurde darüber hinaus die Veränderung der Lebensqualität als primärer Endpunkt erfasst.

#### ACR-Ansprechraten

Der prozentuale Anteil der mit Trudexa behandelten Patienten, die ACR 20, 50 oder 70 Ansprechraten erreichten, war in den Studien I, II und III vergleichbar. Die Behandlungsergebnisse mit 40 mg jede zweite Woche sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

**Tabelle 3: ACR-Ansprechraten in placebokontrollierten Studien  
(Prozentualer Anteil der Patienten)**

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

<sup>a</sup> Studie I nach 24 Wochen, Studie II nach 26 Wochen und Studie III nach 24 und 52 Wochen

<sup>b</sup> 40 mg Trudexa jede zweite Woche

<sup>c</sup> MTX = Methotrexat

\*\*p < 0,01, Trudexa gegenüber Placebo

In den Studien I – IV wurde im Vergleich zu Placebo nach 24 bzw. 26 Wochen eine Verbesserung aller individuellen ACR-Ansprechkriterien festgestellt (Anzahl der druckschmerzempfindlichen und geschwollenen Gelenke, Einstufung der Krankheitsaktivität und des Schmerzes durch Arzt und Patienten, Ausmaß der körperlichen Funktionseinschränkung (Health Assessment Questionnaire, HAQ) und CRP-Werte (mg/dl)). In Studie III hielt diese Verbesserung bis zur Woche 52 an. Darüber hinaus hielten die ACR-Ansprechraten bei der Mehrzahl der Patienten, die an der offenen Fortsetzungsperiode teilnahmen, bis Woche 104 an. 114 von 207 Patienten wurden mit 40 mg Trudexa jede zweite Woche für eine Dauer von 60 Monaten weiterbehandelt. Von diesen Patienten wiesen 86, 72 bzw. 41 Patienten nach 60 Monaten ein ACR 20, 50 bzw. 70-Ansprechen auf.

In Studie IV war die ACR 20-Ansprechrate bei Patienten, die mit Trudexa plus Therapiestandard behandelt wurden, statistisch signifikant besser als bei Patienten, die Placebo plus Therapiestandard erhielten (p < 0,001).

Im Vergleich zu Placebo erreichten die mit Trudexa behandelten Patienten in den Studien I - IV bereits ein bis zwei Wochen nach Behandlungsbeginn statistisch signifikante ACR 20- und ACR 50-Ansprechraten.

In Studie V führte die Kombinationstherapie mit Trudexa und Methotrexat bei Methotrexat-naiven Patienten mit früher rheumatoider Arthritis nach 52 Wochen zu einem schnelleren und signifikant größeren ACR-Ansprechen als unter Methotrexat-Monotherapie und Trudexa-Monotherapie. Das Ansprechen wurde bis Woche 104 aufrechterhalten (siehe Tabelle 4).

**Tabelle 4: ACR-Ansprechraten in Studie V  
(Prozentualer Anteil der Patienten)**

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

a. Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Methotrexat-Monotherapie und der Trudexa/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney U Tests.  
b. Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Trudexa-Monotherapie und der Trudexa/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney U Tests.  
c. Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Trudexa-Monotherapie und der Methotrexat-Monotherapie unter Anwendung des Mann-Whitney U Tests.

Nach 52 Wochen erreichten 42,9 % der Patienten, die die Trudexa/Methotrexat-Kombinationstherapie erhielten, eine klinische Remission (DAS28 < 2,6), verglichen mit 20,6 % der Patienten, die Methotrexat als Monotherapie und 23,4 % der Patienten, die Trudexa als Monotherapie erhielten. Bezuglich des Erreichens einer geringen Krankheitsaktivität bei Patienten mit kürzlich diagnostizierter mäßiger bis schwerer rheumatoider Arthritis war die Kombinationstherapie mit Trudexa und Methotrexat gegenüber der Methotrexat- ( $p<0,001$ ) und der Trudexa-Monotherapie ( $p<0,001$ ) klinisch und statistisch überlegen. Das Ansprechen unter den beiden Monotherapien war ähnlich ( $p=0,447$ ).

#### Radiologisches Ansprechen

Die in Studie III mit Trudexa behandelten Patienten waren im Durchschnitt ca. 11 Jahre an rheumatoider Arthritis erkrankt. Die strukturelle Gelenkschädigung wurde radiologisch erfasst und als Veränderung des modifizierten Gesamt-Sharp Scores und seiner Komponenten, dem Ausmaß der Erosionen und der Gelenkspaltverengung (*Joint Space Narrowing*, JSN) ausgedrückt. Die mit Trudexa und Methotrexat behandelten Patienten zeigten nach 6 und 12 Monaten radiologisch eine signifikant geringere Progression als Patienten, die nur Methotrexat erhielten (siehe Tabelle 5). Die Daten der offenen Fortsetzungsperiode zeigen, dass die Hemmung des Fortschreitens der strukturellen Schädigung in einer Untergruppe von Patienten 60 Monate lang anhält. Nach 5 Jahren wurden 113 von 207 Patienten, die ursprünglich jede zweite Woche mit 40 mg Trudexa behandelt wurden, radiologisch beurteilt. Von diesen Patienten zeigten 66 kein Fortschreiten der strukturellen Schädigung, definiert als TSS-Änderung von Null oder weniger.

**Tabelle 5: Mittlere radiologische Veränderungen über 12 Monate in Studie III**

	Placebo/MTX <sup>a</sup>	Trudexa/MTX 40 mg alle zwei Wochen	Placebo/MTX- Trudexa/MTX (95 % Konfidenz-	P-Wert

			intervall <sup>b</sup> )	
Gesamt-Sharp Score	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	<0,001 <sup>c</sup>
Erosion Score	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	<0,001
JSN <sup>d</sup> Score	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

<sup>a</sup>Methotrexat

<sup>b</sup>95 % Konfidenzintervalle für die Unterschiede der Veränderungen der Scores zwischen Methotrexat und Trudexa.

<sup>c</sup>basierend auf Rangsummen-Test

<sup>d</sup>JSN (*Joint Space Narrowing*): Gelenkspaltverengung

In Studie V wurde die strukturelle Gelenkschädigung radiologisch untersucht und als Veränderung des modifizierten Gesamt-Sharp Scores ausgedrückt (siehe Tabelle 6).

**Tabelle 6: Mittlere radiologische Veränderungen nach 52 Wochen in Studie V**

	MTX n=257 (95 % Konfidenz- intervall)	Trudexa n=274 (95 % Konfidenz- intervall)	Trudexa/MTX n=268 (95 % Konfidenz- intervall)	p-Wert <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
Gesamt- Sharp Score	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	<0,001	0,0020	<0,001
Erosion Score	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 Score	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	<0,001	0,0037	0,151

- a. Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Methotrexat-Monotherapie und der Trudexa/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney U Tests.
- b. Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Trudexa-Monotherapie und der Trudexa/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney U Tests.
- c. Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Trudexa-Monotherapie und der Methotrexat-Monotherapie unter Anwendung des Mann-Whitney U Tests.

Der prozentuale Anteil der Patienten ohne radiologische Progression (Veränderung des modifizierten Gesamt-Sharp Scores gegenüber dem Ausgangswert  $\leq 0,5$ ) war nach 52 bzw. 104 Behandlungswochen unter der Kombinationstherapie mit Trudexa und Methotrexat (63,8 % bzw. 61,2 %) signifikant höher als unter der Methotrexat-Monotherapie (37,4 % bzw. 33,5 %,  $p<0,001$ ) und der Trudexa-Monotherapie (50,7 %,  $p<0,002$  bzw. 44,5 %,  $p<0,001$ ).

## Lebensqualität und körperliche Funktionsfähigkeit

In den vier ursprünglichen gut kontrollierten Studien wurden die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die körperliche Funktionsfähigkeit anhand des Index zur körperlichen Funktionseinschränkung (Health Assessment Questionnaire, HAQ) bewertet. In Studie III bildete die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach 52 Wochen einen vor Studienbeginn festgelegten primären Endpunkt. Vom Studienbeginn bis Monat 6 zeigte sich in allen vier Studien und bei allen Dosen/Behandlungsschemen von Trudexa eine im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant größere Verbesserung der körperlichen Funktionseinschränkung (HAQ). In Studie III wurde nach 52 Wochen dasselbe beobachtet. Die in den vier Studien für alle Dosen/Behandlungsschemen gefundenen Ergebnisse des Gesundheitsfragebogens Short Form Health Survey (SF 36) unterstützen diese Befunde. Statistisch signifikante Werte wurden unter Behandlung mit 40 mg Trudexa jede zweite Woche für die körperliche Funktionsfähigkeit (Physical Component Summary, PCS) sowie für den Bereich Schmerz und Vitalität (Pain and Vitality Scores) gefunden. Eine statistisch signifikante Verringerung der Abgeschlagenheit, gemessen anhand des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Score, wurde in allen drei Studien beobachtet, in denen dieser Punkt bewertet wurde (Studien I, III, IV).

In Studie III wurde die Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit im Rahmen der offenen Fortsetzungsperiode über den Behandlungszeitraum von 260 Wochen (60 Monate) aufrechterhalten. Die Verbesserung der Lebensqualität wurde bis zu 156 Wochen (36 Monate) bestimmt, und die Verbesserung hielt über diesen Zeitraum an.

In Studie V zeigten die Patienten unter der Kombinationstherapie mit Trudexa und Methotrexat nach 52 Wochen eine im Vergleich zur Methotrexat- und Trudexa-Monotherapie stärkere Verbesserung ( $p<0,001$ ) des Index zur körperlichen Funktionseinschränkung (HAQ) und der physischen Komponente des SF 36, die über 104 Wochen anhielt.

## Psoriasis-Arthritis

Trudexa wurde bei Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver Psoriasis-Arthritis in einer Dosierung von 40 mg jede zweite Woche in zwei placebokontrollierten Studien, Studie VI und VII, untersucht. In Studie VI wurden 313 erwachsene Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf die Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika über 24 Wochen behandelt. Annähernd 50 % dieser Patienten erhielten Methotrexat. In Studie VII wurden 100 Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Basistherapeutika (DMARDs) über 12 Wochen behandelt. Infolge der kleinen Anzahl untersuchter Patienten ist die Wirksamkeit von Trudexa bei Patienten mit einer ankylosierenden Spondylitis-ähnlichen Psoriasis-Arthropathie ungenügend belegt (siehe Tabelle 7).

**Tabelle 7: ACR-Ansprechraten in placebokontrollierten Psoriasis-Arthritis Studien  
(Prozentualer Anteil der Patienten)**

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

\*\*\* p<0,001 für alle Vergleiche von Trudexa mit Placebo  
 \* p<0,05 für alle Vergleiche von Trudexa mit Placebo

In Studie VI waren die ACR-Ansprechraten in Kombination mit Methotrexat und ohne Methotrexat-Begleittherapie ähnlich.

Die mit Trudexa behandelten Patienten zeigten nach 24 Wochen eine Verbesserung in der körperlichen Funktionsfähigkeit gegenüber dem Ausgangswert, die mit Hilfe des HAQ und des Short Form Health Survey (SF 36) erfasst wurde.

#### Ankylosierende Spondylitis

Trudexa wurde in zwei randomisierten doppelblinden placebokontrollierten Studien in einer Dosierung von 40 mg jede zweite Woche bei 393 Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (mittlerer Ausgangswert der Krankheitsaktivität [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] war in allen Gruppen 6,3), die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hatten, über einen Zeitraum von 24 Wochen untersucht. Als Begleittherapie erhielten 79 (20,1 %) Patienten krankschreibende Antirheumatika und 37 (9,4 %) Patienten Glukokortikoide. Der verblindeten Periode folgte eine offene Fortsetzungsperiode, während die Patienten über bis zu 28 zusätzliche Wochen jede zweite Woche 40 mg Trudexa subkutan erhielten. Patienten (n=215, 54,7 %), die kein ASAS 20-Ansprechen in Woche 12 oder 16 oder 20 erreichten, wurden in einen *Early-Escape-Arm* überführt, in dem sie offen 40 mg Adalimumab jede zweite Woche subkutan erhielten. Diese Patienten wurden nachfolgend in den doppelblinden statistischen Analysen als Non-Responder behandelt.

In der größeren Studie (VIII) mit 315 Patienten zeigten die Ergebnisse eine statistisch signifikante Verbesserung der klinischen Zeichen und Symptome der ankylosierenden Spondylitis bei mit Trudexa behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo. Ein signifikantes Ansprechen wurde zuerst in Woche 2 beobachtet und über 24 Wochen aufrecht erhalten (Tabelle 8).

**Tabelle 8 – Ansprechen bezüglich Wirksamkeit in der placebokontrollierten AS Studie – Studie VIII**  
**Verringerung der klinischen Zeichen und Symptome**

<b>Ansprechen</b>	<b>Placebo n=107</b>	<b>Trudexa n=208</b>
ASAS <sup>a</sup> 20		
Woche 2	16 %	42 %***
Woche 12	21 %	58 %***
Woche 24	19 %	51 %***
ASAS 50		
Woche 2	3 %	16 %***
Woche 12	10 %	38 %***
Woche 24	11 %	35 %***
ASAS 70		
Woche 2	0 %	7 %**
Woche 12	5 %	23 %***
Woche 24	8 %	24 %***
BASDAI <sup>b</sup> 50		
Woche 2	4 %	20 %***
Woche 12	16 %	45 %***
Woche 24	15 %	42 %***

\*\*\*, \*\* statistisch signifikant mit p<0,001, <0,01 für alle Vergleiche von Trudexa mit Placebo in den Wochen 2, 12 und 24

<sup>a</sup> Assessments in Ankylosing Spondylitis

<sup>b</sup> Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Mit Trudexa behandelte Patienten zeigten eine signifikant größere Verbesserung in Woche 12, die über 24 Wochen aufrecht erhalten wurde, sowohl im SF 36 als auch im Fragebogen zur Lebensqualität bei ankylosierender Spondylitis [Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL)].

Ähnliche Verläufe (nicht alle mit statistischer Signifikanz) wurden in der kleineren randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten Studie (IX) mit 82 erwachsenen Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis beobachtet.

#### Morbus Crohn

Die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Trudexa wurde bei über 1.400 Patienten mit mäßig bis schwergradigem, aktiven Morbus Crohn (Crohn's Disease Activity Index (CDAI  $\geq 220$  und  $\leq 450$ )) in randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien untersucht. Bei 478 der eingeschlossenen Patienten (32 %) wurde die Krankheit als schwer eingestuft (CDAI Score  $> 300$  bei gleichzeitiger Einnahme von Glukokortikoiden und/oder Immunsuppressiva), entsprechend der für diese Indikation definierten Patientengruppe (siehe Abschnitt 4.1). Eine Begleitmedikation in gleichbleibender Dosierung mit Aminosalicylaten, Glukokortikoiden und/oder Immunmodulatoren war erlaubt, und bei 79 % der Patienten wurde mindestens eines dieser Medikamente fortgeführt.

Die Induktion einer klinischen Remission (definiert als CDAI  $< 150$ ) wurde in zwei Studien, CLASSIC I und GAIN, untersucht. In CLASSIC I wurden 299 Patienten, die zuvor nicht mit einem TNF-Antagonisten behandelt wurden, in eine von vier Behandlungsgruppen randomisiert: Placebo in Woche 0 und 2, 160 mg Trudexa in Woche 0 und 80 mg in Woche 2, 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 2 sowie 40 mg in Woche 0 und 20 mg in Woche 2. In GAIN wurden 325 Patienten, die nicht mehr ausreichend auf Infliximab ansprachen oder eine Unverträglichkeit gegen Infliximab zeigten, randomisiert und erhielten entweder 160 mg Trudexa in Woche 0 und 80 mg in Woche 2 oder Placebo in Woche 0 und 2. Patienten, bei denen sich primär keine Wirkung zeigte, wurden aus diesen Studien ausgeschlossen und nicht weiter untersucht.

Der Erhalt der klinischen Remission wurde in CHARM untersucht. In der offenen Induktionsphase der CHARM-Studie erhielten 854 Patienten 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 2. In Woche 4 wurden die Patienten randomisiert und erhielten entweder 40 mg alle zwei Wochen, 40 mg jede Woche oder Placebo über den gesamten Studienzeitraum von 56 Wochen. Patienten, die auf die Therapie ansprachen (Minderung des CDAI  $\geq 70$ ), wurden in Woche 4 stratifiziert und unabhängig von denen, die bis Woche 4 noch keine Wirkung zeigten, analysiert. Ein Ausschleichen der Glukokortikoide war ab der 8. Woche erlaubt.

Die klinischen Remissions- und Ansprechraten für CLASSIC I und GAIN sind in Tabelle 9 aufgeführt.

**Tabelle 9 Induktion der klinischen Remission und des Ansprechens**  
**(Prozent der Patienten)**

	CLASSIC I: Infliximab naive Patienten			GAIN: Infliximab erfahrene Patienten	
	Placebo n=74	Trudexa 80/40 mg n = 75	Trudexa 160/80 mg n=76	Placebo n=166	Trudexa 160/80 mg n=159
Woche 4					
Klinische Remission	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinisches Ansprechen (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Alle p-Werte beziehen sich auf den Vergleich der Zahlen für Trudexa *versus* Placebo

\* p<0,001

\*\* p<0,01

Die Remissionsraten in Woche 8 für die Induktionsdosierung mit 160/80 mg und mit 80/40 mg waren vergleichbar, unter der Dosierung mit 160/80 mg wurden häufiger Nebenwirkungen beobachtet.

In Woche 4 zeigten in CHARM 58 % (499/854) der Patienten ein klinisches Ansprechen und wurden in der primären Analyse erfasst. Von diesen Patienten mit klinischem Ansprechen in Woche 4 hatten 48 % bereits zuvor eine Therapie mit TNF-Antagonisten erhalten. Die Raten der anhaltenden Remission und des Ansprechens sind in Tabelle 10 aufgeführt. Die Ergebnisse zur klinischen Remission waren weitgehend konstant, unabhängig davon, ob früher bereits ein TNF-Antagonist verabreicht wurde.

**Tabelle 10: Aufrechterhaltung der klinischen Remission und des Ansprechens**  
**(Prozent der Patienten)**

	Placebo	40 mg Trudexa jede zweite Woche	40 mg Trudexa jede Woche
<b>Woche 26</b>	<b>n=170</b>	<b>n=172</b>	<b>n=157</b>
Klinische Remission	17 %	40 %*	47 %*
Klinisches Ansprechen (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Patienten in Steroid-freier Remission für >=90 Tage <sup>a</sup>	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
<b>Woche 56</b>	<b>n=170</b>	<b>n=172</b>	<b>n=157</b>
Klinische Remission	12 %	36 %*	41 %*
Klinisches Ansprechen (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Patienten in Steroid-freier Remission für >=90 Tage <sup>a</sup>	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

\* p<0,001 bezogen auf den Vergleich der Zahlen für Trudexa *versus* Placebo

\*\* p<0,02 bezogen auf den Vergleich der Zahlen für Trudexa *versus* Placebo

<sup>a</sup> Von den Patienten, die Glukokortikoide zu Beginn erhalten haben

Bei den Patienten, die bis Woche 4 nicht angesprochen hatten, zeigte sich bei 43 % der Trudexa-behandelten Patienten in Woche 12 eine Wirkung, im Vergleich zu 30 % der Placebo-Patienten. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass Patienten, die bis Woche 4 noch nicht auf die Therapie angesprochen haben, von einer Weiterführung der Erhaltungstherapie bis Woche 12 profitieren. Eine Fortsetzung der Therapie über die 12. Woche hinaus zeigte keine signifikant höhere Ansprechraten (siehe Abschnitt 4.2).

## Lebensqualität

In CLASSIC I und GAIN zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung im krankheitsspezifischen IBDQ (inflammatory bowel disease questionnaire)-Gesamtscore in Woche 4 bei Patienten, die in die Trudexa-Gruppen 80/40 mg und 160/80 mg randomisiert wurden, im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Dasselbe zeigte sich in CHARM in Woche 26 und 56 in den Adalimumab-Behandlungsgruppen im Vergleich zur Placebo-Gruppe.

## Immunogenität

Die Bildung von Anti-Adalimumab-Antikörpern ist mit einer erhöhten Clearance und einer verminderten Wirksamkeit von Adalimumab verbunden. Zwischen der Anwesenheit von Anti-Adalimumab-Antikörpern und dem Auftreten von unerwünschten Ereignissen gibt es keinen offensichtlichen Zusammenhang.

Patienten der Studien I, II und III wurden zu mehreren Zeitpunkten der Monate 6 bis 12 auf Antikörper gegen Adalimumab untersucht. In den Pivotal-Studien wurden bei 58 von 1.053 (5,5 %) mit Adalimumab behandelten Patienten Anti-Adalimumab-Antikörper festgestellt, im Vergleich zu 2 von 370 (0,5 %) Patienten unter Placebo. Bei Patienten ohne gleichzeitige Methotrexatbehandlung betrug die Häufigkeit 12,4 %, im Vergleich zu einer Häufigkeit von 0,6 % bei Kombination von Adalimumab mit Methotrexat.

Bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis wurden bei 38 von 376 Patienten (10 %) Anti-Adalimumab-Antikörper unter Behandlung mit Adalimumab festgestellt. Bei Patienten ohne gleichzeitige Methotrexatbehandlung betrug die Häufigkeit 13,5 % (24 von 178 Patienten) im Vergleich zu 7 % (14 von 198 Patienten) bei Kombination von Adalimumab mit Methotrexat.

Bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis wurden bei 17 von 204 Patienten (8,3 %) Anti-Adalimumab-Antikörper unter Behandlung mit Adalimumab festgestellt. Bei Patienten ohne gleichzeitige Methotrexatbehandlung betrug die Häufigkeit 8,6 % (16 von 185 Patienten) im Vergleich zu 5,3 % (1 von 19 Patienten) bei Kombination von Adalimumab mit Methotrexat.

Bei Patienten mit Morbus Crohn, die mit Adalimumab behandelt wurden, wurden bei 7/269 Patienten (2,6 %) Adalimumab-Antikörper identifiziert.

Da die Immunogenitäts-Analysen produktspezifisch sind, ist ein Vergleich mit den Antikörpertypen anderer Produkte nicht sinnvoll.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Nach subkutaner Gabe einer Einzeldosis von 40 mg war die Resorption und Verteilung von Adalimumab langsam. Die maximalen Serumkonzentrationen wurden ungefähr 5 Tage nach Verabreichung erreicht. Die auf Grundlage von drei Studien geschätzte, durchschnittliche absolute Bioverfügbarkeit von Adalimumab betrug nach Gabe einer einzelnen subkutanen Dosis von 40 mg 64 %. Nach intravenösen Einzeldosen von 0,25 bis 10 mg/kg waren die Konzentrationen proportional zur Dosis. Bei Dosen von 0,5 mg/kg (~ 40 mg) war die Clearance zwischen 11 und 15 ml/h, das Verteilungsvolumen ( $V_{ss}$ ) betrug zwischen 5 und 6 Liter, und die mittlere terminale Halbwertszeit lag bei ungefähr zwei Wochen. Die Adalimumab-Konzentrationen in der Synovialflüssigkeit mehrerer Patienten mit rheumatoider Arthritis lagen zwischen 31 % und 96 % der Serumkonzentrationen.

Nach subkutaner Verabreichung von 40 mg Trudexa jede zweite Woche an Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) betragen die mittleren Steady-State-Talkonzentrationen ca. 5 µg/ml (ohne gleichzeitige Gabe von Methotrexat) bzw. 8 – 9 µg/ml (in Kombination mit Methotrexat). Im Steady-State erhöhen sich die Talkonzentrationen der Adalimumab-Serumspiegel nach subkutaner Verabreichung von 20, 40 und 80 mg entweder jede zweite oder jede Woche ungefähr proportional zur Dosis.

Bei Patienten mit Morbus Crohn wurde mit der Induktionsdosis von 80 mg Trudexa in Woche 0, gefolgt von 40 mg Trudexa in Woche 2 eine Talkonzentration von Adalimumab im Serum von ca. 5,5 µg/ml während der Einleitungstherapie erreicht. Mit einer Induktionsdosis von 160 mg Trudexa in Woche 0, gefolgt von 80 mg in Woche 2 wurde eine Talkonzentration im Serum von ca. 12 µg/ml während der Induktionsphase erreicht. Die durchschnittliche Talkonzentration lag bei ca. 7 µg/ml bei Patienten mit Morbus Crohn, die eine Erhaltungsdosis von 40 mg Trudexa alle zwei Wochen erhielten.

Pharmakokinetische Analysen anhand des Datenbestandes von über 1.300 RA-Patienten ergaben eine Tendenz zu einer höheren scheinbaren Adalimumab-Clearance bei steigendem Körpergewicht. Nach Korrektur hinsichtlich der Gewichtsunterschiede schien der Einfluss von Geschlecht und Alter auf die Adalimumab-Clearance gering zu sein. Die Serumkonzentrationen an freiem, nicht an Anti-Adalimumab-Antikörper (AAA) gebundenem Adalimumab waren niedriger bei Patienten mit messbaren AAA. Trudexa wurde nicht bei Kindern oder Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen untersucht.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Aufgrund von Studien zur Einzeldosistoxizität, Toxizität bei Mehrfachgabe und Genotoxizität lassen die nicht aus klinischen Studien gewonnenen Daten keine besondere Gefahr für Menschen erkennen.

Eine Studie zur Toxizität der embryofetalen/perinatalen Entwicklung wurde bei Cynomolgus-Affen mit 0,30 und 100 mg/kg (9 - 17 Affen/Gruppe) durchgeführt. Es gab keine Hinweise auf eine Schädigung der Feten durch Adalimumab. Kanzerogenitätsstudien und eine Standardstudie zur Fertilität und Postnataltoxizität wurden mit Adalimumab nicht durchgeführt, da entsprechende Modelle für einen Antikörper mit begrenzter Kreuzreakтивität mit Nagetier-TNF nicht vorhanden sind und die Entwicklung neutralisierender Antikörper bei Nagetieren fehlt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mannitol  
Citronensäure-Monohydrat  
Natriumcitrat  
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat  
Dinatriummonohydrogenphosphat-Dihydrat  
Natriumchlorid  
Polysorbat 80  
Natriumhydroxid  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Inkompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

18 Monate

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Die Spritze im Umkarton aufbewahren. Nicht einfrieren.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Trudexa 40 mg Injektionslösung in Einzel-Fertigspritze (Glasart I) zum Gebrauch durch den Patienten:

Packungen mit:

- 1 Fertigspritze (0,8 ml sterile Lösung) und 1 Alkoholtupfer in einer Blisterpackung.
- 2 Fertigspritzen (0,8 ml sterile Lösung) mit je 1 Alkoholtupfer in jeweils einer Blisterpackung.
- 4 Fertigspritzen (0,8 ml sterile Lösung) mit je 1 Alkoholtupfer in jeweils einer Blisterpackung.
- 6 Fertigspritzen (0,8 ml sterile Lösung) mit je 1 Alkoholtupfer in jeweils einer Blisterpackung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Abbott Laboratories Ltd.

Queenborough

Kent ME11 5EL

Vereinigtes Königreich

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/03/257/002

EU/1/03/257/003

EU/1/03/257/004

EU/1/03/257/005

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

01. September 2003

#### **10. STAND DER INFORMATION**

{MM/JJJJ}

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Trudexa 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze mit Stichschutz-System

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Einzeldosis-Fertigspritze à 0,8 ml enthält 40 mg Adalimumab.

Adalimumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper, der in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters exprimiert wird.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung in Fertigspritze mit Stichschutz-System.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

#### Rheumatoide Arthritis

Trudexa ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur

- Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika einschließlich Methotrexat angesprochen haben.
- Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind.

Trudexa kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat, oder wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden.

Trudexa verhindert in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

#### Psoriasis-Arthritis

Trudexa ist indiziert zur Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine vorherige Basistherapie angesprochen haben.

#### Ankylosierende Spondylitis

Trudexa ist indiziert zur Behandlung der schweren aktiven ankylosierenden Spondylitis bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben.

#### Morbus Crohn

Trudexa ist indiziert zur Behandlung eines schwergradigen, aktiven Morbus Crohn bei Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Glukokortikoid und/oder einem

Immunsuppressivum nicht ausreichend angesprochen haben und/oder die eine Unverträglichkeit gegen eine solche Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

Während der Induktionsbehandlung sollte Trudexa in Kombination mit Glukokortikoiden verabreicht werden. Im Falle einer Unverträglichkeit gegen Glukokortikoide oder wenn eine weitere Behandlung mit Glukokortikoiden nicht sinnvoll ist, kann Trudexa auch als Monotherapie verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

## 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit Trudexa sollte von einem Facharzt mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der Psoriasis-Arthritis, der ankylosierenden Spondylitis oder des Morbus Crohn eingeleitet und überwacht werden. Patienten, die mit Trudexa behandelt werden, sollte der spezielle Patientenpass ausgehändigt werden.

Nach einer entsprechenden Einweisung in die Injektionstechnik können Patienten Trudexa selbst injizieren, falls ihr Arzt dies für angemessen hält und medizinische Nachuntersuchungen nach Bedarf erfolgen.

Während der Behandlung mit Trudexa sollten andere Begleittherapien (z. B. Glukokortikoide und/oder Immunmodulatoren) optimiert werden.

### Erwachsene

#### Rheumatoide Arthritis

Bei erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis beträgt die empfohlene Dosis von Trudexa 40 mg Adalimumab, die jede zweite Woche als Einzeldosis subkutan injiziert wird. Die Anwendung von Methotrexat sollte während der Behandlung mit Trudexa fortgesetzt werden.

Die Gabe von Glukokortikoiden, Salizylaten, nicht-steroidalen Antiphlogistika oder Analgetika kann während der Behandlung mit Trudexa fortgesetzt werden. Bezuglich der Kombination mit anderen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika als Methotrexat siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

Einige der Patienten, die ausschließlich mit Trudexa behandelt werden und nur unzureichend auf die Therapie ansprechen, könnten von einer Dosiserhöhung auf 40 mg wöchentlich profitieren.

#### Psoriasis-Arthritis und ankylosierende Spondylitis

Bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis und ankylosierender Spondylitis beträgt die empfohlene Dosis von Trudexa 40 mg Adalimumab, die jede zweite Woche als Einzeldosis subkutan injiziert wird.

Für alle oben erwähnten Indikationen weisen die verfügbaren Daten darauf hin, dass ein klinisches Ansprechen üblicherweise innerhalb von 12 Behandlungswochen erreicht wird. Die Fortsetzung der Therapie sollte bei einem Patienten, der innerhalb dieser Zeitspanne nicht anspricht, nochmals sorgfältig überdacht werden.

#### Morbus Crohn

Die empfohlene Induktionsdosis für Trudexa beträgt bei Erwachsenen mit schwergradigem Morbus Crohn 80 mg in Woche 0, gefolgt von 40 mg in Woche 2. Ist ein schnelleres Ansprechen auf die Therapie erforderlich, kann die Dosis auf 160 mg in Woche 0 (Dosis kann als vier Injektionen innerhalb eines Tages oder als zwei Injektionen pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht werden) und 80 mg in Woche 2 erhöht werden, allerdings sollte beachtet werden, dass dies das Risiko für unerwünschte Ereignisse während der Therapieeinleitung erhöht.

Nach der Induktionsbehandlung beträgt die empfohlene Dosis 40 mg als subkutane Injektion jede zweite Woche. Wenn Trudexa abgesetzt wurde, kann es erneut verabreicht werden, wenn die Zeichen

und Symptome der Erkrankung wieder auftreten. Zu einer erneuten Verabreichung nach mehr als 8 Wochen seit der letzten Dosis liegen nur wenige Erfahrungen vor.

Während der Erhaltungstherapie können Glukokortikoide gemäß den klinischen Empfehlungen ausgeschlichen werden.

Patienten, bei denen ein Wirkverlust auftritt, können von einer Erhöhung der Dosis auf 40 mg Trudexa pro Woche profitieren.

Einige Patienten, die bis Woche 4 noch nicht auf die Therapie angesprochen haben, können von einer Weiterführung der Erhaltungstherapie bis Woche 12 profitieren. Eine weitere Behandlung von Patienten, die in diesem Zeitraum nicht auf die Therapie angesprochen haben, sollte sorgfältig abgewogen werden.

#### Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

#### Kinder und Jugendliche

Zur Anwendung an Kindern liegen keine Erfahrungen vor.

#### Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen

Trudexa wurde in dieser Patientengruppe nicht untersucht. Eine Dosisempfehlung kann nicht gegeben werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Aktive Tuberkulose oder andere schwere Infektionen wie Sepsis und opportunistische Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).

Mäßige bis schwere Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III/IV) (siehe Abschnitt 4.4).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung**

#### Infektionen

Patienten müssen im Hinblick auf Infektionen einschließlich Tuberkulose vor, während und nach Behandlung mit Trudexa engmaschig überwacht werden. Da die Elimination von Adalimumab bis zu 5 Monate dauern kann, sollte die Überwachung über diesen Zeitraum fortgesetzt werden.

Eine Behandlung mit Trudexa sollte bei Patienten mit aktiven Infektionen einschließlich chronischen oder lokalisierten Infektionen erst eingeleitet werden, wenn die Infektionen unter Kontrolle sind.

Patienten, bei denen sich unter Behandlung mit Trudexa eine neue Infektion entwickelt, sollten engmaschig beobachtet werden. Tritt bei einem Patienten eine schwere Infektion neu auf, sollte Trudexa so lange abgesetzt werden, bis die Infektionen unter Kontrolle sind. Bei Patienten mit anamnestisch bekannten rezidivierenden Infektionen sowie mit Grunderkrankungen und Begleitmedikationen, die das Entstehen von Infektionen begünstigen, darunter auch die medikamentöse Behandlung mit Immunsuppressiva, sollte die Anwendung von Trudexa durch den behandelnden Arzt mit Vorsicht abgewogen werden.

Schwere Infektionen, Sepsis, Tuberkulose und andere opportunistische Infektionen, auch solche mit tödlichem Ausgang, sind im Zusammenhang mit Trudexa beschrieben worden.

### Schwere Infektionen:

Ein erhöhtes Risiko für schwere Infektionen wurde bei Patienten, die Trudexa in klinischen Studien erhielten, beobachtet. Berichte nach Markteinführung stützen diese Beobachtung. Von besonderer Bedeutung sind Infektionen wie Pneumonie, Pyelonephritis, septische Arthritis und Septikämie.

### Tuberkulose:

Es gab Berichte von Tuberkulose bei Patienten, die Trudexa erhielten. Es sei darauf hingewiesen, dass in der Mehrheit solcher Berichte die Tuberkulose extrapulmonär war, d. h. disseminiert.

Vor Beginn der Behandlung mit Trudexa müssen alle Patienten sowohl auf aktive als auch auf inaktive (latente) Tuberkuloseinfektionen untersucht werden. Zu dieser Untersuchung sollte eine eingehende medizinische Anamnese gehören. Diese sollte eine persönliche Tuberkulosevorerkrankung, mögliche frühere Kontakte zu Patienten mit aktiver Tuberkulose und eine frühere bzw. derzeitige Behandlung mit Immunsuppressiva abklären. Geeignete Screeningtests (d. h. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thoraxaufnahme) sollten bei allen Patienten durchgeführt werden (nationale Empfehlungen sollten befolgt werden). Es wird empfohlen, die Durchführung dieser Tests auf dem Patientenpass zu dokumentieren. Verschreibende Ärzte werden an das Risiko der falsch-negativen Ergebnisse des Tuberkulin-Hauttests, insbesondere bei schwer erkrankten oder immunsupprimierten Patienten, erinnert.

Wird eine aktive Tuberkulose diagnostiziert, darf die Behandlung mit Trudexa nicht eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Wird eine latente Tuberkulose diagnostiziert, muss vor der ersten Gabe von Trudexa eine geeignete Tuberkulose-Prophylaxe entsprechend den nationalen Empfehlungen durchgeführt werden. In diesem Fall sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Trudexa-Therapie sehr sorgfältig abgewogen werden.

Die Patienten sind anzuweisen, ärztlichen Rat einzuholen, falls es während oder nach der Behandlung mit Trudexa zu klinischen Symptomen (z. B. anhaltendem Husten, Kräfteschwund/Gewichtsverlust, leicht erhöhte Körpertemperatur) kommt, die auf eine Tuberkuloseinfektion hinweisen.

### Andere opportunistische Infektionen:

Unter einer Therapie mit Trudexa wurde von schweren und schwerwiegenden opportunistischen Infektionen berichtet, zum Beispiel *Pneumocystis carinii*-Pneumonie, disseminierte Histoplasmose, Listeriose und Aspergillose.

Zeigt ein Patient, der Trudexa erhält, anhaltende/atypische Anzeichen oder Symptome von Infektionen oder eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes, müssen gängige opportunistische Erkrankungen in Erwägung gezogen werden.

### Hepatitis B Reaktivierung

Die Reaktivierung einer Hepatitis B trat bei Patienten auf, die einen TNF-Antagonisten, einschließlich Trudexa, erhielten und chronische Träger dieses Virus sind. Einige Fälle nahmen einen tödlichen Ausgang. Patienten mit einem Risiko für eine HBV-Infektion müssen vor Beginn der Therapie mit Trudexa auf Anzeichen einer früheren HBV-Infektion untersucht werden. Träger von HBV, die eine Behandlung mit Trudexa benötigen, müssen engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion sowohl während der gesamten Therapie als auch mehrere Monate nach Beendigung der Therapie überwacht werden. Es gibt keine ausreichenden Daten zur Vorbeugung einer HBV-Reaktivierung durch eine antivirale Therapie bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten behandelt werden und Träger von HBV sind. Patienten, bei denen eine HBV-Reaktivierung auftritt, müssen Trudexa absetzen, und eine effektive antivirale Therapie mit geeigneter unterstützender Behandlung muss eingeleitet werden.

## Neurologische Ereignisse

TNF-Antagonisten einschließlich Trudexa wurden in seltenen Fällen mit dem neuen Auftreten oder der Verstärkung der klinischen Symptomatik und/oder dem radiologischen Nachweis von demyelinisierenden Erkrankungen in Verbindung gebracht. Die Verordnung von Trudexa sollte bei Patienten mit vorbestehenden oder beginnenden demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS vom verschreibenden Arzt sorgfältig abgewogen werden.

## Allergische Reaktionen

In klinischen Studien wurden bei subkutaner Verabreichung von Trudexa keine schwerwiegenden allergischen unerwünschten Reaktionen beobachtet. Nicht schwerwiegende allergische Reaktionen im Zusammenhang mit Trudexa wurden in klinischen Studien gelegentlich beobachtet. Seit der Markteinführung wurde nach Verabreichung von Trudexa in sehr seltenen Fällen das Auftreten von schwerwiegenden allergischen Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen berichtet. Falls eine anaphylaktische Reaktion oder andere schwerwiegende allergische Reaktionen auftreten, sollte Trudexa sofort abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Die Nadel-Schutzhülle der Spritze enthält Naturgummi (Latex). Bei Patienten, die gegenüber Latex empfindlich sind, kann dieses zu schweren allergischen Reaktionen führen.

## Immunsuppression

In einer Studie mit 64 Patienten mit rheumatoider Arthritis, die mit Trudexa behandelt wurden, ergab sich kein Beleg für eine Abschwächung der Überempfindlichkeitsreaktion vom verzögerten Typ, für eine Abnahme der Immunglobulinkonzentration oder für Veränderungen der Zahl von Effektor-T- und B-Zellen, NK-Zellen, Monozyten/Makrophagen und neutrophilen Granulozyten.

## Maligne und lymphoproliferative Erkrankungen

Innerhalb kontrollierter Phasen von klinischen Studien wurden bei Patienten unter TNF-Antagonisten im Vergleich zu Kontrollpatienten mehr Fälle von malignen Erkrankungen, einschließlich Lymphome beobachtet. Allerdings war das Auftreten selten. Darüber hinaus wird die Risikoeinschätzung dadurch erschwert, dass bei Patienten mit langjährig bestehender rheumatoider Arthritis und hoch aktiver, entzündlicher Erkrankung ein erhöhtes Grundrisiko für Lymphome besteht. Nach dem derzeitigen Kenntnisstand kann ein mögliches Risiko für die Entwicklung von Lymphomen oder anderen malignen Erkrankungen bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten behandelt werden, nicht ausgeschlossen werden.

Es wurden keine Studien durchgeführt, in die Patienten mit einer malignen Erkrankung in der Vorgeschichte eingeschlossen wurden oder in denen die Behandlung bei Patienten fortgesetzt wurde, die eine maligne Erkrankung entwickelten, während sie Trudexa erhielten. Daher sollte zusätzliche Vorsicht bei der Behandlung dieser Patienten mit Trudexa angewandt werden (siehe Abschnitt 4.8).

In einer exploratorischen klinischen Studie zur Evaluierung der Anwendung von einem anderen TNF-Antagonisten, Infliximab, bei Patienten mit mäßiger bis schwerer chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) wurden bei mit Infliximab behandelten Patienten im Vergleich zu Kontrollpatienten mehr maligne Erkrankungen, meistens der Lunge oder des Kopfes und Halses, berichtet. Alle Patienten waren in der Vorgeschichte starke Raucher. Daher müssen TNF-Antagonisten bei COPD-Patienten mit Vorsicht angewendet werden, ebenso bei Patienten mit erhöhtem Risiko für maligne Erkrankungen als Folge starken Rauchens.

## Hämatologische Reaktionen

Im Zusammenhang mit TNF-blockierenden Substanzen wurde in seltenen Fällen über das Auftreten von Panzytopenie einschließlich aplastischer Anämie berichtet. Unerwünschte Ereignisse des blutbildenden Systems einschließlich medizinisch signifikanter Zytopenie (z. B. Thrombozytopenie,

Leukopenie) wurden unter Trudexa vereinzelt berichtet. Alle Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass sie sofort einen Arzt aufsuchen sollten, wenn sie unter der Trudexa-Therapie Anzeichen und Symptome entwickeln, die auf eine Blutdyskrasie hindeuten (z. B. anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blutung, Blässe). Bei Patienten mit bestätigten signifikanten hämatologischen Abnormalitäten sollte eine Unterbrechung der Trudexa-Therapie in Betracht gezogen werden.

### Impfungen

Vergleichbare Antikörper-Antworten auf einen Standard 23-valenten Pneumokokkenimpfstoff und einen trivalenten Influenzaimpfstoff wurden in einer Studie bei 226 Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis, die mit Adalimumab oder Placebo behandelt wurden, beobachtet. Es liegen keine Daten vor über eine sekundäre Infektionsübertragung durch Lebendvakzine bei Patienten, die Trudexa erhielten. Patienten können gleichzeitig zur Trudexa-Therapie Impfungen erhalten, mit Ausnahme von Lebendimpfstoffen.

### Dekompensierte Herzinsuffizienz

In einer klinischen Studie mit einem anderen TNF-Antagonisten wurde eine Verschlechterung einer dekompensierten Herzinsuffizienz sowie eine Erhöhung der damit einhergehenden Mortalität beobachtet. Bei mit Trudexa behandelten Patienten wurden ebenfalls Fälle einer Verschlechterung einer dekompensierten Herzinsuffizienz berichtet. Trudexa sollte bei Patienten mit leichter Herzinsuffizienz (NYHA Klasse I/II) mit Vorsicht eingesetzt werden. Trudexa darf nicht bei mäßiger bis schwerer Herzinsuffizienz angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Die Behandlung mit Trudexa muss bei Patienten, die neue oder sich verschlechternde Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz entwickeln, abgesetzt werden.

### Autoimmunprozesse

Die Behandlung mit Trudexa kann zur Bildung von Autoantikörpern führen. Der Einfluss einer Langzeitbehandlung mit Trudexa auf die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen ist nicht bekannt. Entwickelt ein Patient nach der Behandlung mit Trudexa Symptome, die auf ein Lupus-ähnliches Syndrom hindeuten und wird positiv auf Antikörper gegen doppelsträngige DNA getestet, darf die Behandlung mit Trudexa nicht weitergeführt werden (siehe Abschnitt 4.8).

### Gleichzeitige Anwendung von TNF-Antagonisten und Anakinra

In klinischen Studien wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Anakinra und einem anderen TNF-Antagonisten, Etanercept, schwere Infektionen beobachtet, während die Kombinationstherapie im Vergleich zur Etanercept-Monotherapie keinen zusätzlichen klinischen Nutzen aufwies. Aufgrund der Art der unerwünschten Ereignisse, die unter der Kombinationstherapie mit Etanercept und Anakinra beobachtet wurden, könnten ähnliche Toxizitäten auch aus der Kombination von Anakinra und anderen TNF-Antagonisten resultieren. Daher wird die Kombination von Adalimumab und Anakinra nicht empfohlen.

### Operationen

Es liegen begrenzte Erfahrungen hinsichtlich der Verträglichkeit von Trudexa im Rahmen von operativen Eingriffen vor. Bei der Planung von operativen Eingriffen sollte die lange Halbwertszeit von Adalimumab berücksichtigt werden. Patienten, die während der Therapie mit Trudexa operiert werden, sollten im Hinblick auf Infektionen engmaschig überwacht und geeignete Maßnahmen ergriffen werden. Es liegen begrenzte Erfahrungen hinsichtlich der Verträglichkeit von Trudexa im Rahmen von Gelenkersatzoperationen vor.

### Dünndarmstenose

Ein unzureichendes Ansprechen auf die Behandlung bei Morbus Crohn kann ein Hinweis für eine fibrotische Stenose sein, die gegebenenfalls chirurgisch behandelt werden sollte. Nach den verfügbaren Daten scheint Trudexa eine Stenose weder zu verschlimmern noch zu verursachen.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Trudexa wurde bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis sowohl als Monotherapie, als auch in der Kombination mit Methotrexat untersucht. Die Bildung von Antikörpern war bei gleichzeitiger Anwendung von Trudexa und Methotrexat niedriger als unter Monotherapie. Die Anwendung von Trudexa ohne Methotrexat führte zu einer gesteigerten Bildung von Antikörpern, einer erhöhten Clearance und einer verminderten Wirksamkeit von Adalimumab (siehe Abschnitt 5.1).

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Trudexa bei schwangeren Frauen vor.

Eine Studie zur Entwicklungstoxizität an Affen ergab keine Hinweise auf eine maternale Toxizität, Embryotoxizität oder Teratogenität. Präklinische Daten zur postnatalen Toxizität von Adalimumab sowie seinen Auswirkungen auf die Fertilität liegen nicht vor (siehe Abschnitt 5.3).

Bei Anwendung von Adalimumab während der Schwangerschaft könnten wegen der TNF- $\alpha$ -Hemmung die normalen Immunantworten des Neugeborenen beeinflusst werden. Die Gabe von Adalimumab während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen. Frauen im gebärfähigen Alter wird nachdrücklich empfohlen, zur Vermeidung einer Schwangerschaft geeignete Empfängnisverhütungsmethoden anzuwenden und diese mindestens fünf Monate nach der letzten Gabe von Trudexa fortzuführen.

##### Anwendung in der Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Adalimumab in die Muttermilch übergeht oder nach Aufnahme mit der Nahrung systemisch resorbiert wird.

Da humane Immunglobuline in die Muttermilch übergehen, dürfen Frauen nach der letzten Gabe von Trudexa mindestens fünf Monate lang nicht stillen.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Untersuchungen zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Klinische Studien

Trudexa wurde bei 5.293 Patienten in kontrollierten und offenen Studien über einen Zeitraum von bis zu 60 Monaten untersucht. Diese Studien umfassten Patienten mit kurz und langjährig bestehender rheumatoider Arthritis sowie Patienten mit Psoriasis-Arthritis, ankylosierender Spondylitis und Morbus Crohn. Die Daten in Tabelle 1 basieren auf kontrollierten Studien (I – IX, CLASSIC I, GAIN und CHARM) (beschrieben in Abschnitt 5.1) und umfassen 3.271 mit Trudexa behandelte Patienten und 1.809 Patienten, die während der kontrollierten Studienphase Placebo oder eine aktive Vergleichssubstanz erhielten.

Der Anteil der Patienten, die die Behandlung während der doppelblinden, kontrollierten Phase der Studien I – IX, CLASSIC I, GAIN und CHARM aufgrund unerwünschter Ereignisse abbrachen, betrug 5,7 % in der Trudexa-Gruppe und 5,3 % in der Kontroll-Gruppe.

Unerwünschte Ereignisse (sowohl klinische als auch Laborwerte) der Studien I – IX, CLASSIC I, GAIN und CHARM mit zumindest möglichem Kausalzusammenhang mit Adalimumab sind in der Tabelle 1 nach Organsystem und Häufigkeit (sehr häufig  $\geq 1/10$ ; häufig  $\geq 1/100 < 1/10$ ; gelegentlich  $\geq 1/1000 < 1/100$  und selten  $< 1/1000$ ) aufgelistet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**Tabelle 1**  
**Unerwünschte Wirkungen in klinischen Studien**

Organsystem	Häufigkeit	Unerwünschtes Ereignis
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig Gelegentlich Selten	Infektionen des unteren Respirationstraktes (einschließlich Pneumonie, Bronchitis), Virusinfektionen (einschließlich Influenza, Herpesinfektionen), Candidiasis, bakterielle Infektionen (einschließlich Harnwegsinfektionen), Infektionen der oberen Atemwege  Sepsis, opportunistische Infektionen (einschließlich Tuberkulose, Histoplasmose), Abzess, Gelenkinfektion, Wundinfektion, Hautinfektion (einschließlich Weichteilinfektion und Impetigo) oberflächliche Pilzinfektionen (einschließlich Haut, Nagel, Fuß)  Nekrotisierende Fasziitis, virale Meningitis, Divertikulitis
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	Gelegentlich Selten	Hautpapillom  Lymphom, solide Organumoren (einschließlich Brust, Eierstock, Hoden), Plattenepithelkarzinome der Haut
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig Gelegentlich Selten	Lymphopenie  Neutropenie, (einschließlich Agranulozytose), Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Lymphadenopathie, Leukozytose  Panzytopenie, idiopathische thrombozytopenische Purpura
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich Selten	Systemischer Lupus erythematoses, Angioödem, Arzneimittel-Überempfindlichkeit, saisonale Allergie  Serumkrankheit
Endokrine Erkrankungen	Selten	Schildrüsenfunktionsstörung (einschließlich Struma)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gelegentlich Selten	Hypokalämie, erhöhte Blutfette, Appetistörungen (einschließlich Anorexie), Hyperurikämie  Hyperkalzämie

Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Stimmungsschwankungen, Ängstlichkeit (einschließlich Nervosität und Agitation)
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Benommenheit (einschließlich Schwindel), Kopfschmerzen, neurologische Empfindungsstörungen (einschließlich Parästhesien)
	Gelegentlich	Synkope, Migräne, Tremor, Schlafstörungen
	Selten	Multiple Sklerose
Augenerkrankungen	Häufig	Infektion, Reizung oder Entzündung des Auges
	Gelegentlich	Störungen des Sehvermögens, Empfindungsstörungen der Augen,
	Selten	Panophthalmie, Iritis, Glaukom
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths	Gelegentlich	Tinnitus, Ohrbeschwerden (einschließlich Schmerz und Schwellung)
	Selten	Hörverlust
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Arrhythmie, Tachykardie, Herzklopfen
	Selten	Herzstillstand, Koronarinsuffizienz, Angina Pectoris, Perikarderguss
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Blutdruckerhöhung, Flush, Hämatome
	Selten	Gefäßverschluss, Aortenstenose, Thrombophlebitis, Aortenaneurysma
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums	Häufig	Husten, nasopharyngealer Schmerz,
	Gelegentlich	Asthma, Dyspnoe, Dysphonie, nasale Verstopfung
	Selten	Lungenödem, pharyngeales Ödem, Pleuraerguss, Pleuritis
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Häufig	Diarrhoe, Abdominalschmerzen, Stomatitis und Mundulzeration, Übelkeit
	Gelegentlich	Rektale Blutung, Gastritis, Erbrechen, Dyspepsie, abdominale Blähungen, Verstopfung
	Selten	Intestinale Stenose, Kolitis, Enteritis, Oesophagitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Erhöhung der Leberenzyme
	Selten	Lebernekrose, Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Hautausschlag, Dermatitis, Ekzem, Pruritus, Haarausfall
	Gelegentlich	Urtikaria, Psoriasis, Ekchymose und vermehrt Blutergüsse, Purpura
	Selten	Erythema multiforme, Pannikulitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Muskuloskelettale Schmerzen
	Selten	Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Hämaturie, eingeschränkte Nierenfunktion, Blasen- und Harnröhrenbeschwerden
	Selten	Proteinurie, Nierenschmerzen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Störungen des Menstruationszyklus und Blutungsstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Reaktion an der Injektionsstelle (einschließlich Schmerz, Schwellung, Rötung oder Pruritus)
	Häufig	Fieber, Müdigkeit/Abgeschlagenheit (einschließlich Asthenie und Unwohlsein)
	Gelegentlich	Brustschmerzen, Ödeme, Grippe-ähnliche Symptome
Untersuchungen	Gelegentlich	Erhöhung der Kreatinphosphokinase im Blut, Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit, Nachweis von Autoantikörpern
Verletzung und Vergiftung	Gelegentlich	Versehentliche Verletzung, beeinträchtigte Wundheilung

### Reaktionen an der Injektionsstelle

In den zwölf kontrollierten Studien entwickelten 16 % der mit Trudexa behandelten Patienten Reaktionen an der Injektionsstelle (Erytheme und/oder Jucken, Hämorrhagien, Schmerz oder Schwellung) im Vergleich zu 10 % der Patienten unter Placebo oder aktiver Vergleichssubstanz. Die Reaktionen an der Injektionsstelle machten im Allgemeinen kein Absetzen des Arzneimittels erforderlich.

### Infektionen

In den zwölf kontrollierten Studien betrug die Infektionsrate bei den mit Trudexa behandelten Patienten 1,49 pro Patientenjahr und bei den Patienten unter Placebo und aktiver Kontrolle 1,42 pro Patientenjahr. Die Infektionen beinhalteten primär Infektionen der oberen Atemwege, Bronchitis und Harnwegsinfektionen. Die meisten Patienten setzten die Behandlung mit Trudexa nach Abheilen der Infektion fort.

Die Inzidenz schwerer Infektionen lag in der Trudexa-Gruppe bei 0,03 pro Patientenjahr und in der Placebo- und aktiven Kontroll-Gruppe bei 0,03 pro Patientenjahr.

In kontrollierten und offenen Studien mit Trudexa wurden schwerwiegende Infektionen (darunter in seltenen Fällen tödlich verlaufende Infektionen), einschließlich Fällen von Tuberkulose (darunter miliare und extrapulmonale Lokalisationen) und invasive opportunistische Infektionen (z. B. disseminierte Histoplasmose, Pneumocystis carinii-Pneumonie, Aspergillose und Listeriose) berichtet. Die meisten Fälle von Tuberkulose traten innerhalb der ersten 8 Monate nach Beginn der Therapie auf und können die Reaktivierung einer latent bestehenden Erkrankung darstellen.

#### Maligne und lymphoproliferative Erkrankungen

Während der kontrollierten Phasen der zehn klinischen Studien mit Trudexa, die mindestens zwölf Wochen durchgeführt wurden (I – IX und CHARM) bei Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis, ankylosierender Spondylitis oder Morbus Crohn wurden maligne Erkrankungen, die keine Lymphome oder nicht-melanomartige Hauttumore waren, beobachtet. Die Rate (95 % Konfidenzintervall) betrug 5,7 (3,3; 10,1) pro 1000 Patientenjahre bei 2.887 mit Trudexa behandelten Patienten gegenüber einer Rate von 4,1 (1,5; 10,9) pro 1000 Patientenjahre bei 1.570 Kontrollpatienten (die mediane Behandlungsdauer betrug 5,7 Monate bei Patienten, die mit Trudexa und 5,5 Monate bei Patienten, die mit einer Vergleichssubstanz behandelt wurden). Die Rate (95 % Konfidenzintervall) von nicht-melanomartigen Hauttumoren betrug 7,6 (4,7; 12,4) pro 1000 Patientenjahre bei den mit Trudexa behandelten Patienten und 2,0 (0,5; 8,2) pro 1000 Patientenjahre bei Kontrollpatienten. Bei diesen Hauttumoren traten Plattenepithelkarzinome mit einer Rate (95 % Konfidenzintervall) von 2,4 (1,0; 5,7) pro 1000 Patientenjahre bei mit Trudexa behandelten Patienten auf und 0 pro 1000 Patientenjahre bei Kontrollpatienten. Die Rate (95 % Konfidenzintervall) von Lymphomen betrug 1,0 (0,2; 3,8) pro 1000 Patientenjahre bei mit Trudexa behandelten Patienten und 1,0 (0,1; 7,3) pro 1000 Patientenjahre bei Kontrollpatienten.

Fasst man die kontrollierten Phasen der zehn Studien (I – IX und CHARM) und die noch andauernden offenen Fortsetzungsstudien mit einer medianen Therapiedauer von annähernd 2 Jahren, 4.843 eingeschlossenen Patienten und über 13.000 Patientenjahren zusammen, beträgt die beobachtete Rate von malignen Erkrankungen, die keine Lymphome oder nicht-melanomartige Hauttumore waren, ungefähr 13,6 pro 1000 Patientenjahre. Die beobachtete Rate von nicht-melanomartigen Hauttumoren beträgt annähernd 9,0 pro 1000 Patientenjahre, und die beobachtete Rate von Lymphomen beträgt annähernd 1,2 pro 1000 Patientenjahre.

In der Zeit nach Markteinführung seit Januar 2003, vorwiegend aus Erfahrungen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, beträgt die gemeldete Rate von malignen Erkrankungen, die keine Lymphome oder nicht-melanomartige Hauttumore waren, annähernd 1,7 pro 1000 Patientenjahre. Für nicht-melanomartige Hauttumore und für Lymphome wurden Raten von annähernd 0,2 bzw. 0,4 pro 1000 Patientenjahre gemeldet (siehe Abschnitt 4.4).

#### Autoantikörper

In den Studien I – V bei rheumatoider Arthritis wurden zu mehreren Zeitpunkten Serumproben von Patienten auf Autoantikörper untersucht. Von denjenigen Patienten, die in diesen Studien bei Behandlungsbeginn negative Titer für antinukleäre Antikörper hatten, wiesen 11,9 % der mit Trudexa behandelten Patienten und 8,1 % der Patienten unter Placebo und aktiver Kontrolle in Woche 24 positive Titer auf. Zwei der 3.441 mit Trudexa behandelten Patienten in allen Studien bei rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis entwickelten klinische Anzeichen eines erstmalig auftretenden Lupus-ähnlichen Syndroms. Nach Absetzen der Behandlung erholten sich die Patienten. Lupusnephritis oder zentralnervöse Symptome traten bei keinem der Patienten auf.

#### Erhöhungen der Leberenzyme

*Klinische Studien bei rheumatoider Arthritis:* In den kontrollierten klinischen Studien bei rheumatoider Arthritis (Studien I – IV) waren Erhöhungen der ALT-Werte bei Patienten, die Adalimumab oder Placebo erhielten, ähnlich. Bei Patienten mit früher rheumatoider Arthritis

(Erkrankungsdauer weniger als 3 Jahre) (Studie V) waren Erhöhungen der ALT-Werte im Kombinationsarm (Trudexa/Methotrexat) im Vergleich zum Methotrexat-Monotherapie-Arm oder dem Trudexa-Monotherapie-Arm häufiger.

*Klinische Studien bei Psoriasis-Arthritis:* Erhöhungen der ALT-Werte waren bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis (Studien VI – VII) im Vergleich zu Patienten in klinischen Studien bei rheumatoider Arthritis häufiger.

In allen Studien (I – VII) wiesen die Patienten mit erhöhten ALT-Werten keine Symptome auf und die Erhöhungen waren in den meisten Fällen vorübergehend und normalisierten sich unter der fortgesetzten Behandlung.

*Klinische Studien bei Morbus Crohn:* In kontrollierten klinischen Studien waren Erhöhungen der ALT-Werte bei Patienten, die Adalimumab oder Placebo erhielten, vergleichbar.

#### Zusätzliche unerwünschte Ereignisse nach Markteinführung oder aus klinischen Studien der Phase IV

Die zusätzlichen unerwünschten Ereignisse in Tabelle 2 wurden nach Markteinführung oder im Rahmen von klinischen Studien der Phase IV berichtet:

**Tabelle 2**  
**Unerwünschte Ereignisse nach Markteinführung und aus klinischen Studien der Phase IV**

<b>Organsystem</b>	<b>Unerwünschtes Ereignis</b>
Leber- und Gallenerkrankungen	Reaktivierung einer Hepatitis B
Erkrankungen des Nervensystems	demyelinisierende Erkrankungen (z. B. Optikusneuritis)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums	interstitielle Lungenerkrankung, einschließlich Lungenfibrose
Erkrankungen der Haut- und des Unterhautzellgewebes	kutane Vaskulitis
Erkrankungen des Immunsystems	anaphylaktische Reaktion

#### **4.9 Überdosierung**

Während der klinischen Studien wurde keine dosisbegrenzende Toxizität beobachtet. Die höchste untersuchte Dosierung lag bei intravenösen Mehrfachdosen von 10 mg/kg.

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Immunsuppressiva.

ATC-Code: L04AA17

#### Wirkmechanismus

Adalimumab bindet spezifisch an TNF und neutralisiert dessen biologische Funktion, indem es die Interaktion mit den zellständigen p55- und p75-TNF-Rezeptoren blockiert.

Adalimumab beeinflusst weiterhin biologische Reaktionen, die durch TNF ausgelöst oder gesteuert werden, einschließlich der Veränderungen der Konzentrationen von für die Leukozytenmigration

verantwortlichen Adhäsionsmolekülen (ELAM-1, VCAM-1 und ICAM-1 mit einem IC<sub>50</sub> von 1-2 X 10<sup>-10</sup> M).

### Pharmakodynamische Wirkungen

Nach Behandlung mit Trudexa wurde bei Patienten mit rheumatoider Arthritis eine im Vergleich zu den Ausgangswerten rasche Konzentrationsabnahme der Akute-Phase-Entzündungsparameter (C-reaktives Protein (CRP) und Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG)) und der Serumzytokine (IL-6) beobachtet. Die Serumspiegel von Matrixmetalloproteininasen (MMP-1 und MMP-3), die für die Knorpelzerstörung verantwortliche Gewebsumwandlung hervorrufen, waren nach der Verabreichung von Trudexa ebenfalls vermindert. Bei mit Trudexa behandelten Patienten besserte sich im Allgemeinen die mit einer chronischen Entzündung einhergehende Veränderung der Blutwerte.

Ein schneller Rückgang der CRP-Werte wurde auch bei Morbus Crohn-Patienten beobachtet.

### Klinische Studien

#### Rheumatoide Arthritis

Im Rahmen aller klinischen Studien bei rheumatoider Arthritis wurde Trudexa bei mehr als 3.000 Patienten untersucht. Einige Patienten wurden über einen Zeitraum von bis zu 60 Monaten behandelt. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Trudexa in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis wurde in fünf randomisierten, doppelblinden und gut kontrollierten Studien untersucht.

In Studie I wurden 271 Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis untersucht. Die Patienten waren ≥ 18 Jahre alt, die Behandlung mit mindestens einem Basistherapeutikum war fehlgeschlagen, Methotrexat in Dosen von 12,5 bis 25 mg (10 mg bei Methotrexat-Intoleranz) pro Woche zeigte eine unzureichende Wirkung und die Methotrexat-Dosis lag gleich bleibend bei 10 bis 25 mg pro Woche. Während eines Zeitraums von 24 Wochen wurden jede zweite Woche Dosen von 20, 40 oder 80 mg Trudexa oder Placebo verabreicht.

An Studie II nahmen 544 Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis teil. Die Patienten waren ≥ 18 Jahre alt und die Behandlung mit mindestens einem Basistherapeutikum war fehlgeschlagen. Trudexa wurde über 26 Wochen als subkutane Injektion in Dosen von 20 mg oder 40 mg jede zweite Woche mit Placebo-Injektionen in den dazwischen liegenden Wochen oder in Dosen von 20 mg oder 40 mg wöchentlich verabreicht; Placebo wurde während desselben Zeitraums wöchentlich verabreicht. Andere krankheitsmodifizierende Antirheumatika waren nicht erlaubt.

Studie III wurde bei 619 Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis durchgeführt. Die Patienten waren ≥ 18 Jahre alt, Methotrexat in Dosen von 12,5 bis 25 mg (10 mg bei Methotrexat-Intoleranz) pro Woche hatte eine unzureichende Wirksamkeit und die Methotrexat-Dosis lag gleich bleibend bei 12,5 bis 25 mg pro Woche. Es gab in dieser Studie drei Behandlungsgruppen. Die erste Gruppe erhielt über einen Zeitraum von 52 Wochen wöchentlich eine Placebo-Injektion. Die zweite Gruppe wurde 52 Wochen lang mit wöchentlich 20 mg Trudexa behandelt. Die dritte Gruppe erhielt jede zweite Woche 40 mg Trudexa mit Placebo-Injektionen in den dazwischen liegenden Wochen. Im Anschluss wurden die Patienten in eine offene Fortsetzungsperiode überführt und erhielten bis zu 60 Monate lang jede zweite Woche 40 mg Trudexa.

In Studie IV wurde die Sicherheit bei 636 Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis untersucht. Die Patienten waren ≥ 18 Jahre alt und wiesen keine vorherige Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika auf oder durften ihre bestehende antirheumatische Therapie beibehalten, vorausgesetzt, die Therapie war seit mindestens 28 Tagen unverändert. Diese Therapien schließen Methotrexat, Leflunomid, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin und/oder Goldsalze ein. Nach Randomisierung erhielten die Patienten über einen Zeitraum von 24 Wochen jede zweite Woche 40 mg Trudexa oder Placebo.

In Studie V wurden 799 erwachsene Methotrexat-naive Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver früher rheumatoider Arthritis (mittlere Erkrankungsdauer weniger als 9 Monate) eingeschlossen. Diese Studie untersuchte die Wirksamkeit von 40 mg Trudexa jede zweite Woche in Kombination mit Methotrexat, von 40 mg Trudexa jede zweite Woche als Monotherapie und von Methotrexat als Monotherapie im Hinblick auf die Verringerung der klinischen Zeichen und Symptome sowie des Fortschreitens der Gelenkschädigung bei rheumatoider Arthritis über einen Zeitraum von 104 Wochen.

Der primäre Endpunkt der Studien I, II und III und der sekundäre Endpunkt der Studie IV war der prozentuale Anteil derjenigen Patienten, die nach 24 bzw. 26 Wochen die ACR 20-Ansprechraten erreichten. Der primäre Endpunkt in Studie V war der prozentuale Anteil derjenigen Patienten, die nach 52 Wochen ein ACR 50-Ansprechen erreichten. Ein weiterer primärer Endpunkt in den Studien III und V war die Verzögerung des Fortschreitens der Krankheit (ermittelt durch Röntgenergebnisse). In Studie III wurde darüber hinaus die Veränderung der Lebensqualität als primärer Endpunkt erfasst.

#### ACR-Ansprechraten

Der prozentuale Anteil der mit Trudexa behandelten Patienten, die ACR 20, 50 oder 70 Ansprechraten erreichten, war in den Studien I, II und III vergleichbar. Die Behandlungsergebnisse mit 40 mg jede zweite Woche sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

**Tabelle 3: ACR-Ansprechraten in placebokontrollierten Studien  
(Prozentualer Anteil der Patienten)**

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

<sup>a</sup> Studie I nach 24 Wochen, Studie II nach 26 Wochen und Studie III nach 24 und 52 Wochen

<sup>b</sup> 40 mg Trudexa jede zweite Woche

<sup>c</sup> MTX = Methotrexat

\*\*p < 0,01, Trudexa gegenüber Placebo

In den Studien I – IV wurde im Vergleich zu Placebo nach 24 bzw. 26 Wochen eine Verbesserung aller individuellen ACR-Ansprechkriterien festgestellt (Anzahl der druckschmerzempfindlichen und geschwollenen Gelenke, Einstufung der Krankheitsaktivität und des Schmerzes durch Arzt und Patienten, Ausmaß der körperlichen Funktionseinschränkung (Health Assessment Questionnaire, HAQ) und CRP-Werte (mg/dl)). In Studie III hielt diese Verbesserung bis zur Woche 52 an. Darüber hinaus hielten die ACR-Ansprechraten bei der Mehrzahl der Patienten, die an der offenen Fortsetzungsperiode teilnahmen, bis Woche 104 an. 114 von 207 Patienten wurden mit 40 mg Trudexa jede zweite Woche für eine Dauer von 60 Monaten weiterbehandelt. Von diesen Patienten wiesen 86, 72 bzw. 41 Patienten nach 60 Monaten ein ACR 20, 50 bzw. 70-Ansprechen auf.

In Studie IV war die ACR 20-Ansprechrate bei Patienten, die mit Trudexa plus Therapiestandard behandelt wurden, statistisch signifikant besser als bei Patienten, die Placebo plus Therapiestandard erhielten (p < 0,001).

Im Vergleich zu Placebo erreichten die mit Trudexa behandelten Patienten in den Studien I - IV bereits ein bis zwei Wochen nach Behandlungsbeginn statistisch signifikante ACR 20- und ACR 50-Ansprechraten.

In Studie V führte die Kombinationstherapie mit Trudexa und Methotrexat bei Methotrexat-naiven Patienten mit früher rheumatoider Arthritis nach 52 Wochen zu einem schnelleren und signifikant größeren ACR-Ansprechen als unter Methotrexat-Monotherapie und Trudexa-Monotherapie. Das Ansprechen wurde bis Woche 104 aufrechterhalten (siehe Tabelle 4).

**Tabelle 4: ACR-Ansprechraten in Studie V  
(Prozentualer Anteil der Patienten)**

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

a. Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Methotrexat-Monotherapie und der Trudexa/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney U Tests.  
b. Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Trudexa-Monotherapie und der Trudexa/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney U Tests.  
c. Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Trudexa-Monotherapie und der Methotrexat-Monotherapie unter Anwendung des Mann-Whitney U Tests.

Nach 52 Wochen erreichten 42,9 % der Patienten, die die Trudexa/Methotrexat-Kombinationstherapie erhielten, eine klinische Remission ( $DAS28 < 2,6$ ), verglichen mit 20,6 % der Patienten, die Methotrexat als Monotherapie und 23,4 % der Patienten, die Trudexa als Monotherapie erhielten. Bezüglich des Erreichens einer geringen Krankheitsaktivität bei Patienten mit kürzlich diagnostizierter mäßiger bis schwerer rheumatoider Arthritis war die Kombinationstherapie mit Trudexa und Methotrexat gegenüber der Methotrexat- ( $p<0,001$ ) und der Trudexa-Monotherapie ( $p<0,001$ ) klinisch und statistisch überlegen. Das Ansprechen unter den beiden Monotherapien war ähnlich ( $p=0,447$ ).

#### Radiologisches Ansprechen

Die in Studie III mit Trudexa behandelten Patienten waren im Durchschnitt ca. 11 Jahre an rheumatoider Arthritis erkrankt. Die strukturelle Gelenkschädigung wurde radiologisch erfasst und als Veränderung des modifizierten Gesamt-Sharp Scores und seiner Komponenten, dem Ausmaß der Erosionen und der Gelenkspaltverengung (*Joint Space Narrowing*, JSN) ausgedrückt. Die mit Trudexa und Methotrexat behandelten Patienten zeigten nach 6 und 12 Monaten radiologisch eine signifikant geringere Progression als Patienten, die nur Methotrexat erhielten (siehe Tabelle 5). Die Daten der offenen Fortsetzungsperiode zeigen, dass die Hemmung des Fortschreitens der strukturellen Schädigung in einer Untergruppe von Patienten 60 Monate lang anhält. Nach 5 Jahren wurden 113 von 207 Patienten, die ursprünglich jede zweite Woche mit 40 mg Trudexa behandelt wurden, radiologisch beurteilt. Von diesen Patienten zeigten 66 kein Fortschreiten der strukturellen Schädigung, definiert als TSS-Änderung von Null oder weniger.

**Tabelle 5: Mittlere radiologische Veränderungen über 12 Monate in Studie III**

	Placebo/MTX <sup>a</sup>	Trudexa/MTX 40 mg alle zwei Wochen	Placebo/MTX- Trudexa/MTX (95 % Konfidenz- intervall <sup>b</sup> )	P-Wert
Gesamt-Sharp Score	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	<0,001 <sup>c</sup>
Erosion Score	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	<0,001
JSN <sup>d</sup> Score	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

<sup>a</sup>Methotrexat<sup>b</sup>95 % Konfidenzintervalle für die Unterschiede der Veränderungen der Scores zwischen Methotrexat und Trudexa.<sup>c</sup>basierend auf Rangsummen-Test<sup>d</sup>JSN (*Joint Space Narrowing*): Gelenkspaltverengung

In Studie V wurde die strukturelle Gelenkschädigung radiologisch untersucht und als Veränderung des modifizierten Gesamt-Sharp Scores ausgedrückt (siehe Tabelle 6).

**Tabelle 6: Mittlere radiologische Veränderungen nach 52 Wochen in Studie V**

	MTX n=257 (95 % Konfidenz- intervall)	Trudexa n=274 (95 % Konfidenz- intervall)	Trudexa/MTX n=268 (95 % Konfidenz- intervall)	p-Wert <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
Gesamt- Sharp Score	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	<0,001	0,0020	<0,001
Erosion Score	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 Score	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	<0,001	0,0037	0,151

- a. Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Methotrexat-Monotherapie und der Trudexa/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney U Tests.
- b. Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Trudexa-Monotherapie und der Trudexa/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney U Tests.
- c. Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Trudexa-Monotherapie und der Methotrexat-Monotherapie unter Anwendung des Mann-Whitney U Tests.

Der prozentuale Anteil der Patienten ohne radiologische Progression (Veränderung des modifizierten Gesamt-Sharp Scores gegenüber dem Ausgangswert  $\leq 0,5$ ) war nach 52 bzw. 104 Behandlungswochen unter der Kombinationstherapie mit Trudexa und Methotrexat (63,8 % bzw. 61,2 %) signifikant höher als unter der Methotrexat-Monotherapie (37,4 % bzw. 33,5 %,  $p<0,001$ ) und der Trudexa-Monotherapie (50,7 %,  $p<0,002$  bzw. 44,5 %,  $p<0,001$ ).

## Lebensqualität und körperliche Funktionsfähigkeit

In den vier ursprünglichen gut kontrollierten Studien wurden die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die körperliche Funktionsfähigkeit anhand des Index zur körperlichen Funktionseinschränkung (Health Assessment Questionnaire, HAQ) bewertet. In Studie III bildete die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach 52 Wochen einen vor Studienbeginn festgelegten primären Endpunkt. Vom Studienbeginn bis Monat 6 zeigte sich in allen vier Studien und bei allen Dosen/Behandlungsschemen von Trudexa eine im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant größere Verbesserung der körperlichen Funktionseinschränkung (HAQ). In Studie III wurde nach 52 Wochen dasselbe beobachtet. Die in den vier Studien für alle Dosen/Behandlungsschemen gefundenen Ergebnisse des Gesundheitsfragebogens Short Form Health Survey (SF 36) unterstützen diese Befunde. Statistisch signifikante Werte wurden unter Behandlung mit 40 mg Trudexa jede zweite Woche für die körperliche Funktionsfähigkeit (Physical Component Summary, PCS) sowie für den Bereich Schmerz und Vitalität (Pain and Vitality Scores) gefunden. Eine statistisch signifikante Verringerung der Abgeschlagenheit, gemessen anhand des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Score, wurde in allen drei Studien beobachtet, in denen dieser Punkt bewertet wurde (Studien I, III, IV).

In Studie III wurde die Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit im Rahmen der offenen Fortsetzungsperiode über den Behandlungszeitraum von 260 Wochen (60 Monate) aufrechterhalten. Die Verbesserung der Lebensqualität wurde bis zu 156 Wochen (36 Monate) bestimmt, und die Verbesserung hielt über diesen Zeitraum an.

In Studie V zeigten die Patienten unter der Kombinationstherapie mit Trudexa und Methotrexat nach 52 Wochen eine im Vergleich zur Methotrexat- und Trudexa-Monotherapie stärkere Verbesserung ( $p<0,001$ ) des Index zur körperlichen Funktionseinschränkung (HAQ) und der physischen Komponente des SF 36, die über 104 Wochen anhielt.

## Psoriasis-Arthritis

Trudexa wurde bei Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver Psoriasis-Arthritis in einer Dosierung von 40 mg jede zweite Woche in zwei placebokontrollierten Studien, Studie VI und VII, untersucht. In Studie VI wurden 313 erwachsene Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf die Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika über 24 Wochen behandelt. Annähernd 50 % dieser Patienten erhielten Methotrexat. In Studie VII wurden 100 Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Basistherapeutika (DMARDs) über 12 Wochen behandelt.

Infolge der kleinen Anzahl untersuchter Patienten ist die Wirksamkeit von Trudexa bei Patienten mit einer ankylosierenden Spondylitis-ähnlichen Psoriasis-Arthropathie ungenügend belegt (siehe Tabelle 7).

**Tabelle 7: ACR-Ansprechraten in placebokontrollierten Psoriasis-Arthritis Studien  
(Prozentualer Anteil der Patienten)**

Ansprechen	Studie VI		Studie VII	
	Placebo n=162	Trudexa n=151	Placebo n=49	Trudexa n=51
ACR 20				
Woche 12	14 %	58 % ***	16 %	39 % *
Woche 24	15 %	57 % ***	entfällt	entfällt
ACR 50				
Woche 12	4 %	36 % ***	2 %	25 % ***
Woche 24	6 %	39 % ***	entfällt	entfällt
ACR 70				
Woche 12	1 %	20 % ***	0 %	14 % *

	Woche 24	1 %	23 %***	entfällt	entfällt
***	p<0,001 für alle Vergleiche von Trudexa mit Placebo				
*	p<0,05 für alle Vergleiche von Trudexa mit Placebo				

In Studie VI waren die ACR-Ansprechraten in Kombination mit Methotrexat und ohne Methotrexat-Begleittherapie ähnlich.

Die mit Trudexa behandelten Patienten zeigten nach 24 Wochen eine Verbesserung in der körperlichen Funktionsfähigkeit gegenüber dem Ausgangswert, die mit Hilfe des HAQ und des Short Form Health Survey (SF 36) erfasst wurde.

#### Ankylosierende Spondylitis

Trudexa wurde in zwei randomisierten doppelblinden placebokontrollierten Studien in einer Dosierung von 40 mg jede zweite Woche bei 393 Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (mittlerer Ausgangswert der Krankheitsaktivität [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] war in allen Gruppen 6,3), die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hatten, über einen Zeitraum von 24 Wochen untersucht. Als Begleittherapie erhielten 79 (20,1 %) Patienten krankheitsmodifizierende Antirheumatika und 37 (9,4 %) Patienten Glukokortikoide. Der verblindeten Periode folgte eine offene Fortsetzungsperiode, während der die Patienten über bis zu 28 zusätzliche Wochen jede zweite Woche 40 mg Trudexa subkutan erhielten. Patienten (n=215, 54,7 %), die kein ASAS 20-Ansprechen in Woche 12 oder 16 oder 20 erreichten, wurden in einen *Early-Escape-Arm* überführt, in dem sie offen 40 mg Adalimumab jede zweite Woche subkutan erhielten. Diese Patienten wurden nachfolgend in den doppelblinden statistischen Analysen als Non-Responder behandelt.

In der größeren Studie (VIII) mit 315 Patienten zeigten die Ergebnisse eine statistisch signifikante Verbesserung der klinischen Zeichen und Symptome der ankylosierenden Spondylitis bei mit Trudexa behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo. Ein signifikantes Ansprechen wurde zuerst in Woche 2 beobachtet und über 24 Wochen aufrecht erhalten (Tabelle 8).

**Tabelle 8 – Ansprechen bezüglich Wirksamkeit in der placebokontrollierten AS Studie – Studie VIII**  
**Verringerung der klinischen Zeichen und Symptome**

<b>Ansprechen</b>	<b>Placebo n=107</b>	<b>Trudexa n=208</b>
<b>ASAS<sup>a</sup> 20</b>		
Woche 2	16 %	42 %***
Woche 12	21 %	58 %***
Woche 24	19 %	51 %***
<b>ASAS 50</b>		
Woche 2	3 %	16 %***
Woche 12	10 %	38 %***
Woche 24	11 %	35 %***
<b>ASAS 70</b>		
Woche 2	0 %	7 %**
Woche 12	5 %	23 %***
Woche 24	8 %	24 %***
<b>BASDAI<sup>b</sup> 50</b>		
Woche 2	4 %	20 %***
Woche 12	16 %	45 %***
Woche 24	15 %	42 %***

\*\*\*, \*\* statistisch signifikant mit  $p < 0,001$ ,  $< 0,01$  für alle Vergleiche von Trudexa mit Placebo in den Wochen 2, 12 und 24

<sup>a</sup> Assessments in Ankylosing Spondylitis

<sup>b</sup> Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Mit Trudexa behandelte Patienten zeigten eine signifikant größere Verbesserung in Woche 12, die über 24 Wochen aufrecht erhalten wurde, sowohl im SF 36 als auch im Fragebogen zur Lebensqualität bei ankylosierender Spondylitis [Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL)].

Ähnliche Verläufe (nicht alle mit statistischer Signifikanz) wurden in der kleineren randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten Studie (IX) mit 82 erwachsenen Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis beobachtet.

#### Morbus Crohn

Die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Trudexa wurde bei über 1.400 Patienten mit mäßig bis schwergradigem, aktiven Morbus Crohn (Crohn's Disease Activity Index (CDAI  $\geq 220$  und  $\leq 450$ )) in randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien untersucht. Bei 478 der eingeschlossenen Patienten (32 %) wurde die Krankheit als schwer eingestuft (CDAI Score  $> 300$  bei gleichzeitiger Einnahme von Glukokortikoiden und/oder Immunsuppressiva), entsprechend der für diese Indikation definierten Patientengruppe (siehe Abschnitt 4.1). Eine Begleitmedikation in gleichbleibender Dosierung mit Aminosalicylaten, Glukokortikoiden und/oder Immunmodulatoren war erlaubt, und bei 79 % der Patienten wurde mindestens eines dieser Medikamente fortgeführt.

Die Induktion einer klinischen Remission (definiert als CDAI  $< 150$ ) wurde in zwei Studien, CLASSIC I und GAIN, untersucht. In CLASSIC I wurden 299 Patienten, die zuvor nicht mit einem TNF-Antagonisten behandelt wurden, in eine von vier Behandlungsgruppen randomisiert: Placebo in Woche 0 und 2, 160 mg Trudexa in Woche 0 und 80 mg in Woche 2, 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 2 sowie 40 mg in Woche 0 und 20 mg in Woche 2. In GAIN wurden 325 Patienten, die nicht mehr ausreichend auf Infliximab ansprachen oder eine Unverträglichkeit gegen Infliximab zeigten, randomisiert und erhielten entweder 160 mg Trudexa in Woche 0 und 80 mg in Woche 2 oder Placebo in Woche 0 und 2. Patienten, bei denen sich primär keine Wirkung zeigte, wurden aus diesen Studien ausgeschlossen und nicht weiter untersucht.

Der Erhalt der klinischen Remission wurde in CHARM untersucht. In der offenen Induktionsphase der CHARM-Studie erhielten 854 Patienten 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 2. In Woche 4 wurden die Patienten randomisiert und erhielten entweder 40 mg alle zwei Wochen, 40 mg jede Woche oder Placebo über den gesamten Studienzeitraum von 56 Wochen. Patienten, die auf die Therapie ansprachen (Minderung des CDAI  $\geq 70$ ), wurden in Woche 4 stratifiziert und unabhängig von denen, die bis Woche 4 noch keine Wirkung zeigten, analysiert. Ein Ausschleichen der Glukokortikoide war ab der 8. Woche erlaubt.

Die klinischen Remissions- und Ansprechraten für CLASSIC I und GAIN sind in Tabelle 9 aufgeführt.

**Tabelle 9 Induktion der klinischen Remission und des Ansprechens**  
**(Prozent der Patienten)**

	CLASSIC I: Infliximab naive Patienten			GAIN: Infliximab erfahrene Patienten	
	Placebo n=74	Trudexa 80/40 mg n = 75	Trudexa 160/80 mg n=76	Placebo n=166	Trudexa 160/80 mg n=159
Woche 4					
Klinische Remission	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinisches Ansprechen (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Alle p-Werte beziehen sich auf den Vergleich der Zahlen für Trudexa *versus* Placebo

\* p<0,001

\*\* p<0,01

Die Remissionsraten in Woche 8 für die Induktionsdosierung mit 160/80 mg und mit 80/40 mg waren vergleichbar, unter der Dosierung mit 160/80 mg wurden häufiger Nebenwirkungen beobachtet.

In Woche 4 zeigten in CHARM 58 % (499/854) der Patienten ein klinisches Ansprechen und wurden in der primären Analyse erfasst. Von diesen Patienten mit klinischem Ansprechen in Woche 4 hatten 48 % bereits zuvor eine Therapie mit TNF-Antagonisten erhalten. Die Raten der anhaltenden Remission und des Ansprechens sind in Tabelle 10 aufgeführt. Die Ergebnisse zur klinischen Remission waren weitgehend konstant, unabhängig davon, ob früher bereits ein TNF-Antagonist verabreicht wurde.

**Tabelle 10: Aufrechterhaltung der klinischen Remission und des Ansprechens**  
**(Prozent der Patienten)**

	Placebo	40 mg Trudexa jede zweite Woche	40 mg Trudexa jede Woche
<b>Woche 26</b>	<b>n=170</b>	<b>n=172</b>	<b>n=157</b>
Klinische Remission	17 %	40 %*	47 %*
Klinisches Ansprechen (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Patienten in Steroid-freier Remission für >=90 Tage <sup>a</sup>	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
<b>Woche 56</b>	<b>n=170</b>	<b>n=172</b>	<b>n=157</b>
Klinische Remission	12 %	36 %*	41 %*
Klinisches Ansprechen (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Patienten in Steroid-freier Remission für >=90 Tage <sup>a</sup>	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

\* p<0,001 bezogen auf den Vergleich der Zahlen für Trudexa *versus* Placebo

\*\* p<0,02 bezogen auf den Vergleich der Zahlen für Trudexa *versus* Placebo

<sup>a</sup> Von den Patienten, die Glukokortikoide zu Beginn erhalten haben

Bei den Patienten, die bis Woche 4 nicht angesprochen hatten, zeigte sich bei 43 % der Trudexa-behandelten Patienten in Woche 12 eine Wirkung, im Vergleich zu 30 % der Placebo-Patienten. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass Patienten, die bis Woche 4 noch nicht auf die Therapie angesprochen haben, von einer Weiterführung der Erhaltungstherapie bis Woche 12 profitieren. Eine Fortsetzung der Therapie über die 12. Woche hinaus zeigte keine signifikant höhere Ansprechraten (siehe Abschnitt 4.2).

## Lebensqualität

In CLASSIC I und GAIN zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung im krankheitsspezifischen IBDQ (inflammatory bowel disease questionnaire)-Gesamtscore in Woche 4 bei Patienten, die in die Trudexa-Gruppen 80/40 mg und 160/80 mg randomisiert wurden, im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Dasselbe zeigte sich in CHARM in Woche 26 und 56 in den Adalimumab-Behandlungsgruppen im Vergleich zur Placebo-Gruppe.

## Immunogenität

Die Bildung von Anti-Adalimumab-Antikörpern ist mit einer erhöhten Clearance und einer verminderten Wirksamkeit von Adalimumab verbunden. Zwischen der Anwesenheit von Anti-Adalimumab-Antikörpern und dem Auftreten von unerwünschten Ereignissen gibt es keinen offensichtlichen Zusammenhang.

Patienten der Studien I, II und III wurden zu mehreren Zeitpunkten der Monate 6 bis 12 auf Antikörper gegen Adalimumab untersucht. In den Pivotal-Studien wurden bei 58 von 1.053 (5,5 %) mit Adalimumab behandelten Patienten Anti-Adalimumab-Antikörper festgestellt, im Vergleich zu 2 von 370 (0,5 %) Patienten unter Placebo. Bei Patienten ohne gleichzeitige Methotrexatbehandlung betrug die Häufigkeit 12,4 %, im Vergleich zu einer Häufigkeit von 0,6 % bei Kombination von Adalimumab mit Methotrexat.

Bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis wurden bei 38 von 376 Patienten (10 %) Anti-Adalimumab-Antikörper unter Behandlung mit Adalimumab festgestellt. Bei Patienten ohne gleichzeitige Methotrexatbehandlung betrug die Häufigkeit 13,5 % (24 von 178 Patienten) im Vergleich zu 7 % (14 von 198 Patienten) bei Kombination von Adalimumab mit Methotrexat.

Bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis wurden bei 17 von 204 Patienten (8,3 %) Anti-Adalimumab-Antikörper unter Behandlung mit Adalimumab festgestellt. Bei Patienten ohne gleichzeitige Methotrexatbehandlung betrug die Häufigkeit 8,6 % (16 von 185 Patienten) im Vergleich zu 5,3 % (1 von 19 Patienten) bei Kombination von Adalimumab mit Methotrexat.

Bei Patienten mit Morbus Crohn, die mit Adalimumab behandelt wurden, wurden bei 7/269 Patienten (2,6 %) Adalimumab-Antikörper identifiziert.

Da die Immunogenitäts-Analysen produktspezifisch sind, ist ein Vergleich mit den Antikörpertypen anderer Produkte nicht sinnvoll.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Nach subkutaner Gabe einer Einzeldosis von 40 mg war die Resorption und Verteilung von Adalimumab langsam. Die maximalen Serumkonzentrationen wurden ungefähr 5 Tage nach Verabreichung erreicht. Die auf Grundlage von drei Studien geschätzte, durchschnittliche absolute Bioverfügbarkeit von Adalimumab betrug nach Gabe einer einzelnen subkutanen Dosis von 40 mg 64 %. Nach intravenösen Einzeldosen von 0,25 bis 10 mg/kg waren die Konzentrationen proportional zur Dosis. Bei Dosen von 0,5 mg/kg (~ 40 mg) war die Clearance zwischen 11 und 15 ml/h, das Verteilungsvolumen ( $V_{ss}$ ) betrug zwischen 5 und 6 Liter, und die mittlere terminale Halbwertszeit lag bei ungefähr zwei Wochen. Die Adalimumab-Konzentrationen in der Synovialflüssigkeit mehrerer Patienten mit rheumatoider Arthritis lagen zwischen 31 % und 96 % der Serumkonzentrationen.

Nach subkutaner Verabreichung von 40 mg Trudexa jede zweite Woche an Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) betragen die mittleren Steady-State-Talkonzentrationen ca. 5 µg/ml (ohne gleichzeitige Gabe von Methotrexat) bzw. 8 – 9 µg/ml (in Kombination mit Methotrexat). Im Steady-State erhöhen sich die Talkonzentrationen der Adalimumab-Serumspiegel nach subkutaner Verabreichung von 20, 40 und 80 mg entweder jede zweite oder jede Woche ungefähr proportional zur Dosis.

Bei Patienten mit Morbus Crohn wurde mit der Induktionsdosis von 80 mg Trudexa in Woche 0, gefolgt von 40 mg Trudexa in Woche 2 eine Talkonzentration von Adalimumab im Serum von ca. 5,5 µg/ml während der Einleitungstherapie erreicht. Mit einer Induktionsdosis von 160 mg Trudexa in Woche 0, gefolgt von 80 mg in Woche 2 wurde eine Talkonzentration im Serum von ca. 12 µg/ml während der Induktionsphase erreicht. Die durchschnittliche Talkonzentration lag bei ca. 7 µg/ml bei Patienten mit Morbus Crohn, die eine Erhaltungsdosis von 40 mg Trudexa alle zwei Wochen erhielten.

Pharmakokinetische Analysen anhand des Datenbestandes von über 1.300 RA-Patienten ergaben eine Tendenz zu einer höheren scheinbaren Adalimumab-Clearance bei steigendem Körpergewicht. Nach Korrektur hinsichtlich der Gewichtsunterschiede schien der Einfluss von Geschlecht und Alter auf die Adalimumab-Clearance gering zu sein. Die Serumkonzentrationen an freiem, nicht an Anti-Adalimumab-Antikörper (AAA) gebundenem Adalimumab waren niedriger bei Patienten mit messbaren AAA. Trudexa wurde nicht bei Kindern oder Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen untersucht.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Aufgrund von Studien zur Einzeldosistoxizität, Toxizität bei Mehrfachgabe und Genotoxizität lassen die nicht aus klinischen Studien gewonnenen Daten keine besondere Gefahr für Menschen erkennen.

Eine Studie zur Toxizität der embryofetalen/perinatalen Entwicklung wurde bei Cynomolgus-Affen mit 0,30 und 100 mg/kg (9 - 17 Affen/Gruppe) durchgeführt. Es gab keine Hinweise auf eine Schädigung der Feten durch Adalimumab. Kanzerogenitätsstudien und eine Standardstudie zur Fertilität und Postnataltoxizität wurden mit Adalimumab nicht durchgeführt, da entsprechende Modelle für einen Antikörper mit begrenzter Kreuzreakтивität mit Nagetier-TNF nicht vorhanden sind und die Entwicklung neutralisierender Antikörper bei Nagetieren fehlt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mannitol  
Citronensäure-Monohydrat  
Natriumcitrat  
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat  
Dinatriummonohydrogenphosphat-Dihydrat  
Natriumchlorid  
Polysorbat 80  
Natriumhydroxid  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Inkompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

18 Monate

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Die Spritze im Umkarton aufbewahren. Nicht einfrieren.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Trudexa 40 mg Injektionslösung in Einzel-Fertigspritze (Glasart I) mit Stichschutz-System zum Gebrauch durch Krankenhaus- und Pflegepersonal:

Packungen mit:

1 Fertigspritze mit Stichschutz-System (0,8 ml sterile Lösung) in einer Blisterpackung und  
1 Alkoholtupfer.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Abbott Laboratories Ltd.  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Vereinigtes Königreich

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/03/257/006

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

01. September 2003

#### **10. STAND DER INFORMATION**

{MM/JJJJ}

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Trudexa 40 mg Injektionslösung im vorgefüllten Pen (Injektor, vorgefüllt/FertigPEN)

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Einzeldosis à 0,8 ml des vorgefüllten Pens enthält 40 mg Adalimumab.

Adalimumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper, der in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters exprimiert wird.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung im vorgefüllten Pen (Injektor, vorgefüllt/FertigPEN).

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

#### Rheumatoide Arthritis

Trudexa ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur

- Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika einschließlich Methotrexat angesprochen haben.
- Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind.

Trudexa kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat, oder wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden.

Trudexa verhindert in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

#### Psoriasis-Arthritis

Trudexa ist indiziert zur Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine vorherige Basitherapie angesprochen haben.

#### Ankylosierende Spondylitis

Trudexa ist indiziert zur Behandlung der schweren aktiven ankylosierenden Spondylitis bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben.

#### Morbus Crohn

Trudexa ist indiziert zur Behandlung eines schwergradigen, aktiven Morbus Crohn bei Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Glukokortikoid und/oder einem

Immunsuppressivum nicht ausreichend angesprochen haben und/oder die eine Unverträglichkeit gegen eine solche Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

Während der Induktionsbehandlung sollte Trudexa in Kombination mit Glukokortikoiden verabreicht werden. Im Falle einer Unverträglichkeit gegen Glukokortikoide oder wenn eine weitere Behandlung mit Glukokortikoiden nicht sinnvoll ist, kann Trudexa auch als Monotherapie verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

## 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit Trudexa sollte von einem Facharzt mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der Psoriasis-Arthritis, der ankylosierenden Spondylitis oder des Morbus Crohn eingeleitet und überwacht werden. Patienten, die mit Trudexa behandelt werden, sollte der spezielle Patientenpass ausgehändigt werden.

Nach einer entsprechenden Einweisung in die Injektionstechnik können Patienten Trudexa selbst injizieren, falls ihr Arzt dies für angemessen hält und medizinische Nachuntersuchungen nach Bedarf erfolgen.

Während der Behandlung mit Trudexa sollten andere Begleittherapien (z. B. Glukokortikoide und/oder Immunmodulatoren) optimiert werden.

### Erwachsene

#### Rheumatoide Arthritis

Bei erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis beträgt die empfohlene Dosis von Trudexa 40 mg Adalimumab, die jede zweite Woche als Einzeldosis subkutan injiziert wird. Die Anwendung von Methotrexat sollte während der Behandlung mit Trudexa fortgesetzt werden.

Die Gabe von Glukokortikoiden, Salizylaten, nicht-steroidalen Antiphlogistika oder Analgetika kann während der Behandlung mit Trudexa fortgesetzt werden. Bezuglich der Kombination mit anderen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika als Methotrexat siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

Einige der Patienten, die ausschließlich mit Trudexa behandelt werden und nur unzureichend auf die Therapie ansprechen, könnten von einer Dosiserhöhung auf 40 mg wöchentlich profitieren.

#### Psoriasis-Arthritis und ankylosierende Spondylitis

Bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis und ankylosierender Spondylitis beträgt die empfohlene Dosis von Trudexa 40 mg Adalimumab, die jede zweite Woche als Einzeldosis subkutan injiziert wird.

Für alle oben erwähnten Indikationen weisen die verfügbaren Daten darauf hin, dass ein klinisches Ansprechen üblicherweise innerhalb von 12 Behandlungswochen erreicht wird. Die Fortsetzung der Therapie sollte bei einem Patienten, der innerhalb dieser Zeitspanne nicht anspricht, nochmals sorgfältig überdacht werden.

#### Morbus Crohn

Die empfohlene Induktionsdosis für Trudexa beträgt bei Erwachsenen mit schwergradigem Morbus Crohn 80 mg in Woche 0, gefolgt von 40 mg in Woche 2. Ist ein schnelleres Ansprechen auf die Therapie erforderlich, kann die Dosis auf 160 mg in Woche 0 (Dosis kann als vier Injektionen innerhalb eines Tages oder als zwei Injektionen pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht werden) und 80 mg in Woche 2 erhöht werden, allerdings sollte beachtet werden, dass dies das Risiko für unerwünschte Ereignisse während der Therapieeinleitung erhöht.

Nach der Induktionsbehandlung beträgt die empfohlene Dosis 40 mg als subkutane Injektion jede zweite Woche. Wenn Trudexa abgesetzt wurde, kann es erneut verabreicht werden, wenn die Zeichen

und Symptome der Erkrankung wieder auftreten. Zu einer erneuten Verabreichung nach mehr als 8 Wochen seit der letzten Dosis liegen nur wenige Erfahrungen vor.

Während der Erhaltungstherapie können Glukokortikoide gemäß den klinischen Empfehlungen ausgeschlichen werden.

Patienten, bei denen ein Wirkverlust auftritt, können von einer Erhöhung der Dosis auf 40 mg Trudexa pro Woche profitieren.

Einige Patienten, die bis Woche 4 noch nicht auf die Therapie angesprochen haben, können von einer Weiterführung der Erhaltungstherapie bis Woche 12 profitieren. Eine weitere Behandlung von Patienten, die in diesem Zeitraum nicht auf die Therapie angesprochen haben, sollte sorgfältig abgewogen werden.

#### Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

#### Kinder und Jugendliche

Zur Anwendung an Kindern liegen keine Erfahrungen vor.

#### Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen

Trudexa wurde in dieser Patientengruppe nicht untersucht. Eine Dosisempfehlung kann nicht gegeben werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Aktive Tuberkulose oder andere schwere Infektionen wie Sepsis und opportunistische Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).

Mäßige bis schwere Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III/IV) (siehe Abschnitt 4.4).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung**

#### Infektionen

Patienten müssen im Hinblick auf Infektionen einschließlich Tuberkulose vor, während und nach Behandlung mit Trudexa engmaschig überwacht werden. Da die Elimination von Adalimumab bis zu 5 Monate dauern kann, sollte die Überwachung über diesen Zeitraum fortgesetzt werden.

Eine Behandlung mit Trudexa sollte bei Patienten mit aktiven Infektionen einschließlich chronischen oder lokalisierten Infektionen erst eingeleitet werden, wenn die Infektionen unter Kontrolle sind.

Patienten, bei denen sich unter Behandlung mit Trudexa eine neue Infektion entwickelt, sollten engmaschig beobachtet werden. Tritt bei einem Patienten eine schwere Infektion neu auf, sollte Trudexa so lange abgesetzt werden, bis die Infektionen unter Kontrolle sind. Bei Patienten mit anamnestisch bekannten rezidivierenden Infektionen sowie mit Grunderkrankungen und Begleitmedikationen, die das Entstehen von Infektionen begünstigen, darunter auch die medikamentöse Behandlung mit Immunsuppressiva, sollte die Anwendung von Trudexa durch den behandelnden Arzt mit Vorsicht abgewogen werden.

Schwere Infektionen, Sepsis, Tuberkulose und andere opportunistische Infektionen, auch solche mit tödlichem Ausgang, sind im Zusammenhang mit Trudexa beschrieben worden.

### Schwere Infektionen:

Ein erhöhtes Risiko für schwere Infektionen wurde bei Patienten, die Trudexa in klinischen Studien erhielten, beobachtet. Berichte nach Markteinführung stützen diese Beobachtung. Von besonderer Bedeutung sind Infektionen wie Pneumonie, Pyelonephritis, septische Arthritis und Septikämie.

### Tuberkulose:

Es gab Berichte von Tuberkulose bei Patienten, die Trudexa erhielten. Es sei darauf hingewiesen, dass in der Mehrheit solcher Berichte die Tuberkulose extrapulmonär war, d. h. disseminierte.

Vor Beginn der Behandlung mit Trudexa müssen alle Patienten sowohl auf aktive als auch auf inaktive (latente) Tuberkuloseinfektionen untersucht werden. Zu dieser Untersuchung sollte eine eingehende medizinische Anamnese gehören. Diese sollte eine persönliche Tuberkulosevorerkrankung, mögliche frühere Kontakte zu Patienten mit aktiver Tuberkulose und eine frühere bzw. derzeitige Behandlung mit Immunsuppressiva abklären. Geeignete Screeningtests (d. h. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thoraxaufnahme) sollten bei allen Patienten durchgeführt werden (nationale Empfehlungen sollten befolgt werden). Es wird empfohlen, die Durchführung dieser Tests auf dem Patientenpass zu dokumentieren. Verschreibende Ärzte werden an das Risiko der falsch-negativen Ergebnisse des Tuberkulin-Hauttests, insbesondere bei schwer erkrankten oder immunsupprimierten Patienten, erinnert.

Wird eine aktive Tuberkulose diagnostiziert, darf die Behandlung mit Trudexa nicht eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Wird eine latente Tuberkulose diagnostiziert, muss vor der ersten Gabe von Trudexa eine geeignete Tuberkulose-Prophylaxe entsprechend den nationalen Empfehlungen durchgeführt werden. In diesem Fall sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Trudexa-Therapie sehr sorgfältig abgewogen werden.

Die Patienten sind anzuweisen, ärztlichen Rat einzuholen, falls es während oder nach der Behandlung mit Trudexa zu klinischen Symptomen (z. B. anhaltendem Husten, Kräfteschwund/Gewichtsverlust, leicht erhöhter Körpertemperatur) kommt, die auf eine Tuberkuloseinfektion hinweisen.

### Andere opportunistische Infektionen:

Unter einer Therapie mit Trudexa wurde von schweren und schwerwiegenden opportunistischen Infektionen berichtet, zum Beispiel *Pneumocystis carinii*-Pneumonie, disseminierte Histoplasmose, Listeriose und Aspergillose.

Zeigt ein Patient, der Trudexa erhält, anhaltende/atypische Anzeichen oder Symptome von Infektionen oder eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes, müssen gängige opportunistische Erkrankungen in Erwägung gezogen werden.

### Hepatitis B Reaktivierung

Die Reaktivierung einer Hepatitis B trat bei Patienten auf, die einen TNF-Antagonisten, einschließlich Trudexa, erhielten und chronische Träger dieses Virus sind. Einige Fälle nahmen einen tödlichen Ausgang. Patienten mit einem Risiko für eine HBV-Infektion müssen vor Beginn der Therapie mit Trudexa auf Anzeichen einer früheren HBV-Infektion untersucht werden. Träger von HBV, die eine Behandlung mit Trudexa benötigen, müssen engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion sowohl während der gesamten Therapie als auch mehrere Monate nach Beendigung der Therapie überwacht werden. Es gibt keine ausreichenden Daten zur Vorbeugung einer HBV-Reaktivierung durch eine antivirale Therapie bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten behandelt werden und Träger von HBV sind. Patienten, bei denen eine HBV-Reaktivierung auftritt, müssen

Trudexa absetzen, und eine effektive antivirale Therapie mit geeigneter unterstützender Behandlung muss eingeleitet werden.

### Neurologische Ereignisse

TNF-Antagonisten einschließlich Trudexa wurden in seltenen Fällen mit dem neuen Auftreten oder der Verstärkung der klinischen Symptomatik und/oder dem radiologischen Nachweis von demyelinisierenden Erkrankungen in Verbindung gebracht. Die Verordnung von Trudexa sollte bei Patienten mit vorbestehenden oder beginnenden demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS vom verschreibenden Arzt sorgfältig abgewogen werden.

### Allergische Reaktionen

In klinischen Studien wurden bei subkutaner Verabreichung von Trudexa keine schwerwiegenden allergischen unerwünschten Reaktionen beobachtet. Nicht schwerwiegende allergische Reaktionen im Zusammenhang mit Trudexa wurden in klinischen Studien gelegentlich beobachtet. Seit der Markteinführung wurde nach Verabreichung von Trudexa in sehr seltenen Fällen das Auftreten von schwerwiegenden allergischen Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen berichtet. Falls eine anaphylaktische Reaktion oder andere schwere allergische Reaktionen auftreten, sollte Trudexa sofort abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Die Nadel-Schutzhülle der Spritze enthält Naturgummi (Latex). Bei Patienten, die gegenüber Latex empfindlich sind, kann dieses zu schweren allergischen Reaktionen führen.

### Immunsuppression

In einer Studie mit 64 Patienten mit rheumatoider Arthritis, die mit Trudexa behandelt wurden, ergab sich kein Beleg für eine Abschwächung der Überempfindlichkeitsreaktion vom verzögerten Typ, für eine Abnahme der Immunglobulinkonzentration oder für Veränderungen der Zahl von Effektor-T- und B-Zellen, NK-Zellen, Monozyten/Makrophagen und neutrophilen Granulozyten.

### Maligne und lymphoproliferative Erkrankungen

Innerhalb kontrollierter Phasen von klinischen Studien wurden bei Patienten unter TNF-Antagonisten im Vergleich zu Kontrollpatienten mehr Fälle von malignen Erkrankungen, einschließlich Lymphome beobachtet. Allerdings war das Auftreten selten. Darüber hinaus wird die Risikoeinschätzung dadurch erschwert, dass bei Patienten mit langjährig bestehender rheumatoider Arthritis und hoch aktiver, entzündlicher Erkrankung ein erhöhtes Grundrisiko für Lymphome besteht. Nach dem derzeitigen Kenntnisstand kann ein mögliches Risiko für die Entwicklung von Lymphomen oder anderen malignen Erkrankungen bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten behandelt werden, nicht ausgeschlossen werden.

Es wurden keine Studien durchgeführt, in die Patienten mit einer malignen Erkrankung in der Vorgesichte eingeschlossen wurden oder in denen die Behandlung bei Patienten fortgesetzt wurde, die eine maligne Erkrankung entwickelten, während sie Trudexa erhielten. Daher sollte zusätzliche Vorsicht bei der Behandlung dieser Patienten mit Trudexa angewandt werden (siehe Abschnitt 4.8).

In einer exploratorischen klinischen Studie zur Evaluierung der Anwendung von einem anderen TNF-Antagonisten, Infliximab, bei Patienten mit mäßiger bis schwerer chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) wurden bei mit Infliximab behandelten Patienten im Vergleich zu Kontrollpatienten mehr maligne Erkrankungen, meistens der Lunge oder des Kopfes und Halses, berichtet. Alle Patienten waren in der Vorgesichte starke Raucher. Daher müssen TNF-Antagonisten bei COPD-Patienten mit Vorsicht angewendet werden, ebenso bei Patienten mit erhöhtem Risiko für maligne Erkrankungen als Folge starken Rauchens.

### Hämatologische Reaktionen

Im Zusammenhang mit TNF-blockierenden Substanzen wurde in seltenen Fällen über das Auftreten von Panzytopenie einschließlich aplastischer Anämie berichtet. Unerwünschte Ereignisse des blutbildenden Systems einschließlich medizinisch signifikanter Zytopenie (z. B. Thrombozytopenie, Leukopenie) wurden unter Trudexa vereinzelt berichtet. Alle Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass sie sofort einen Arzt aufsuchen sollten, wenn sie unter der Trudexa-Therapie Anzeichen und Symptome entwickeln, die auf eine Blutdyskrasie hindeuten (z. B. anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blutung, Blässe). Bei Patienten mit bestätigten signifikanten hämatologischen Abnormalitäten sollte eine Unterbrechung der Trudexa-Therapie in Betracht gezogen werden.

### Impfungen

Vergleichbare Antikörper-Antworten auf einen Standard 23-valenten Pneumokokkenimpfstoff und einen trivalenten Influenzaimpfstoff wurden in einer Studie bei 226 Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis, die mit Adalimumab oder Placebo behandelt wurden, beobachtet. Es liegen keine Daten vor über eine sekundäre Infektionsübertragung durch Lebendvakzine bei Patienten, die Trudexa erhielten. Patienten können gleichzeitig zur Trudexa-Therapie Impfungen erhalten, mit Ausnahme von Lebendimpfstoffen.

### Dekompensierte Herzinsuffizienz

In einer klinischen Studie mit einem anderen TNF-Antagonisten wurde eine Verschlechterung einer dekompensierten Herzinsuffizienz sowie eine Erhöhung der damit einhergehenden Mortalität beobachtet. Bei mit Trudexa behandelten Patienten wurden ebenfalls Fälle einer Verschlechterung einer dekompensierten Herzinsuffizienz berichtet. Trudexa sollte bei Patienten mit leichter Herzinsuffizienz (NYHA Klasse I/II) mit Vorsicht eingesetzt werden. Trudexa darf nicht bei mäßiger bis schwerer Herzinsuffizienz angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Die Behandlung mit Trudexa muss bei Patienten, die neue oder sich verschlechternde Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz entwickeln, abgesetzt werden.

### Autoimmunprozesse

Die Behandlung mit Trudexa kann zur Bildung von Autoantikörpern führen. Der Einfluss einer Langzeitbehandlung mit Trudexa auf die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen ist nicht bekannt. Entwickelt ein Patient nach der Behandlung mit Trudexa Symptome, die auf ein Lupus-ähnliches Syndrom hindeuten und wird positiv auf Antikörper gegen doppelsträngige DNA getestet, darf die Behandlung mit Trudexa nicht weitergeführt werden (siehe Abschnitt 4.8).

### Gleichzeitige Anwendung von TNF-Antagonisten und Anakinra

In klinischen Studien wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Anakinra und einem anderen TNF-Antagonisten, Etanercept, schwere Infektionen beobachtet, während die Kombinationstherapie im Vergleich zur Etanercept-Monotherapie keinen zusätzlichen klinischen Nutzen aufwies. Aufgrund der Art der unerwünschten Ereignisse, die unter der Kombinationstherapie mit Etanercept und Anakinra beobachtet wurden, könnten ähnliche Toxizitäten auch aus der Kombination von Anakinra und anderen TNF-Antagonisten resultieren. Daher wird die Kombination von Adalimumab und Anakinra nicht empfohlen.

### Operationen

Es liegen begrenzte Erfahrungen hinsichtlich der Verträglichkeit von Trudexa im Rahmen von operativen Eingriffen vor. Bei der Planung von operativen Eingriffen sollte die lange Halbwertszeit von Adalimumab berücksichtigt werden. Patienten, die während der Therapie mit Trudexa operiert werden, sollten im Hinblick auf Infektionen engmaschig überwacht und geeignete Maßnahmen ergriffen werden. Es liegen begrenzte Erfahrungen hinsichtlich der Verträglichkeit von Trudexa im Rahmen von Gelenkersatzoperationen vor.

### Dünndarmstenose

Ein unzureichendes Ansprechen auf die Behandlung bei Morbus Crohn kann ein Hinweis für eine fibrotische Stenose sein, die gegebenenfalls chirurgisch behandelt werden sollte. Nach den verfügbaren Daten scheint Trudexa eine Stenose weder zu verschlimmern noch zu verursachen.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Trudexa wurde bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis sowohl als Monotherapie, als auch in der Kombination mit Methotrexat untersucht. Die Bildung von Antikörpern war bei gleichzeitiger Anwendung von Trudexa und Methotrexat niedriger als unter Monotherapie. Die Anwendung von Trudexa ohne Methotrexat führte zu einer gesteigerten Bildung von Antikörpern, einer erhöhten Clearance und einer verminderten Wirksamkeit von Adalimumab (siehe Abschnitt 5.1).

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Trudexa bei schwangeren Frauen vor.

Eine Studie zur Entwicklungstoxizität an Affen ergab keine Hinweise auf eine maternale Toxizität, Embryotoxizität oder Teratogenität. Präklinische Daten zur postnatalen Toxizität von Adalimumab sowie seinen Auswirkungen auf die Fertilität liegen nicht vor (siehe Abschnitt 5.3).

Bei Anwendung von Adalimumab während der Schwangerschaft könnten wegen der TNF- $\alpha$ -Hemmung die normalen Immunantworten des Neugeborenen beeinflusst werden. Die Gabe von Adalimumab während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen. Frauen im gebärfähigen Alter wird nachdrücklich empfohlen, zur Vermeidung einer Schwangerschaft geeignete Empfängnisverhütungsmethoden anzuwenden und diese mindestens fünf Monate nach der letzten Gabe von Trudexa fortzuführen.

##### Anwendung in der Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Adalimumab in die Muttermilch übergeht oder nach Aufnahme mit der Nahrung systemisch resorbiert wird.

Da humane Immunglobuline in die Muttermilch übergehen, dürfen Frauen nach der letzten Gabe von Trudexa mindestens fünf Monate lang nicht stillen.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Untersuchungen zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Klinische Studien

Trudexa wurde bei 5.293 Patienten in kontrollierten und offenen Studien über einen Zeitraum von bis zu 60 Monaten untersucht. Diese Studien umfassten Patienten mit kurz und langjährig bestehender rheumatoider Arthritis sowie Patienten mit Psoriasis-Arthritis, ankylosierender Spondylitis und Morbus Crohn. Die Daten in Tabelle 1 basieren auf kontrollierten Studien (I – IX, CLASSIC I, GAIN und CHARM) (beschrieben in Abschnitt 5.1) und umfassen 3.271 mit Trudexa behandelte Patienten und 1.809 Patienten, die während der kontrollierten Studienphase Placebo oder eine aktive Vergleichssubstanz erhielten.

Der Anteil der Patienten, die die Behandlung während der doppelblinden, kontrollierten Phase der Studien I – IX, CLASSIC I, GAIN und CHARM aufgrund unerwünschter Ereignisse abbrachen, betrug 5,7 % in der Trudexa-Gruppe und 5,3 % in der Kontroll-Gruppe.

Unerwünschte Ereignisse (sowohl klinische als auch Laborwerte) der Studien I – IX, CLASSIC I, GAIN und CHARM mit zumindest möglichem Kausalzusammenhang mit Adalimumab sind in der Tabelle 1 nach Organsystem und Häufigkeit (sehr häufig  $\geq 1/10$ ; häufig  $\geq 1/100 < 1/10$ ; gelegentlich  $\geq 1/1000 < 1/100$  und selten  $< 1/1000$ ) aufgelistet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**Tabelle 1**  
**Unerwünschte Wirkungen in klinischen Studien**

Organsystem	Häufigkeit	Unerwünschtes Ereignis
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig Gelegentlich Selten	Infektionen des unteren Respirationstraktes (einschließlich Pneumonie, Bronchitis), Virusinfektionen (einschließlich Influenza, Herpesinfektionen), Candidiasis, bakterielle Infektionen (einschließlich Harnwegsinfektionen), Infektionen der oberen Atemwege  Sepsis, opportunistische Infektionen (einschließlich Tuberkulose, Histoplasmose), Abzess, Gelenkinfektion, Wundinfektion, Hautinfektion (einschließlich Weichteilinfektion und Impetigo), oberflächliche Pilzinfektionen (einschließlich Haut, Nagel, Fuß)  Nekrotisierende Faciitis, virale Meningitis, Divertikulitis
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	Gelegentlich Selten	Hautpapillom  Lymphom, solide Organumoren (einschließlich Brust, Eierstock, Hoden), Plattenepithelkarzinome der Haut
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig Gelegentlich Selten	Lymphopenie  Neutropenie, (einschließlich Agranulozytose), Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Lymphadenopathie, Leukozytose  Panzytopenie, idiopathische thrombozytopenische Purpura
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich Selten	Systemischer Lupus erythematoses, Angioödem, Arzneimittel Überempfindlichkeit, saisonale Allergie  Serumkrankheit
Endokrine Erkrankungen	Selten	Schildrüsenfunktionsstörung (einschließlich Struma)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gelegentlich Selten	Hypokalämie, erhöhte Blutfette, Appetistörungen (einschließlich Anorexie), Hyperurikämie  Hyperkalzämie

Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Stimmungsschwankungen, Ängstlichkeit (einschließlich Nervosität und Agitation)
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Benommenheit (einschließlich Schwindel), Kopfschmerzen, neurologische Empfindungsstörungen (einschließlich Parästhesien)
	Gelegentlich	Synkope, Migräne, Tremor, Schlafstörungen
	Selten	Multiple Sklerose
Augenerkrankungen	Häufig	Infektion, Reizung oder Entzündung des Auges
	Gelegentlich	Störungen des Sehvermögens, Empfindungsstörungen der Augen,
	Selten	Panophthalmie, Iritis, Glaukom
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths	Gelegentlich	Tinnitus, Ohrbeschwerden (einschließlich Schmerz und Schwellung)
	Selten	Hörverlust
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Arrhythmie, Tachykardie, Herzklopfen,
	Selten	Herzstillstand, Koronarinsuffizienz, Angina Pectoris, Perikarderguss
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Blutdruckerhöhung, Flush, Hämatome
	Selten	Gefäßverschluss, Aortenstenose, Thrombophlebitis, Aortenaneurysma
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums	Häufig	Husten, nasopharyngealer Schmerz,
	Gelegentlich	Asthma, Dyspnoe, Dysphonie, nasale Verstopfung
	Selten	Lungenödem, pharyngeales Ödem, Pleuraerguss, Pleuritis
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Häufig	Diarrhoe, Abdominalschmerzen, Stomatitis und Mundulzeration, Übelkeit
	Gelegentlich	Rektale Blutung, Gastritis, Erbrechen, Dyspepsie, abdominale Blähungen, Verstopfung
	Selten	Intestinale Stenose, Kolitis, Enteritis, Oesophagitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Erhöhung der Leberenzyme
	Selten	Lebernekrose, Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Hautausschlag, Dermatitis, Ekzem, Pruritus, Haarausfall
	Gelegentlich	Urtikaria, Psoriasis, Ekchymose und vermehrt Blutergüsse, Purpura
	Selten	Erythema multiforme, Pannikulitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Muskuloskelettale Schmerzen
	Selten	Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Hämaturie, eingeschränkte Nierenfunktion, Blasen- und Harnröhrenbeschwerden
	Selten	Proteinurie, Nierenschmerzen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Störungen des Menstruationszyklus und Blutungsstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Reaktion an der Injektionsstelle (einschließlich Schmerz, Schwellung, Rötung oder Pruritus)
	Häufig	Fieber, Müdigkeit/Abgeschlagenheit (einschließlich Asthenie und Unwohlsein)
	Gelegentlich	Brustschmerzen, Ödeme, Grippe-ähnliche Symptome
Untersuchungen	Gelegentlich	Erhöhung der Kreatinphosphokinase im Blut, Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit, Nachweis von Autoantikörpern
Verletzung und Vergiftung	Gelegentlich	Versehentliche Verletzung, beeinträchtigte Wundheilung

### Reaktionen an der Injektionsstelle

In den zwölf kontrollierten Studien entwickelten 16 % der mit Trudexa behandelten Patienten Reaktionen an der Injektionsstelle (Erytheme und/oder Jucken, Hämorrhagien, Schmerz oder Schwellung) im Vergleich zu 10 % der Patienten unter Placebo oder aktiver Vergleichssubstanz. Die Reaktionen an der Injektionsstelle machten im Allgemeinen kein Absetzen des Arzneimittels erforderlich.

### Infektionen

In den zwölf kontrollierten Studien betrug die Infektionsrate bei den mit Trudexa behandelten Patienten 1,49 pro Patientenjahr und bei den Patienten unter Placebo und aktiver Kontrolle 1,42 pro Patientenjahr. Die Infektionen beinhalteten primär Infektionen der oberen Atemwege, Bronchitis und Harnwegsinfektionen. Die meisten Patienten setzten die Behandlung mit Trudexa nach Abheilen der Infektion fort.

Die Inzidenz schwerer Infektionen lag in der Trudexa-Gruppe bei 0,03 pro Patientenjahr und in der Placebo- und aktiven Kontroll-Gruppe bei 0,03 pro Patientenjahr.

In kontrollierten und offenen Studien mit Trudexa wurden schwerwiegende Infektionen (darunter in seltenen Fällen tödlich verlaufende Infektionen), einschließlich Fällen von Tuberkulose (darunter miliare und extrapulmonale Lokalisationen) und invasive opportunistische Infektionen (z. B. disseminierte Histoplasmose, Pneumocystis carinii-Pneumonie, Aspergillose und Listeriose) berichtet. Die meisten Fälle von Tuberkulose traten innerhalb der ersten 8 Monate nach Beginn der Therapie auf und können die Reaktivierung einer latent bestehenden Erkrankung darstellen.

#### Maligne und lymphoproliferative Erkrankungen

Während der kontrollierten Phasen der zehn klinischen Studien mit Trudexa, die mindestens zwölf Wochen durchgeführt wurden (I – IX und CHARM) bei Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis, ankylosierender Spondylitis oder Morbus Crohn wurden maligne Erkrankungen, die keine Lymphome oder nicht-melanomartige Hauttumore waren, beobachtet. Die Rate (95 % Konfidenzintervall) betrug 5,7 (3,3; 10,1) pro 1000 Patientenjahre bei 2.887 mit Trudexa behandelten Patienten gegenüber einer Rate von 4,1 (1,5; 10,9) pro 1000 Patientenjahre bei 1.570 Kontrollpatienten (die mediane Behandlungsdauer betrug 5,7 Monate bei Patienten, die mit Trudexa und 5,5 Monate bei Patienten, die mit einer Vergleichssubstanz behandelt wurden). Die Rate (95 % Konfidenzintervall) von nicht-melanomartigen Hauttumoren betrug 7,6 (4,7; 12,4) pro 1000 Patientenjahre bei den mit Trudexa behandelten Patienten und 2,0 (0,5; 8,2) pro 1000 Patientenjahre bei Kontrollpatienten. Bei diesen Hauttumoren traten Plattenepithelkarzinome mit einer Rate (95 % Konfidenzintervall) von 2,4 (1,0; 5,7) pro 1000 Patientenjahre bei mit Trudexa behandelten Patienten auf und 0 pro 1000 Patientenjahre bei Kontrollpatienten. Die Rate (95 % Konfidenzintervall) von Lymphomen betrug 1,0 (0,2; 3,8) pro 1000 Patientenjahre bei mit Trudexa behandelten Patienten und 1,0 (0,1; 7,3) pro 1000 Patientenjahre bei Kontrollpatienten.

Fasst man die kontrollierten Phasen der zehn Studien (I – IX und CHARM) und die noch andauernden offenen Fortsetzungsstudien mit einer medianen Therapiedauer von annähernd 2 Jahren, 4.843 eingeschlossenen Patienten und über 13.000 Patientenjahren zusammen, beträgt die beobachtete Rate von malignen Erkrankungen, die keine Lymphome oder nicht-melanomartige Hauttumore waren, ungefähr 13,6 pro 1000 Patientenjahre. Die beobachtete Rate von nicht-melanomartigen Hauttumoren beträgt annähernd 9,0 pro 1000 Patientenjahre, und die beobachtete Rate von Lymphomen beträgt annähernd 1,2 pro 1000 Patientenjahre.

In der Zeit nach Markteinführung seit Januar 2003, vorwiegend aus Erfahrungen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, beträgt die gemeldete Rate von malignen Erkrankungen, die keine Lymphome oder nicht-melanomartige Hauttumore waren, annähernd 1,7 pro 1000 Patientenjahre. Für nicht-melanomartige Hauttumore und für Lymphome wurden Raten von annähernd 0,2 bzw. 0,4 pro 1000 Patientenjahre gemeldet (siehe Abschnitt 4.4).

#### Autoantikörper

In den Studien I – V bei rheumatoider Arthritis wurden zu mehreren Zeitpunkten Serumproben von Patienten auf Autoantikörper untersucht. Von denjenigen Patienten, die in diesen Studien bei Behandlungsbeginn negative Titer für antinukleäre Antikörper hatten, wiesen 11,9 % der mit Trudexa behandelten Patienten und 8,1 % der Patienten unter Placebo und aktiver Kontrolle in Woche 24 positive Titer auf. Zwei der 3.441 mit Trudexa behandelten Patienten in allen Studien bei rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis entwickelten klinische Anzeichen eines erstmalig auftretenden Lupus-ähnlichen Syndroms. Nach Absetzen der Behandlung erholten sich die Patienten. Lupusnephritis oder zentralnervöse Symptome traten bei keinem der Patienten auf.

#### Erhöhungen der Leberenzyme

*Klinische Studien bei rheumatoider Arthritis:* In den kontrollierten klinischen Studien bei rheumatoider Arthritis (Studien I – IV) waren Erhöhungen der ALT-Werte bei Patienten, die Adalimumab oder Placebo erhielten, ähnlich. Bei Patienten mit früher rheumatoider Arthritis

(Erkrankungsdauer weniger als 3 Jahre) (Studie V) waren Erhöhungen der ALT-Werte im Kombinationsarm (Trudexa/Methotrexat) im Vergleich zum Methotrexat-Monotherapie-Arm oder dem Trudexa-Monotherapie-Arm häufiger.

*Klinische Studien bei Psoriasis-Arthritis:* Erhöhungen der ALT-Werte waren bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis (Studien VI – VII) im Vergleich zu Patienten in klinischen Studien bei rheumatoider Arthritis häufiger.

In allen Studien (I – VII) wiesen die Patienten mit erhöhten ALT-Werten keine Symptome auf und die Erhöhungen waren in den meisten Fällen vorübergehend und normalisierten sich unter der fortgesetzten Behandlung.

*Klinische Studien bei Morbus Crohn:* In kontrollierten klinischen Studien waren Erhöhungen der ALT-Werte bei Patienten, die Adalimumab oder Placebo erhielten, vergleichbar.

#### Zusätzliche unerwünschte Ereignisse nach Markteinführung oder aus klinischen Studien der Phase IV

Die zusätzlichen unerwünschten Ereignisse in Tabelle 2 wurden nach Markteinführung oder im Rahmen von klinischen Studien der Phase IV berichtet:

**Tabelle 2**  
**Unerwünschte Ereignisse nach Markteinführung und aus klinischen Studien der Phase IV**

<b>Organsystem</b>	<b>Unerwünschtes Ereignis</b>
Leber- und Gallenerkrankungen	Reaktivierung einer Hepatitis B
Erkrankungen des Nervensystems	demyelinisierende Erkrankungen (z. B. Optikusneuritis)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums	interstitielle Lungenerkrankung, einschließlich Lungenfibrose
Erkrankungen der Haut- und des Unterhautzellgewebes	kutane Vaskulitis
Erkrankungen des Immunsystems	anaphylaktische Reaktion

#### **4.9 Überdosierung**

Während der klinischen Studien wurde keine dosisbegrenzende Toxizität beobachtet. Die höchste untersuchte Dosierung lag bei intravenösen Mehrfachdosen von 10 mg/kg.

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Immunsuppressiva.

ATC-Code: L04AA17

#### Wirkmechanismus

Adalimumab bindet spezifisch an TNF und neutralisiert dessen biologische Funktion, indem es die Interaktion mit den zellständigen p55- und p75-TNF-Rezeptoren blockiert.

Adalimumab beeinflusst weiterhin biologische Reaktionen, die durch TNF ausgelöst oder gesteuert werden, einschließlich der Veränderungen der Konzentrationen von für die Leukozytenmigration

verantwortlichen Adhäsionsmolekülen (ELAM-1, VCAM-1 und ICAM-1 mit einem IC<sub>50</sub> von 1-2 X 10<sup>-10</sup> M).

### Pharmakodynamische Wirkungen

Nach Behandlung mit Trudexa wurde bei Patienten mit rheumatoider Arthritis eine im Vergleich zu den Ausgangswerten rasche Konzentrationsabnahme der Akute-Phase-Entzündungsparameter (C-reaktives Protein (CRP) und Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG)) und der Serumzytokine (IL-6) beobachtet. Die Serumspiegel von Matrixmetalloproteininasen (MMP-1 und MMP-3), die für die Knorpelzerstörung verantwortliche Gewebsumwandlung hervorrufen, waren nach der Verabreichung von Trudexa ebenfalls vermindert. Bei mit Trudexa behandelten Patienten besserte sich im Allgemeinen die mit einer chronischen Entzündung einhergehende Veränderung der Blutwerte.

Ein schneller Rückgang der CRP-Werte wurde auch bei Morbus Crohn-Patienten beobachtet.

### Klinische Studien

#### Rheumatoide Arthritis

Im Rahmen aller klinischen Studien bei rheumatoider Arthritis wurde Trudexa bei mehr als 3.000 Patienten untersucht. Einige Patienten wurden über einen Zeitraum von bis zu 60 Monaten behandelt. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Trudexa in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis wurde in fünf randomisierten, doppelblinden und gut kontrollierten Studien untersucht.

In Studie I wurden 271 Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis untersucht. Die Patienten waren ≥ 18 Jahre alt, die Behandlung mit mindestens einem Basistherapeutikum war fehlgeschlagen, Methotrexat in Dosen von 12,5 bis 25 mg (10 mg bei Methotrexat-Intoleranz) pro Woche zeigte eine unzureichende Wirkung und die Methotrexat-Dosis lag gleich bleibend bei 10 bis 25 mg pro Woche. Während eines Zeitraums von 24 Wochen wurden jede zweite Woche Dosen von 20, 40 oder 80 mg Trudexa oder Placebo verabreicht.

An Studie II nahmen 544 Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis teil. Die Patienten waren ≥ 18 Jahre alt und die Behandlung mit mindestens einem Basistherapeutikum war fehlgeschlagen. Trudexa wurde über 26 Wochen als subkutane Injektion in Dosen von 20 mg oder 40 mg jede zweite Woche mit Placebo-Injektionen in den dazwischen liegenden Wochen oder in Dosen von 20 mg oder 40 mg wöchentlich verabreicht; Placebo wurde während desselben Zeitraums wöchentlich verabreicht. Andere krankheitsmodifizierende Antirheumatika waren nicht erlaubt.

Studie III wurde bei 619 Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis durchgeführt. Die Patienten waren ≥ 18 Jahre alt, Methotrexat in Dosen von 12,5 bis 25 mg (10 mg bei Methotrexat-Intoleranz) pro Woche hatte eine unzureichende Wirksamkeit und die Methotrexat-Dosis lag gleich bleibend bei 12,5 bis 25 mg pro Woche. Es gab in dieser Studie drei Behandlungsgruppen. Die erste Gruppe erhielt über einen Zeitraum von 52 Wochen wöchentlich eine Placebo-Injektion. Die zweite Gruppe wurde 52 Wochen lang mit wöchentlich 20 mg Trudexa behandelt. Die dritte Gruppe erhielt jede zweite Woche 40 mg Trudexa mit Placebo-Injektionen in den dazwischen liegenden Wochen. Im Anschluss wurden die Patienten in eine offene Fortsetzungsperiode überführt und erhielten bis zu 60 Monate lang jede zweite Woche 40 mg Trudexa.

In Studie IV wurde die Sicherheit bei 636 Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis untersucht. Die Patienten waren ≥ 18 Jahre alt und wiesen keine vorherige Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika auf oder durften ihre bestehende antirheumatische Therapie beibehalten, vorausgesetzt, die Therapie war seit mindestens 28 Tagen unverändert. Diese Therapien schließen Methotrexat, Leflunomid, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin und/oder Goldsalze ein. Nach Randomisierung erhielten die Patienten über einen Zeitraum von 24 Wochen jede zweite Woche 40 mg Trudexa oder Placebo.

In Studie V wurden 799 erwachsene Methotrexat-naive Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver früher rheumatoider Arthritis (mittlere Erkrankungsdauer weniger als 9 Monate) eingeschlossen. Diese Studie untersuchte die Wirksamkeit von 40 mg Trudexa jede zweite Woche in Kombination mit Methotrexat, von 40 mg Trudexa jede zweite Woche als Monotherapie und von Methotrexat als Monotherapie im Hinblick auf die Verringerung der klinischen Zeichen und Symptome sowie des Fortschreitens der Gelenkschädigung bei rheumatoider Arthritis über einen Zeitraum von 104 Wochen.

Der primäre Endpunkt der Studien I, II und III und der sekundäre Endpunkt der Studie IV war der prozentuale Anteil derjenigen Patienten, die nach 24 bzw. 26 Wochen die ACR 20-Ansprechraten erreichten. Der primäre Endpunkt in Studie V war der prozentuale Anteil derjenigen Patienten, die nach 52 Wochen ein ACR 50-Ansprechen erreichten. Ein weiterer primärer Endpunkt in den Studien III und V war die Verzögerung des Fortschreitens der Krankheit (ermittelt durch Röntgenergebnisse). In Studie III wurde darüber hinaus die Veränderung der Lebensqualität als primärer Endpunkt erfasst.

#### ACR-Ansprechraten

Der prozentuale Anteil der mit Trudexa behandelten Patienten, die ACR 20, 50 oder 70 Ansprechraten erreichten, war in den Studien I, II und III vergleichbar. Die Behandlungsergebnisse mit 40 mg jede zweite Woche sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

**Tabelle 3: ACR-Ansprechraten in placebokontrollierten Studien  
(Prozentualer Anteil der Patienten)**

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

<sup>a</sup> Studie I nach 24 Wochen, Studie II nach 26 Wochen und Studie III nach 24 und 52 Wochen

<sup>b</sup> 40 mg Trudexa jede zweite Woche

<sup>c</sup> MTX = Methotrexat

\*\*p < 0,01, Trudexa gegenüber Placebo

In den Studien I – IV wurde im Vergleich zu Placebo nach 24 bzw. 26 Wochen eine Verbesserung aller individuellen ACR-Ansprechkriterien festgestellt (Anzahl der druckschmerzempfindlichen und geschwollenen Gelenke, Einstufung der Krankheitsaktivität und des Schmerzes durch Arzt und Patienten, Ausmaß der körperlichen Funktionseinschränkung (Health Assessment Questionnaire, HAQ) und CRP-Werte (mg/dl)). In Studie III hielt diese Verbesserung bis zur Woche 52 an. Darüber hinaus hielten die ACR-Ansprechraten bei der Mehrzahl der Patienten, die an der offenen Fortsetzungsperiode teilnahmen, bis Woche 104 an. 114 von 207 Patienten wurden mit 40 mg Trudexa jede zweite Woche für eine Dauer von 60 Monaten weiterbehandelt. Von diesen Patienten wiesen 86, 72 bzw. 41 Patienten nach 60 Monaten ein ACR 20, 50 bzw. 70-Ansprechen auf.

In Studie IV war die ACR 20-Ansprechrate bei Patienten, die mit Trudexa plus Therapiestandard behandelt wurden, statistisch signifikant besser als bei Patienten, die Placebo plus Therapiestandard erhielten (p < 0,001).

Im Vergleich zu Placebo erreichten die mit Trudexa behandelten Patienten in den Studien I - IV bereits ein bis zwei Wochen nach Behandlungsbeginn statistisch signifikante ACR 20- und ACR 50-Ansprechraten.

In Studie V führte die Kombinationstherapie mit Trudexa und Methotrexat bei Methotrexat-naiven Patienten mit früher rheumatoider Arthritis nach 52 Wochen zu einem schnelleren und signifikant größeren ACR-Ansprechen als unter Methotrexat-Monotherapie und Trudexa-Monotherapie. Das Ansprechen wurde bis Woche 104 aufrechterhalten (siehe Tabelle 4).

**Tabelle 4: ACR-Ansprechraten in Studie V  
(Prozentualer Anteil der Patienten)**

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

a. Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Methotrexat-Monotherapie und der Trudexa/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney U Tests.  
b. Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Trudexa-Monotherapie und der Trudexa/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney U Tests.  
c. Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Trudexa-Monotherapie und der Methotrexat-Monotherapie unter Anwendung des Mann-Whitney U Tests.

Nach 52 Wochen erreichten 42,9 % der Patienten, die die Trudexa/Methotrexat-Kombinationstherapie erhielten, eine klinische Remission (DAS28 < 2,6), verglichen mit 20,6 % der Patienten, die Methotrexat als Monotherapie und 23,4 % der Patienten, die Trudexa als Monotherapie erhielten. Bezüglich des Erreichens einer geringen Krankheitsaktivität bei Patienten mit kürzlich diagnostizierter mäßiger bis schwerer rheumatoider Arthritis war die Kombinationstherapie mit Trudexa und Methotrexat gegenüber der Methotrexat- ( $p<0,001$ ) und der Trudexa-Monotherapie ( $p<0,001$ ) klinisch und statistisch überlegen. Das Ansprechen unter den beiden Monotherapien war ähnlich ( $p=0,447$ ).

#### Radiologisches Ansprechen

Die in Studie III mit Trudexa behandelten Patienten waren im Durchschnitt ca. 11 Jahre an rheumatoider Arthritis erkrankt. Die strukturelle Gelenkschädigung wurde radiologisch erfasst und als Veränderung des modifizierten Gesamt-Sharp Scores und seiner Komponenten, dem Ausmaß der Erosionen und der Gelenkspaltverengung (*Joint Space Narrowing*, JSN) ausgedrückt.

Die mit Trudexa und Methotrexat behandelten Patienten zeigten nach 6 und 12 Monaten radiologisch eine signifikant geringere Progression als Patienten, die nur Methotrexat erhielten (siehe Tabelle 5). Die Daten der offenen Fortsetzungsperiode zeigen, dass die Hemmung des Fortschreitens der strukturellen Schädigung in einer Untergruppe von Patienten 60 Monate lang anhält. Nach 5 Jahren wurden 113 von 207 Patienten, die ursprünglich jede zweite Woche mit 40 mg Trudexa behandelt wurden, radiologisch beurteilt. Von diesen Patienten zeigten 66 kein Fortschreiten der strukturellen Schädigung, definiert als TSS-Änderung von Null oder weniger.

**Tabelle 5: Mittlere radiologische Veränderungen über 12 Monate in Studie III**

	Placebo/MTX <sup>a</sup>	Trudexa/MTX 40 mg alle zwei Wochen	Placebo/MTX- Trudexa/MTX (95 % Konfidenz- intervall <sup>b</sup> )	P-Wert
Gesamt-Sharp Score	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	<0,001 <sup>c</sup>
Erosion Score	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	<0,001
JSN <sup>d</sup> Score	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

<sup>a</sup>Methotrexat

<sup>b</sup>95 % Konfidenzintervalle für die Unterschiede der Veränderungen der Scores zwischen Methotrexat und Trudexa.

<sup>c</sup>basierend auf Rangsummen-Test

<sup>d</sup>JSN (*Joint Space Narrowing*): Gelenkspaltverengung

In Studie V wurde die strukturelle Gelenkschädigung radiologisch untersucht und als Veränderung des modifizierten Gesamt-Sharp Scores ausgedrückt (siehe Tabelle 6).

**Tabelle 6: Mittlere radiologische Veränderungen nach 52 Wochen in Studie V**

	MTX n=257 (95 % Konfidenz- intervall)	Trudexa n=274 (95 % Konfidenz- intervall)	Trudexa/MTX n=268 (95 % Konfidenz- intervall)	p-Wert <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
Gesamt- Sharp Score	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	<0,001	0,0020	<0,001
Erosion Score	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 Score	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	<0,001	0,0037	0,151

a. Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Methotrexat-Monotherapie und der Trudexa/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney U Tests.

b. Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Trudexa-Monotherapie und der Trudexa/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney U Tests.

c. Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Trudexa-Monotherapie und der Methotrexat-Monotherapie unter Anwendung des Mann-Whitney U Tests.

Der prozentuale Anteil der Patienten ohne radiologische Progression (Veränderung des modifizierten Gesamt-Sharp Scores gegenüber dem Ausgangswert  $\leq 0,5$ ) war nach 52 bzw. 104 Behandlungswochen unter der Kombinationstherapie mit Trudexa und Methotrexat (63,8 % bzw. 61,2 %) signifikant höher als unter der Methotrexat-Monotherapie (37,4 % bzw. 33,5 %,  $p<0,001$ ) und der Trudexa-Monotherapie (50,7 %,  $p<0,002$  bzw. 44,5 %,  $p<0,001$ ).

## Lebensqualität und körperliche Funktionsfähigkeit

In den vier ursprünglichen gut kontrollierten Studien wurden die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die körperliche Funktionsfähigkeit anhand des Index zur körperlichen Funktionseinschränkung (Health Assessment Questionnaire, HAQ) bewertet. In Studie III bildete die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach 52 Wochen einen vor Studienbeginn festgelegten primären Endpunkt. Vom Studienbeginn bis Monat 6 zeigte sich in allen vier Studien und bei allen Dosen/Behandlungsschemen von Trudexa eine im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant größere Verbesserung der körperlichen Funktionseinschränkung (HAQ). In Studie III wurde nach 52 Wochen dasselbe beobachtet. Die in den vier Studien für alle Dosen/Behandlungsschemen gefundenen Ergebnisse des Gesundheitsfragebogens Short Form Health Survey (SF 36) unterstützen diese Befunde. Statistisch signifikante Werte wurden unter Behandlung mit 40 mg Trudexa jede zweite Woche für die körperliche Funktionsfähigkeit (Physical Component Summary, PCS) sowie für den Bereich Schmerz und Vitalität (Pain and Vitality Scores) gefunden. Eine statistisch signifikante Verringerung der Abgeschlagenheit, gemessen anhand des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Score, wurde in allen drei Studien beobachtet, in denen dieser Punkt bewertet wurde (Studien I, III, IV).

In Studie III wurde die Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit im Rahmen der offenen Fortsetzungsperiode über den Behandlungszeitraum von 260 Wochen (60 Monate) aufrechterhalten. Die Verbesserung der Lebensqualität wurde bis zu 156 Wochen (36 Monate) bestimmt, und die Verbesserung hielt über diesen Zeitraum an.

In Studie V zeigten die Patienten unter der Kombinationstherapie mit Trudexa und Methotrexat nach 52 Wochen eine im Vergleich zur Methotrexat- und Trudexa-Monotherapie stärkere Verbesserung ( $p<0,001$ ) des Index zur körperlichen Funktionseinschränkung (HAQ) und der physischen Komponente des SF 36, die über 104 Wochen anhielt.

## Psoriasis-Arthritis

Trudexa wurde bei Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver Psoriasis-Arthritis in einer Dosierung von 40 mg jede zweite Woche in zwei placebokontrollierten Studien, Studie VI und VII, untersucht. In Studie VI wurden 313 erwachsene Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf die Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika über 24 Wochen behandelt. Annähernd 50 % dieser Patienten erhielten Methotrexat. In Studie VII wurden 100 Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Basistherapeutika (DMARDs) über 12 Wochen behandelt.

Infolge der kleinen Anzahl untersuchter Patienten ist die Wirksamkeit von Trudexa bei Patienten mit einer ankylosierenden Spondylitis-ähnlichen Psoriasis-Arthropathie ungenügend belegt (siehe Tabelle 7).

**Tabelle 7: ACR-Ansprechraten in placebokontrollierten Psoriasis-Arthritis Studien  
(Prozentualer Anteil der Patienten)**

Ansprechen	Studie VI		Studie VII	
	Placebo n=162	Trudexa n=151	Placebo n=49	Trudexa n=51
ACR 20				
Woche 12	14 %	58 % ***	16 %	39 % *
Woche 24	15 %	57 % ***	entfällt	entfällt
ACR 50				
Woche 12	4 %	36 % ***	2 %	25 % ***
Woche 24	6 %	39 % ***	entfällt	entfällt
ACR 70				
Woche 12	1 %	20 % ***	0 %	14 % *

	Woche 24	1 %	23 %***	entfällt	entfällt
***	p<0,001 für alle Vergleiche von Trudexa mit Placebo				
*	p<0,05 für alle Vergleiche von Trudexa mit Placebo				

In Studie VI waren die ACR-Ansprechraten in Kombination mit Methotrexat und ohne Methotrexat-Begleittherapie ähnlich.

Die mit Trudexa behandelten Patienten zeigten nach 24 Wochen eine Verbesserung in der körperlichen Funktionsfähigkeit gegenüber dem Ausgangswert, die mit Hilfe des HAQ und des Short Form Health Survey (SF 36) erfasst wurde.

#### Ankylosierende Spondylitis

Trudexa wurde in zwei randomisierten doppelblinden placebokontrollierten Studien in einer Dosierung von 40 mg jede zweite Woche bei 393 Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (mittlerer Ausgangswert der Krankheitsaktivität [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] war in allen Gruppen 6,3), die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hatten, über einen Zeitraum von 24 Wochen untersucht. Als Begleittherapie erhielten 79 (20,1 %) Patienten krankschreibende Antirheumatika und 37 (9,4 %) Patienten Glukokortikoide. Der verblindeten Periode folgte eine offene Fortsetzungsperiode, während der die Patienten über bis zu 28 zusätzliche Wochen jede zweite Woche 40 mg Trudexa subkutan erhielten. Patienten (n=215, 54,7 %), die kein ASAS 20-Ansprechen in Woche 12 oder 16 oder 20 erreichten, wurden in einen *Early-Escape*-Arm überführt, in dem sie offen 40 mg Adalimumab jede zweite Woche subkutan erhielten. Diese Patienten wurden nachfolgend in den doppelblinden statistischen Analysen als Non-Responder behandelt.

In der größeren Studie (VIII) mit 315 Patienten zeigten die Ergebnisse eine statistisch signifikante Verbesserung der klinischen Zeichen und Symptome der ankylosierenden Spondylitis bei mit Trudexa behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo. Ein signifikantes Ansprechen wurde zuerst in Woche 2 beobachtet und über 24 Wochen aufrecht erhalten (Tabelle 8).

**Tabelle 8 – Ansprechen bezüglich Wirksamkeit in der placebokontrollierten AS Studie – Studie VIII  
Verringerung der klinischen Zeichen und Symptome**

<b>Ansprechen</b>	<b>Placebo n=107</b>	<b>Trudexa n=208</b>
<b>ASAS<sup>a</sup> 20</b>		
Woche 2	16 %	42 %***
Woche 12	21 %	58 %***
Woche 24	19 %	51 %***
<b>ASAS 50</b>		
Woche 2	3 %	16 %***
Woche 12	10 %	38 %***
Woche 24	11 %	35 %***
<b>ASAS 70</b>		
Woche 2	0 %	7 %**
Woche 12	5 %	23 %***
Woche 24	8 %	24 %***
<b>BASDAI<sup>b</sup> 50</b>		
Woche 2	4 %	20 %***
Woche 12	16 %	45 %***
Woche 24	15 %	42 %***

\*\*\*, \*\* statistisch signifikant mit  $p < 0,001$ ,  $< 0,01$  für alle Vergleiche von Trudexa mit Placebo in den Wochen 2, 12 und 24

<sup>a</sup> Assessments in Ankylosing Spondylitis

<sup>b</sup> Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Mit Trudexa behandelte Patienten zeigten eine signifikant größere Verbesserung in Woche 12, die über 24 Wochen aufrecht erhalten wurde, sowohl im SF 36 als auch im Fragebogen zur Lebensqualität bei ankylosierender Spondylitis [Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL)].

Ähnliche Verläufe (nicht alle mit statistischer Signifikanz) wurden in der kleineren randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten Studie (IX) mit 82 erwachsenen Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis beobachtet.

#### Morbus Crohn

Die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Trudexa wurde bei über 1.400 Patienten mit mäßig bis schwergradigem, aktiven Morbus Crohn (Crohn's Disease Activity Index ( $CDAI \geq 220$  und  $\leq 450$ )) in randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien untersucht. Bei 478 der eingeschlossenen Patienten (32 %) wurde die Krankheit als schwer eingestuft ( $CDAI$  Score  $> 300$  bei gleichzeitiger Einnahme von Glukokortikoiden und/oder Immunsuppressiva), entsprechend der für diese Indikation definierten Patientengruppe (siehe Abschnitt 4.1). Eine Begleitmedikation in gleichbleibender Dosierung mit Aminosalicylaten, Glukokortikoiden und/oder Immunmodulatoren war erlaubt, und bei 79 % der Patienten wurde mindestens eines dieser Medikamente fortgeführt.

Die Induktion einer klinischen Remission (definiert als  $CDAI < 150$ ) wurde in zwei Studien, CLASSIC I und GAIN, untersucht. In CLASSIC I wurden 299 Patienten, die zuvor nicht mit einem TNF-Antagonisten behandelt wurden, in eine von vier Behandlungsgruppen randomisiert: Placebo in Woche 0 und 2, 160 mg Trudexa in Woche 0 und 80 mg in Woche 2, 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 2 sowie 40 mg in Woche 0 und 20 mg in Woche 2. In GAIN wurden 325 Patienten, die nicht mehr ausreichend auf Infliximab ansprachen oder eine Unverträglichkeit gegen Infliximab zeigten, randomisiert und erhielten entweder 160 mg Trudexa in Woche 0 und 80 mg in Woche 2 oder Placebo in Woche 0 und 2. Patienten, bei denen sich primär keine Wirkung zeigte, wurden aus diesen Studien ausgeschlossen und nicht weiter untersucht.

Der Erhalt der klinischen Remission wurde in CHARM untersucht. In der offenen Induktionsphase der CHARM-Studie erhielten 854 Patienten 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 2. In Woche 4 wurden die Patienten randomisiert und erhielten entweder 40 mg alle zwei Wochen, 40 mg jede Woche oder Placebo über den gesamten Studienzeitraum von 56 Wochen. Patienten, die auf die Therapie ansprachen (Minderung des  $CDAI \geq 70$ ), wurden in Woche 4 stratifiziert und unabhängig von denen, die bis Woche 4 noch keine Wirkung zeigten, analysiert. Ein Ausschleichen der Glukokortikoide war ab der 8. Woche erlaubt.

Die klinischen Remissions- und Ansprechraten für CLASSIC I und GAIN sind in Tabelle 9 aufgeführt.

**Tabelle 9 Induktion der klinischen Remission und des Ansprechens**  
**(Prozent der Patienten)**

	CLASSIC I: Infliximab naive Patienten			GAIN: Infliximab erfahrene Patienten	
	Placebo n=74	Trudexa 80/40 mg n = 75	Trudexa 160/80 mg n=76	Placebo n=166	Trudexa 160/80 mg n=159
Woche 4					
Klinische Remission	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinisches Ansprechen (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Alle p-Werte beziehen sich auf den Vergleich der Zahlen für Trudexa *versus* Placebo

\* p<0,001

\*\* p<0,01

Die Remissionsraten in Woche 8 für die Induktionsdosierung mit 160/80 mg und mit 80/40 mg waren vergleichbar, unter der Dosierung mit 160/80 mg wurden häufiger Nebenwirkungen beobachtet.

In Woche 4 zeigten in CHARM 58 % (499/854) der Patienten ein klinisches Ansprechen und wurden in der primären Analyse erfasst. Von diesen Patienten mit klinischem Ansprechen in Woche 4 hatten 48 % bereits zuvor eine Therapie mit TNF-Antagonisten erhalten. Die Raten der anhaltenden Remission und des Ansprechens sind in Tabelle 10 aufgeführt. Die Ergebnisse zur klinischen Remission waren weitgehend konstant, unabhängig davon, ob früher bereits ein TNF-Antagonist verabreicht wurde.

**Tabelle 10: Aufrechterhaltung der klinischen Remission und des Ansprechens**  
**(Prozent der Patienten)**

	Placebo	40 mg Trudexa jede zweite Woche	40 mg Trudexa jede Woche
<b>Woche 26</b>	<b>n=170</b>	<b>n=172</b>	<b>n=157</b>
Klinische Remission	17 %	40 %*	47 %*
Klinisches Ansprechen (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Patienten in Steroid-freier Remission für >=90 Tage <sup>a</sup>	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
<b>Woche 56</b>	<b>n=170</b>	<b>n=172</b>	<b>n=157</b>
Klinische Remission	12 %	36 %*	41 %*
Klinisches Ansprechen (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Patienten in Steroid-freier Remission für >=90 Tage <sup>a</sup>	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

\* p<0,001 bezogen auf den Vergleich der Zahlen für Trudexa *versus* Placebo

\*\* p<0,02 bezogen auf den Vergleich der Zahlen für Trudexa *versus* Placebo

<sup>a</sup> Von den Patienten, die Glukokortikoide zu Beginn erhalten haben

Bei den Patienten, die bis Woche 4 nicht angesprochen hatten, zeigte sich bei 43 % der Trudexa-behandelten Patienten in Woche 12 eine Wirkung, im Vergleich zu 30 % der Placebo-Patienten. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass Patienten, die bis Woche 4 noch nicht auf die Therapie angesprochen haben, von einer Weiterführung der Erhaltungstherapie bis Woche 12 profitieren. Eine Fortsetzung der Therapie über die 12. Woche hinaus zeigte keine signifikant höhere Ansprechraten (siehe Abschnitt 4.2).

## Lebensqualität

In CLASSIC I und GAIN zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung im krankheitsspezifischen IBDQ (inflammatory bowel disease questionnaire)-Gesamtscore in Woche 4 bei Patienten, die in die Trudexa-Gruppen 80/40 mg und 160/80 mg randomisiert wurden, im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Dasselbe zeigte sich in CHARM in Woche 26 und 56 in den Adalimumab-Behandlungsgruppen im Vergleich zur Placebo-Gruppe.

## Immunogenität

Die Bildung von Anti-Adalimumab-Antikörpern ist mit einer erhöhten Clearance und einer verminderten Wirksamkeit von Adalimumab verbunden. Zwischen der Anwesenheit von Anti-Adalimumab-Antikörpern und dem Auftreten von unerwünschten Ereignissen gibt es keinen offensichtlichen Zusammenhang.

Patienten der Studien I, II und III wurden zu mehreren Zeitpunkten der Monate 6 bis 12 auf Antikörper gegen Adalimumab untersucht. In den Pivotal-Studien wurden bei 58 von 1.053 (5,5 %) mit Adalimumab behandelten Patienten Anti-Adalimumab-Antikörper festgestellt, im Vergleich zu 2 von 370 (0,5 %) Patienten unter Placebo. Bei Patienten ohne gleichzeitige Methotrexatbehandlung betrug die Häufigkeit 12,4 %, im Vergleich zu einer Häufigkeit von 0,6 % bei Kombination von Adalimumab mit Methotrexat.

Bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis wurden bei 38 von 376 Patienten (10 %) Anti-Adalimumab-Antikörper unter Behandlung mit Adalimumab festgestellt. Bei Patienten ohne gleichzeitige Methotrexatbehandlung betrug die Häufigkeit 13,5 % (24 von 178 Patienten) im Vergleich zu 7 % (14 von 198 Patienten) bei Kombination von Adalimumab mit Methotrexat.

Bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis wurden bei 17 von 204 Patienten (8,3 %) Anti-Adalimumab-Antikörper unter Behandlung mit Adalimumab festgestellt. Bei Patienten ohne gleichzeitige Methotrexatbehandlung betrug die Häufigkeit 8,6 % (16 von 185 Patienten) im Vergleich zu 5,3 % (1 von 19 Patienten) bei Kombination von Adalimumab mit Methotrexat.

Bei Patienten mit Morbus Crohn, die mit Adalimumab behandelt wurden, wurden bei 7/269 Patienten (2,6 %) Adalimumab-Antikörper identifiziert.

Da die Immunogenitäts-Analysen produktspezifisch sind, ist ein Vergleich mit den Antikörpertypen anderer Produkte nicht sinnvoll.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Nach subkutaner Gabe einer Einzeldosis von 40 mg war die Resorption und Verteilung von Adalimumab langsam. Die maximalen Serumkonzentrationen wurden ungefähr 5 Tage nach Verabreichung erreicht. Die auf Grundlage von drei Studien geschätzte, durchschnittliche absolute Bioverfügbarkeit von Adalimumab betrug nach Gabe einer einzelnen subkutanen Dosis von 40 mg 64 %. Nach intravenösen Einzeldosen von 0,25 bis 10 mg/kg waren die Konzentrationen proportional zur Dosis. Bei Dosen von 0,5 mg/kg (~ 40 mg) war die Clearance zwischen 11 und 15 ml/h, das Verteilungsvolumen ( $V_{ss}$ ) betrug zwischen 5 und 6 Liter, und die mittlere terminale Halbwertszeit lag bei ungefähr zwei Wochen. Die Adalimumab-Konzentrationen in der Synovialflüssigkeit mehrerer Patienten mit rheumatoider Arthritis lagen zwischen 31 % und 96 % der Serumkonzentrationen.

Nach subkutaner Verabreichung von 40 mg Trudexa jede zweite Woche an Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) betragen die mittleren Steady-State-Talkonzentrationen ca. 5 µg/ml (ohne gleichzeitige Gabe von Methotrexat) bzw. 8 – 9 µg/ml (in Kombination mit Methotrexat). Im Steady-State erhöhen sich die Talkonzentrationen der Adalimumab-Serumspiegel nach subkutaner Verabreichung von 20, 40 und 80 mg entweder jede zweite oder jede Woche ungefähr proportional zur Dosis.

Bei Patienten mit Morbus Crohn wurde mit der Induktionsdosis von 80 mg Trudexa in Woche 0, gefolgt von 40 mg Trudexa in Woche 2 eine Talkonzentration von Adalimumab im Serum von ca. 5,5 µg/ml während der Einleitungstherapie erreicht. Mit einer Induktionsdosis von 160 mg Trudexa in Woche 0, gefolgt von 80 mg in Woche 2 wurde eine Talkonzentration im Serum von ca. 12 µg/ml während der Induktionsphase erreicht. Die durchschnittliche Talkonzentration lag bei ca. 7 µg/ml bei Patienten mit Morbus Crohn, die eine Erhaltungsdosis von 40 mg Trudexa alle zwei Wochen erhielten.

Pharmakokinetische Analysen anhand des Datenbestandes von über 1.300 RA-Patienten ergaben eine Tendenz zu einer höheren scheinbaren Adalimumab-Clearance bei steigendem Körpergewicht. Nach Korrektur hinsichtlich der Gewichtsunterschiede schien der Einfluss von Geschlecht und Alter auf die Adalimumab-Clearance gering zu sein. Die Serumkonzentrationen an freiem, nicht an Anti-Adalimumab-Antikörper (AAA) gebundenem Adalimumab waren niedriger bei Patienten mit messbaren AAA. Trudexa wurde nicht bei Kindern oder Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen untersucht.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Aufgrund von Studien zur Einzeldosistoxizität, Toxizität bei Mehrfachgabe und Genotoxizität lassen die nicht aus klinischen Studien gewonnenen Daten keine besondere Gefahr für Menschen erkennen.

Eine Studie zur Toxizität der embryofetalen/perinatalen Entwicklung wurde bei Cynomolgus-Affen mit 0,30 und 100 mg/kg (9 - 17 Affen/Gruppe) durchgeführt. Es gab keine Hinweise auf eine Schädigung der Feten durch Adalimumab. Kanzerogenitätsstudien und eine Standardstudie zur Fertilität und Postnataltoxizität wurden mit Adalimumab nicht durchgeführt, da entsprechende Modelle für einen Antikörper mit begrenzter Kreuzreakтивität mit Nagetier-TNF nicht vorhanden sind und die Entwicklung neutralisierender Antikörper bei Nagetieren fehlt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mannitol  
Citronensäure-Monohydrat  
Natriumcitrat  
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat  
Dinatriummonohydrogenphosphat-Dihydrat  
Natriumchlorid  
Polysorbat 80  
Natriumhydroxid  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Inkompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

18 Monate

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Den vorgefüllten Pen im Umkarton aufbewahren. Nicht einfrieren.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Trudexa 40 mg Injektionslösung im vorgefüllten Pen zum einmaligen Gebrauch durch den Patienten:

Packungen mit:

- 1 vorgefullter Pen mit 1 Alkoholtupfer in einer Blisterpackung.
- 2 vorgefullte Pens mit je 1 Alkoholtupfer in jeweils einer Blisterpackung.
- 4 vorgefullte Pens mit je 1 Alkoholtupfer in jeweils einer Blisterpackung.
- 6 vorgefullte Pens mit je 1 Alkoholtupfer in jeweils einer Blisterpackung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Abbott Laboratories Ltd.  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Vereinigtes Königreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/03/257/007  
EU/1/03/257/008  
EU/1/03/257/009  
EU/1/03/257/010

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

01. September 2003

## **10. STAND DER INFORMATION**

{MM/JJJJ}

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES (DER) WIRKSTOFF(S)(E)  
BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND INHABER DER  
HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER (DIE) FÜR DIE  
CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS  
INVERKEHRBRINGEN**

**A HERSTELLER DES (DER) WIRKSTOFF(S)(E) BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND  
INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER (DIE) FÜR DIE  
CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des (der) Wirkstoff(s)(e) biologischen Ursprungs

Abbott Bioresearch Center  
100 Research Drive  
Worcester  
MA 01605  
USA

und

Abbott Biotechnology Ltd.  
Road No. 2, Km. 59.2  
Barceloneta  
Puerto Rico 00617

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

**B BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN  
GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS  
INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung. (Siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND  
WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

Der Zulassungsinhaber verpflichtet sich zur Durchführung von Studien und zusätzlichen Pharmakovigilanzaktivitäten, wie diese im Pharmakovigilanzplan festgelegt sind.

Ein aktualisierter Riskomanagementplan muss gemäß der CHMP-Leitlinie über die Risikomanagementsysteme für Arzneimittel zur Anwendung beim Menschen vorgelegt werden.

Der Zulassungsinhaber sollte:

1. regelmäßig im 6-Monatszyklus Berichte zur Unbedenklichkeit einreichen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**ANHANG III**

**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

# Arzneimittel nicht länger zugelassen

## A. ETIKETTIERUNG

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG****ÄUSSERE UMHÜLLUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Trudexa 40 mg Injektionslösung  
Adalimumab

**2. WIRKSTOFF(E)**

Eine 0,8 ml-Durchstechflasche enthält 40 mg Adalimumab

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile: Mannitol, Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Dinatriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke. Packungsbeilage beachten.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

1 Durchstechflasche enthält 40 mg Adalimumab  
1 sterile Injektionsspritze mit fester Nadel  
2 Alkoholtupfer

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Subkutane Anwendung.

Vor Gebrauch Packungsbeilage lesen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Im Kühlschrank aufbewahren. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren.

Nicht einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Abbott Laboratories Ltd.  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/03/257/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Trudexa 40 mg

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**VERSCHLUSSFOLIE (BLISTERPACKUNG)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Trudexa 40 mg Injektionslösung  
Adalimumab

Im Kühlschrank aufbewahren.

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Abbott Laboratories Ltd.

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT (DURCHSTECHFLASCHE)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Trudexa 40 mg Injektion  
Subkutane Anwendung.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

40 mg/0,8 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG****ÄUSSERE UMHÜLLUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Trudexa 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze  
Adalimumab

**2. WIRKSTOFF(E)**

Eine 0,8 ml-Fertigspritze enthält 40 mg Adalimumab

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile: Mannitol, Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Dinatriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke. Packungsbeilage beachten.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

1 Fertigspritze enthält 40 mg Adalimumab  
1 Alkoholtupfer

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Subkutane Anwendung

Vor Gebrauch Packungsbeilage lesen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Im Kühlschrank aufbewahren. Die Spritze im Umkarton aufbewahren.  
Nicht einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESondere VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Abbott Laboratories Ltd.  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/03/257/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Trudexa 40 mg

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG****ÄUSSERE UMHÜLLUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Trudexa 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze  
Adalimumab

**2. WIRKSTOFF(E)**

Eine 0,8 ml-Fertigspritze enthält 40 mg Adalimumab

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile: Mannitol, Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Dinatriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke. Packungsbeilage beachten.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

2 Fertigspritzen, jede enthält 40 mg Adalimumab  
2 Alkoholtupfer

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Subkutane Anwendung.

Vor Gebrauch Packungsbeilage lesen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Im Kühlschrank aufbewahren. Die Spritze im Umkarton aufbewahren.  
Nicht einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESondere VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Abbott Laboratories Ltd.  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/03/257/003

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Trudexa 40 mg

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG****ÄUSSERE UMHÜLLUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Trudexa 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze  
Adalimumab

**2. WIRKSTOFF(E)**

Eine 0,8 ml-Fertigspritze enthält 40 mg Adalimumab

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile: Mannitol, Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Dinatriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke. Packungsbeilage beachten.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

4 Fertigspritzen, jede enthält 40 mg Adalimumab  
4 Alkoholtupfer

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Subkutane Anwendung.

Vor Gebrauch Packungsbeilage lesen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Im Kühlschrank aufbewahren. Die Spritze im Umkarton aufbewahren.  
Nicht einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Abbott Laboratories Ltd.  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/03/257/004

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Trudexa 40 mg

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG****ÄUSSERE UMHÜLLUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Trudexa 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze  
Adalimumab

**2. WIRKSTOFF(E)**

Eine 0,8 ml-Fertigspritze enthält 40 mg Adalimumab

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile: Mannitol, Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Dinatriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke. Packungsbeilage beachten.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

6 Fertigspritzen, jede enthält 40 mg Adalimumab  
6 Alkoholtupfer

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Subkutane Anwendung.

Vor Gebrauch Packungsbeilage lesen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Im Kühlschrank aufbewahren. Die Spritze im Umkarton aufbewahren.  
Nicht einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Abbott Laboratories Ltd.  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/03/257/005

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Trudexa 40 mg

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**VERSCHLUSSFOLIE (BLISTERPACKUNG)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Trudexa 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze  
Adalimumab

Im Kühlschrank aufbewahren.

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Abbott Laboratories Ltd.

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT (FERTIGSPRITZE)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Trudexa 40 mg Injektion  
Subkutane Anwendung.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

40 mg/0,8 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG****ÄUSSERE UMHÜLLUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Trudexa 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze mit Stichschutz-System  
Adalimumab

**2. WIRKSTOFF(E)**

Eine 0,8 ml-Fertigspritze mit Stichschutz-System enthält 40 mg Adalimumab

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile: Mannitol, Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Dinatriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke. Packungsbeilage beachten.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

1 Fertigspritze enthält 40 mg Adalimumab  
1 Alkoholtupfer

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Subkutane Anwendung.

Vor Gebrauch Packungsbeilage lesen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Im Kühlschrank aufbewahren. Die Spritze im Umkarton aufbewahren.  
Nicht einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESondere VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Abbott Laboratories Ltd.  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/03/257/006

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Trudexa 40 mg

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**VERSCHLUSSFOLIE (BLISTERPACKUNG)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Trudexa 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze mit Stichschutz-System  
Adalimumab

Im Kühlschrank aufbewahren.

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Abbott Laboratories Ltd.

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT (FERTIGSPRITZE)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Trudexa 40 mg Injektion  
Subkutane Anwendung.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

40 mg/0,8 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG****ÄUSSERE UMHÜLLUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Trudexa 40 mg Injektionslösung im FertigPEN (vorgefullter Injektor) - zur einmaligen Injektion - Adalimumab

**2. WIRKSTOFF(E)**

Ein mit 0,8 ml Lösung vorgefullter Pen enthält 40 mg Adalimumab

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile: Mannitol, Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Dinatriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke. Packungsbeilage beachten.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

1 vorgefullter Pen enthält 40 mg Adalimumab  
1 Alkoholtupfer

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Subkutane Anwendung

Vor Gebrauch Packungsbeilage lesen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Im Kühlschrank aufbewahren. Den vorgefullten Pen im Umkarton aufbewahren.

Nicht einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Abbott Laboratories Ltd.  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/03/257/007

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Trudexa 40 mg

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG****ÄUSSERE UMHÜLLUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Trudexa 40 mg Injektionslösung im FertigPEN (vorgefullter Injektor) - zur einmaligen Injektion - Adalimumab

**2. WIRKSTOFF(E)**

Ein mit 0,8 ml Lösung vorgefullter Pen enthält 40 mg Adalimumab

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile: Mannitol, Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Dinatriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke. Packungsbeilage beachten.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

2 vorgefullte Pens, jeder enthält 40 mg Adalimumab  
2 Alkoholtupfer

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Subkutane Anwendung

Vor Gebrauch Packungsbeilage lesen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Im Kühlschrank aufbewahren. Den vorgefullten Pen im Umkarton aufbewahren.

Nicht einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Abbott Laboratories Ltd.  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/03/257/008

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Trudexa 40 mg

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG****ÄUSSERE UMHÜLLUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Trudexa 40 mg Injektionslösung im FertigPEN (vorgefullter Injektor) - zur einmaligen Injektion - Adalimumab

**2. WIRKSTOFF(E)**

Ein mit 0,8 ml Lösung vorgefullter Pen enthält 40 mg Adalimumab

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile: Mannitol, Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Dinatriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke. Packungsbeilage beachten.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

4 vorgefullte Pens, jeder enthält 40 mg Adalimumab

4 Alkoholtupfer

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Subkutane Anwendung

Vor Gebrauch Packungsbeilage lesen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Im Kühlschrank aufbewahren. Den vorgefullten Pen im Umkarton aufbewahren.

Nicht einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Abbott Laboratories Ltd.  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/03/257/009

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Trudexa 40 mg

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG****ÄUSSERE UMHÜLLUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Trudexa 40 mg Injektionslösung im FertigPEN (vorgefullter Injektor) - zur einmaligen Injektion - Adalimumab

**2. WIRKSTOFF(E)**

Ein mit 0,8 ml Lösung vorgefullter Pen enthält 40 mg Adalimumab

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile: Mannitol, Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Dinatriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke. Packungsbeilage beachten.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

6 vorgefullte Pens, jeder enthält 40 mg Adalimumab

6 Alkoholtupfer

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Subkutane Anwendung

Vor Gebrauch Packungsbeilage lesen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Im Kühlschrank aufbewahren. Den vorgefullten Pen im Umkarton aufbewahren.

Nicht einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Abbott Laboratories Ltd.  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/03/257/010

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Trudexa 40 mg

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**VERSCHLUSSFOLIE (BLISTERPACKUNG)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Trudexa 40 mg Injektionslösung im FertigPEN (vorgefullter Injektor) - zur einmaligen Injektion -  
Adalimumab

Im Kühlschrank aufbewahren.

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Abbott Laboratories Ltd.

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT (PEN)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Trudexa 40 mg Injektion  
Subkutane Anwendung.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

40 mg/0,8 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

**TEXT FÜR „ERINNERUNGS-AUFKLEBER“ (in der Originalverpackung enthalten)**

Trudexa

Zur Erinnerung markieren Sie in Ihrem Kalender den Termin für die nächste Dosis mit den beigefügten Aufklebern.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## PATIENTENPASS (nicht in der Packung enthalten, kein Teil der Packungsbeilage)

<b><u>Trudexa-Patientenpass</u></b>	<b>Herzinsuffizienz</b>
<p>Dieser Pass enthält wichtige Informationen zu Ihrer Sicherheit, die Ihnen bekannt sein müssen, bevor und während Sie mit Trudexa behandelt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Zeigen Sie diesen Pass allen Ärzten, in deren Behandlung Sie sind.</li></ul> <p><b>Infektionen</b></p> <p>Trudexa erhöht das Risiko einer Infektion. Infektionen können rascher voranschreiten und schwerwiegender verlaufen. Das betrifft auch die Tuberkulose (TB).</p> <p><i>Vor der Behandlung mit Trudexa:</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sie sollten nicht mit Trudexa behandelt werden, wenn Sie an einer schweren Infektion leiden.</li><li>• Bei Ihnen sollte eine Untersuchung auf Tuberkulose durchgeführt werden. Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihren Arzt darüber informieren, wenn Sie jemals Tuberkulose gehabt haben bzw. in engem Kontakt zu jemandem standen, der Tuberkulose hatte. Bitte notieren Sie unten die Termine der letzten Untersuchung auf Tuberkulose:</li></ul> <p>Tuberkulintest: _____</p> <p>Röntgen-Thoraxaufnahme: _____</p> <p><i>Während der Behandlung mit Trudexa:</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Wenn bei Ihnen Symptome auftreten, die auf eine Infektion hindeuten, wie z. B. Fieber, anhaltender Husten, Gewichtsverlust oder Antriebslosigkeit, suchen Sie bitte sofort einen Arzt auf.</li></ul>	<p><i>Vor der Behandlung mit Trudexa:</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Trudexa sollte nicht verwendet werden, wenn Sie an einer mäßigen bis schweren Herzinsuffizienz leiden.</li></ul> <p><i>Während der Behandlung mit Trudexa:</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Wenn bei Ihnen Symptome einer Herzinsuffizienz (Kurzatmigkeit, geschwollene Füße) auftreten, suchen Sie bitte sofort einen Arzt auf.</li></ul> <p><b>Termine der Behandlung mit Trudexa:</b></p> <p>1. Injektion: _____</p> <p>Folgeinjektionen: _____ _____ _____</p> <p>Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der Gebrauchsinformation zu Trudexa.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Bitte bringen Sie bei jedem Arztbesuch eine Liste mit allen Ihren sonstigen Medikamenten mit.</li></ul> <p>Name des Patienten: _____</p> <p>Name des Arztes: _____</p> <p>Telefonnr. des Arztes: _____</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Bewahren Sie diesen Pass nach der letzten Trudexa-Anwendung bitte 5 Monate lang auf, da Nebenwirkungen auch erst einige Zeit nach Abschluss der Behandlung mit Trudexa auftreten können.</li></ul>

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**B. PACKUNGSBEILAGE**

## GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

### Trudexa 40 mg Injektionslösung in Durchstechflaschen Adalimumab

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Ihr Arzt wird Ihnen einen Patientenpass aushändigen, der wichtige Informationen zur Sicherheit enthält, die Sie vor und während der Behandlung mit Trudexa beachten sollten. Bewahren Sie diesen Patientenpass zusammen mit der Packungsbeilage auf.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Symptome haben wie Sie.
- Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der Nebenwirkungen sich verschlimmert oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind.

#### **Diese Packungsbeilage beinhaltet:**

1. Was ist Trudexa und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Trudexa beachten?
3. Wie ist Trudexa anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Trudexa aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

#### **1. WAS IST TRUDEXA UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?**

Trudexa wird zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der Psoriasis-Arthritis und der ankylosierenden Spondylitis eingesetzt. Es ist ein Arzneimittel, das den Entzündungsprozess dieser Erkrankungen vermindert. Der wirksame Bestandteil, Adalimumab, ist ein humarer monoklonaler Antikörper, der in Zellkulturen hergestellt wird. Monoklonale Antikörper sind Eiweiße (Proteine), die bestimmte andere Proteine erkennen und binden. Adalimumab bindet an ein spezifisches Protein (Tumornekrosefaktor oder TNF- $\alpha$ ), das bei entzündlichen Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis und ankylosierender Spondylitis in erhöhten Konzentrationen vorliegt.

#### Rheumatoide Arthritis

Die rheumatoide Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke. Wenn Sie eine mäßige bis schwere aktive rheumatoide Arthritis haben, werden Ihnen möglicherweise zunächst andere krankheitsmodifizierende Medikamente wie Methotrexat verabreicht. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, wird Ihnen Trudexa verabreicht, um Ihre rheumatoide Arthritis zu behandeln.

Trudexa kann auch zur Behandlung einer schweren aktiven und fortschreitenden (progressiven) rheumatoiden Arthritis ohne vorherige Methotrexat-Behandlung eingesetzt werden.

Trudexa verlangsamt das Fortschreiten der durch die Erkrankung verursachten Schädigungen am Knorpel und den Knochen der Gelenke und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

Trudexa wird üblicherweise mit Methotrexat verwendet. Sollte Ihr Arzt die Gabe von Methotrexat als nicht geeignet erachten, kann Trudexa auch alleine angewendet werden.

#### Psoriasis-Arthritis

Die Psoriasis-Arthritis ist eine Entzündung der Gelenke, die in Verbindung mit Psoriasis auftritt.

### Ankylosierende Spondylitis

Die ankylosierende Spondylitis ist eine entzündliche Erkrankung der Wirbelsäule. Wenn Sie eine ankylosierende Spondylitis haben, erhalten Sie zunächst andere Medikamente. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, wird Ihnen Trudexa verabreicht, um die klinischen Zeichen und Symptome Ihrer Krankheit zu vermindern.

### Morbus Crohn

Morbus Crohn ist eine entzündliche Erkrankung des Magen-Darm-Trakts. Wenn Sie an Morbus Crohn leiden, werden Sie zunächst mit anderen Medikamenten behandelt. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Medikamente ansprechen, erhalten Sie Trudexa, um die Krankheitssymptome zu lindern.

## **2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON TRUDEXA BEACHTEN?**

### **Trudexa darf nicht angewendet werden:**

- Wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegenüber Adalimumab oder einem der sonstigen Bestandteile von Trudexa sind.
- Wenn Sie an einer schweren Infektion leiden, einschließlich einer aktiven Tuberkulose (siehe „Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Trudexa ist erforderlich“). Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihnen Symptome von Infektionen, z. B. Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit, Zahnpotrobleme, vorliegen.
- Wenn Sie an mäßiger bis schwerer Herzschwäche (Herzinsuffizienz) leiden. Es ist wichtig, dass Sie Ihrem Arzt über zurückliegende oder bestehende ernsthafte Herzbbeschwerden berichten (siehe „Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Trudexa ist erforderlich“).

### **Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Trudexa ist erforderlich:**

- Sollten bei Ihnen allergische Reaktionen, wie z. B. Engegefühl in der Brust, pfeifende Atemgeräusche, Benommenheit/Schwindel, Schwellungen oder Hautausschlag auftreten, sollten Sie Trudexa nicht weiter injizieren und sich unverzüglich mit Ihrem Arzt in Verbindung setzen.
- Die Nadel-Schutzkappe der Spritze enthält Naturgummi (Latex). Bei Patienten, die gegenüber Latex empfindlich sind, kann dieses zu schweren allergischen Reaktionen führen. Patienten, die eine bekannte Empfindlichkeit gegenüber Latex aufweisen, sollten hingewiesen werden, die Berührung des Inneren der Schutzkappe zu vermeiden.
- Wenn Sie an einer Infektion leiden, einschließlich einer seit längerer Zeit bestehenden oder örtlich begrenzten Infektion (z. B. ein Unterschenkelgeschwür), ziehen Sie Ihren Arzt zu Rate, bevor Sie mit der Trudexa-Behandlung beginnen. Wenn Sie unsicher sind, fragen Sie bitte Ihren Arzt.
- Während der Behandlung mit Trudexa können Sie leichter an Infektionen, einschließlich schweren Infektionen, Tuberkulose, opportunistischen Infektionen und Sepsis erkranken; diese können in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihnen Symptome wie Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit oder Zahnpotrobleme auftreten.
- Da Fälle von Tuberkulose bei mit Trudexa behandelten Patienten berichtet wurden, wird Ihr Arzt Sie vor Beginn der Behandlung mit Trudexa auf Anzeichen und Symptome einer Tuberkulose untersuchen. Zu dieser Untersuchung gehört die Aufnahme einer umfassenden

medizinischen Vorgeschichte, eine Röntgen-Thorax-Aufnahme und ein Tuberkulintest. Die Durchführung dieser Tests sollte in Ihrem Patientenpass dokumentiert werden. Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie jemals Tuberkulose hatten oder wenn Sie in engem Kontakt zu jemandem standen, der Tuberkulose hatte. Sollten Symptome einer Tuberkulose (anhaltender Husten, Gewichtsverlust, Teilnahmslosigkeit, leichtes Fieber) oder einer anderen Infektion während oder nach der Behandlung auftreten, benachrichtigen Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie in der Vergangenheit unter wiederkehrenden Infektionen oder anderen Krankheiten litten, die das Risiko einer Infektion erhöhen.
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Träger des Hepatitis B-Virus (HBV) sind, wenn Sie eine aktive HBV-Infektion haben oder wenn Sie ein erhöhtes Risiko für eine HBV-Infektion aufweisen. Trudexa kann zu einer Reaktivierung von HBV bei Personen führen, die dieses Virus tragen. In einigen seltenen Fällen, besonders bei der zusätzlichen Anwendung von Arzneimitteln, die das Immunsystem unterdrücken, kann die Reaktivierung einer HBV lebensbedrohend sein.
- Informieren Sie bitte Ihren Arzt vor einem operativen Eingriff oder einer Zahnbehandlung über Ihre Behandlung mit Trudexa.
- Wenn Sie Multiple Sklerose haben, wird Ihr Arzt entscheiden, ob Sie Trudexa erhalten sollten.
- Einige Impfstoffe sollten während der Behandlung mit Trudexa nicht verwendet werden. Bitte besprechen Sie jede Impfung vorher mit Ihrem Arzt.
- Wenn Sie eine leichte Herzschwäche (Herzinsuffizienz) haben und mit Trudexa behandelt werden, muss Ihre Herzinsuffizienz sorgfältig durch Ihren Arzt überwacht werden. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt darüber informieren, wenn Sie schwerwiegende Herzprobleme haben oder gehabt haben. Entwickeln Sie neue oder sich verschlechternde Symptome einer Herzinsuffizienz (z. B. Kurzatmigkeit oder Anschwellen der Füße), müssen Sie sofort mit Ihrem Arzt sprechen.
- Die körpereigene Produktion von Blutzellen, die Ihrem Körper bei der Bekämpfung von Infektionen oder beim Stoppen von Blutungen helfen, kann bei einigen Patienten vermindert sein. Wenn Sie anhaltendes Fieber entwickeln, sehr leicht blaue Flecken entwickeln oder bluten oder sehr blass aussehen, benachrichtigen Sie umgehend Ihren Arzt. Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden, die Behandlung zu beenden.
- Bei Patienten, die Trudexa oder andere TNF-Blocker erhielten, wurden sehr seltene Fälle von bestimmten Krebsarten berichtet. Patienten mit schwereren Verlaufsformen der rheumatoïden Arthritis und langjährig bestehender Erkrankung können ein im Vergleich zum Durchschnitt erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Krebsform, die das Lymphsystem betrifft, das sogenannte Lymphom, aufweisen. Wenn Sie Trudexa anwenden, kann sich Ihr Risiko möglicherweise erhöhen. Darüber hinaus wurden bei Patienten unter Trudexa-Therapie in sehr seltenen Fällen Hauttumore, die keine Melanome waren, beobachtet.
- Bei Patienten mit einer besonderen Art von Lungenerkrankung, der chronischen obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), ist unter Behandlung mit einem anderen TNF-Blocker von Krebsarten, die keine Lymphome waren, berichtet worden. Wenn Sie COPD haben oder wenn Sie stark rauchen, sollten Sie mit Ihrem Arzt besprechen, ob die Behandlung mit einem TNF-Blocker für Sie geeignet ist.

#### **Bei Anwendung von Trudexa mit anderen Arzneimitteln**

Trudexa kann zusammen mit Methotrexat oder bestimmten krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (Sulfasalazin, Hydroxychloroquin, Leflunomid und injizierbaren Goldzubereitungen), Steroiden oder Schmerzmitteln, einschließlich nicht-steroidaler entzündungshemmender Antirheumatika, verwendet werden.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Medikamente einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Sie dürfen Trudexa nicht zusammen mit Arzneimitteln, die als wirksame Substanz Anakinra enthalten, verwenden. Sollten Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

#### **Bei Anwendung von Trudexa zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Da Trudexa subkutan verabreicht wird, sollten Nahrungsmittel und Getränke keinen Einfluss auf Trudexa haben.

#### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Die Wirkungen von Trudexa bei schwangeren Frauen sind nicht bekannt. Deshalb wird die Anwendung von Trudexa bei Schwangeren nicht empfohlen. Zur Verhütung einer Schwangerschaft während der Behandlung mit Trudexa und mindestens 5 Monate nach der letzten Gabe von Trudexa müssen Sie geeignete Empfängnisverhütungsmethoden anwenden.

Es ist nicht bekannt, ob Adalimumab in die Muttermilch übergeht.

Wenn Sie eine stillende Mutter sind, sollten Sie während der Trudexa-Behandlung und mindestens 5 Monate nach der letzten Gabe von Trudexa nicht stillen.

#### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Trudexa sollte keinen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen haben.

#### **Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Trudexa**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, das heißt es ist nahezu „natriumfrei“.

### **3. WIE IST TRUDEXA ANZUWENDEN?**

Wenden Sie Trudexa immer genau nach den Anweisungen Ihres Arztes an. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie nicht sicher sind.

Trudexa wird unter die Haut injiziert (subkutane Anwendung). Die übliche Dosis für Erwachsene mit rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis und ankylosierender Spondylitis beträgt 40 mg Adalimumab, die alle zwei Wochen als Einzeldosis verabreicht wird. Die übliche Dosierung für Morbus Crohn ist 80 mg in Woche 0, gefolgt von 40 mg alle zwei Wochen, ab der 2. Woche. Wenn ein schnelleres Eintreten der Wirkung erforderlich ist, kann Ihnen Ihr Arzt eine Dosis von 160 mg in Woche 0 (4 Injektionen an einem Tag oder 2 Injektionen pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) verschreiben, gefolgt von 80 mg (2 Injektionen) in Woche 2 und danach 40 mg (1 Injektion) alle zwei Wochen. Abhängig davon, wie Sie auf die Behandlung ansprechen, kann Ihr Arzt die Dosis auf 40 mg pro Woche erhöhen. Sie sollten Trudexa so lange injizieren, wie dies von Ihrem Arzt angeordnet wurde.

Während Sie Trudexa bei rheumatoider Arthritis anwenden, wird die Gabe von Methotrexat fortgesetzt. Sollte Ihr Arzt die Gabe von Methotrexat als nicht geeignet erachten, kann Trudexa auch alleine angewendet werden.

Falls Sie unter rheumatoider Arthritis leiden und kein Methotrexat begleitend zu Ihrer Therapie mit Trudexa erhalten, kann Ihr Arzt sich für eine wöchentliche Gabe von 40 mg Adalimumab entscheiden.

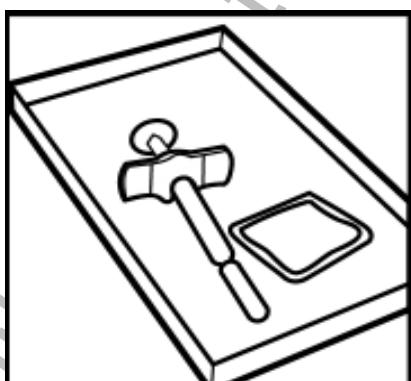
### **Anweisungen zur Vorbereitung und Verabreichung einer Trudexa-Injektion:**

Die folgenden Anweisungen erklären Ihnen, wie Trudexa zu injizieren ist. Bitte lesen Sie die Anweisungen sorgfältig durch und folgen Sie ihnen Schritt für Schritt. Ihr(e) Arzt/Ärztin oder dessen/deren Mitarbeiter(in) werden Ihnen die Technik der Selbstinjektion erklären. Versuchen Sie nicht, selbst eine Injektion zu verabreichen, bis Sie sicher sind, dass Sie die Vorbereitung und Verabreichung einer Injektion verstanden haben. Nach einer sorgfältigen Einweisung können Sie sich die Injektion selbst verabreichen oder von einer anderen Person verabreichen lassen, z. B. einem Familienangehörigen oder Freund.

Diese Injektion sollte nicht in derselben Spritze oder Durchstechflasche mit einem anderen Arzneimittel gemischt werden.

#### **1) Vorbereitung**

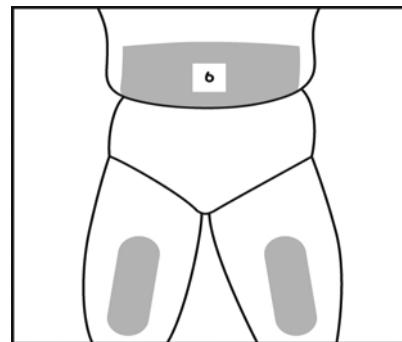
- Waschen Sie sich gründlich Ihre Hände.
- Stellen Sie die folgenden Gegenstände auf einer sauberer Oberfläche bereit:
  - Eine Durchstechflasche mit Trudexa zur Injektion
  - Eine Spritze mit fixierter Nadel
  - Zwei Alkoholtupfer



- Überprüfen Sie das Verfallsdatum auf der Durchstechflasche. Verwenden Sie das Produkt nicht nach Ablauf des angegebenen Datums (Monat und Jahr).

#### **2) Auswahl und Vorbereitung der Injektionsstelle**

- Wählen Sie eine Stelle am Oberschenkel oder Bauch.



- Jede neue Injektion sollte mindestens im Abstand von 3 cm von der letzten Injektionsstelle verabreicht werden.
  - Injizieren Sie nicht an Stellen, an denen die Haut gerötet oder hart ist oder an denen sich ein Bluterguss befindet. Dies kann bedeuten, dass eine Infektion vorliegt.
  - Wischen Sie die Injektionsstelle mit dem mitgelieferten Alkoholtupfer in einer Kreisbewegung ab.
  - Berühren Sie diese Stelle vor der Injektion nicht mehr.

### 3) Injektion von Trudexa

#### Vorbereitung der Trudexa-Dosis für die Injektion.

- Die Durchstechflasche NICHT schütteln.
- Entfernen Sie die Plastikkappe von der Trudexa-Durchstechflasche. Entfernen Sie NICHT den grauen Stopfen oder den Aluminiumring, der sich rund um den oberen Teil der Durchstechflasche befindet.
- Verwenden Sie einen neuen Alkoholtupfer, um den grauen Stopfen der Durchstechflasche zu reinigen. Berühren Sie nach dem Abwischen den Stopfen nicht mehr mit den Händen.
- Entfernen Sie die Schutzkappe von der Spritze und beachten Sie dabei, die Nadel nicht zu berühren oder sie mit einer anderen Oberfläche in Kontakt zu bringen.
- Achten Sie darauf, dass der Kolben vollständig in die Spritze eingeführt ist. Während die Durchstechflasche aufrecht auf einer flachen Oberfläche (wie z. B. einem Tisch) steht, führen Sie die Nadel gerade durch den Mittelring des grauen Stopfens ein. Ist die Nadel korrekt ausgerichtet, bemerken Sie einen leichten Widerstand und dann ein „Plopp“, während die Nadel durch die Mitte des Stopfens stößt. Sehen Sie nach der Nadelspitze im Stopfenfenster. Ist die Nadel nicht korrekt an der Stopfemitte ausgerichtet, werden Sie einen ständigen Widerstand spüren, während die Nadel durch den Stopfen dringt, und Sie hören kein „Plopp“. Die Nadel kann dabei in einem Winkel oder Knick eindringen, zerbrechen oder eine korrekte Entnahme des Inhalts der Durchstechflasche unmöglich machen. Benutzen Sie die Spritze oder Durchstechflasche in diesem Fall nicht.
- Während sich die Nadel noch in der Durchstechflasche befindet, drehen Sie die Durchstechflasche auf den Kopf und halten Sie sie in Augenhöhe. Überprüfen Sie, dass die Nadel sich unterhalb des Flüssigkeitsspiegels befindet. Ziehen Sie den Kolben langsam zurück, um die Flüssigkeit in die Spritze aufzuziehen.
- Während sich die Nadel immer noch in der Durchstechflasche befindet, untersuchen Sie die Spritze auf Luftblasen. Klopfen Sie behutsam gegen die Spritze, damit eventuell vorhandene Luftblasen in den oberen Teil der Spritze, nahe der Nadel, aufsteigen. Drücken Sie den Kolben langsam in die Spritze hinein, um die Luftblasen aus der Spritze in die Durchstechflasche zu pressen. Wenn Sie hierbei versehentlich Flüssigkeit zurück in die Durchstechflasche drücken, ziehen Sie den Kolben langsam zurück, um die Flüssigkeit zurück in die Spritze zu ziehen.
- Ziehen Sie die Nadel vollständig aus der Durchstechflasche heraus. Achten Sie wieder darauf, die Nadel NICHT zu berühren und sie nicht mit anderen Oberflächen in Kontakt zu bringen.

#### Injektion von Trudexa

- Greifen Sie ein Stück der gereinigten Hautfläche mit einer Hand und halten Sie es fest.

- Mit der anderen Hand halten Sie die Spritze in einem Winkel von etwa 45° zur Haut. Die eingekerbe Seite zeigt nach oben.



- Stechen Sie die Nadel mit einer schnellen, kurzen Bewegung vollständig in die Haut.
- Lassen Sie die mit der ersten Hand gehaltene Hautfalte wieder los.
- Drücken Sie den Kolben langsam herunter, um die Lösung zu injizieren. Es kann zwischen 2 und 5 Sekunden dauern, bis die Spritze geleert ist.
- Wenn die Spritze leer ist, ziehen Sie die Nadel unter Beibehaltung desselben Winkels wie beim Einstechen aus der Haut zurück.
- Drücken Sie Ihren Daumen oder ein Stück Verbandmull 10 Sekunden lang auf die Einstichstelle. Es kann eine leichte Blutung auftreten. Reiben Sie die Einstichstelle nicht. Wenn Sie möchten, können Sie ein Pflaster anlegen.

#### **4) Entsorgung der Reste**

- Die Trudexa-Spritze sollte **NIE** wiederverwendet werden. Verschließen Sie die Nadel **NIE** wieder mit der Kappe.
- Werfen Sie die benutzte Spritze nach der Injektion von Trudexa sofort in einen speziellen Abfallbehälter, entsprechend den Anweisungen Ihres Arztes, Ihrer Krankenschwester oder Ihres Apothekers.
- Bewahren Sie diesen Behälter für Kinder unzugänglich auf.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Trudexa injiziert haben als Sie sollten:**

Falls Sie Trudexa versehentlich häufiger injiziert haben als der Arzt Ihnen verordnet hat, sollten Sie Ihren Arzt darüber informieren. Nehmen Sie immer die Faltschachtel oder die Durchstechflasche des Arzneimittels mit, auch wenn sie leer ist.

#### **Wenn Sie die Injektion von Trudexa vergessen haben:**

Wenn Sie einmal eine Injektion vergessen haben, sollten Sie die nächste Trudexa-Dosis injizieren, sobald Ihnen dies auffällt. Injizieren Sie Ihre darauffolgende Dosis an dem ursprünglich vorgesehenen Tag, wie Sie es getan hätten, wenn Sie die Injektion nicht vergessen hätten.

Sollten Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Produktes haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?**

Wie alle Arzneimittel kann Trudexa Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die meisten Nebenwirkungen sind leicht bis mäßiggradig ausgeprägt. Jedoch können einige auch schwerwiegend sein und eine Behandlung erfordern. Nebenwirkungen können mindestens bis 5 Monate nach der letzten Anwendung auftreten.

Benachrichtigen Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken:

- Starker Hautausschlag, Nesselsucht oder andere Anzeichen einer allergischen Reaktion
- Schwellung im Gesicht, an Händen oder Füßen
- Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken
- Kurzatmigkeit bei Belastung oder im Liegen oder Schwellung der Füße
- Zeichen und Symptome, die auf eine mögliche Erkrankung des blutbildenden Systems hinweisen, wie anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blässe.

Benachrichtigen Sie bitte so bald wie möglich Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken:

- Anzeichen einer Infektion wie Fieber, Unwohlsein, Wunden, Zahnprobleme, Brennen beim Wasserlassen
- Gefühl der Schwäche oder Müdigkeit
- Husten
- Kribbeln
- Taubheit
- Doppelzähne
- Schwäche in Armen oder Beinen.

Die oben beschriebenen Symptome können Anzeichen der nachfolgend aufgelisteten Nebenwirkungen sein, die mit Trudexa beobachtet wurden:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$  Patienten):

- Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Schmerz, Schwellung, Rötung oder Juckreiz).

Häufig ( $\geq 1/100$  und  $< 1/10$  Patienten):

- Infektionen der unteren Atemwege (wie Bronchitis, Lungenentzündung);
- Infektionen der oberen Atemwege (einschließlich Erkältung, Fließschnupfen, Infektion der Nasennebenhöhlen);
- Harnwegsinfektion, Fieberbläschen, Gürtelrose;
- Benommenheit, einschließlich Schwindel, Kopfschmerzen;
- Augenentzündung;
- Husten, Halsschmerzen;
- Übelkeit, Durchfall, Bauchschmerzen, Mundulzerationen;
- Erhöhung der Leberenzyme;
- Hautausschlag, Juckreiz, Haarausfall;
- Müdigkeit/Abgeschlagenheit;
- Fieber.

Gelegentlich ( $\geq 1/1000$  und  $< 1/100$  Patienten):

- Schwerwiegende Infektionen (wie Sepsis [Blutvergiftung]), Gelenkinfektion, Pilzinfektionen;
- Hautwarzen;
- Anämie, geringe Anzahl von weißen Blutzellen;
- allergische Reaktionen;
- erhöhte Blutfettwerte, Appetitstörungen;
- Angstgefühl, Depression, Gefühl der Schläfrigkeit und Schlafstörungen;
- Nervenerkrankungen (wie Multiple Sklerose und Entzündung des Augennervs), Geschmacksveränderungen, Sehstörungen;
- Ohrbeschwerden;
- Gefühl schnellen Herzklopfens, hoher Blutdruck;
- Asthma, Kurzatmigkeit;
- Bauchbeschwerden (wie Erbrechen, Verdauungsstörungen, Verstopfung), rektale Blutung;

- Hautveränderungen (wie Schuppenflechte, Ekzeme oder Infektionen), juckender Hauthausschlag, verzögerte Wundheilung;
- Muskelschwäche;
- Störungen der Harnausscheidung (wie Blut im Harn, vermehrter Harndrang);
- gesteigerte Monatsblutung;
- Grippe-ähnliche Symptome, Schmerzen im Brustraum, Schwellung der Füße.

Selten (< 1/1000)

- Glaukom;
- Hautkrebs;
- Störungen der Schilddrüsenfunktion;
- Eiweiß im Urin.

Sonstige Nebenwirkungen, die bei Patienten unter Trudexa-Behandlung beobachtet wurden:  
Tuberkulose und andere opportunistische Infektionen (Infektionen, die bei einer verringerten Abwehrkraft gegenüber Erkrankungen auftreten);  
Lungenerkrankung.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn sich eine der Nebenwirkungen verschlimmert oder wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind.

## 5. WIE IST TRUDEXA AUFZUBEWAHREN?

Für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nicht mehr nach Ablauf des auf Etikett/Blister/Faltschachtel angegebenen Verfallsdatums verwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren. Nicht einfrieren.

## 6. WEITERE INFORMATIONEN

Trudexa 40 mg Injektionslösung wird in Durchstechflaschen als sterile Lösung von 40 mg Adalimumab in 0,8 ml Lösung geliefert.

### Was Trudexa enthält

Der Wirkstoff ist: Adalimumab.

Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol, Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Dinatriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke.

### Wie Trudexa aussieht und Inhalt der Packung

Die Trudexa-Durchstechflasche ist aus Glas und enthält eine Adalimumablösung. Jede Packung enthält 1 Durchstechflasche mit einer leeren sterilen Injektionsspritze und 2 Alkoholtupfer.

Trudexa ist auch als Fertigspritze oder als vorgefüllter Pen erhältlich.

### Pharmazeutischer Unternehmer:

Abbott Laboratories Ltd.

Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Vereiniges Königreich

**Hersteller:**

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

Falls weitere Informationen über dieses Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

**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  
Tel.: + 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 Riga  
Läti  
Tel: + 371 7605580

**Österreich**

Abbott Ges.m.b.H.  
Perfektastrasse 84A  
A-1230 Wien  
Tel: + 43 1 891-22

**Ελλάδα**

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ)A.B.E.E.  
Λεωφόρος Βουλιαγμένης 512  
GR 174 56 Αλιμος, 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****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  
Pihätörmä 1A/Gårdsviken 1B  
FIN-02240 Espoo/Espo  
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

Abbott Laboratories Baltics  
Vienibas 87h  
LV-1004 Rīga  
Latvia  
Tel: + 371 7605580

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im {MM/JJJJ}**

Arzneimittel nicht/länger zugelassen

## GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATIONEN FÜR DEN ANWENDER

### Trudexa 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze Adalimumab

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Ihr Arzt wird Ihnen einen Patientenpass aushändigen, der wichtige Informationen zur Sicherheit enthält, die Sie vor und während der Behandlung mit Trudexa beachten sollten. Bewahren Sie diesen Patientenpass zusammen mit der Packungsbeilage auf.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Symptome haben wie Sie.
- Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der Nebenwirkungen sich verschlimmert oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind.

#### **Diese Packungsbeilage beinhaltet:**

1. Was ist Trudexa und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Trudexa beachten?
3. Wie ist Trudexa anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Trudexa aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

#### **1. WAS IST TRUDEXA UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?**

Trudexa wird zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der Psoriasis-Arthritis und der ankylosierenden Spondylitis eingesetzt. Es ist ein Arzneimittel, das den Entzündungsprozess dieser Erkrankungen vermindert. Der wirksame Bestandteil, Adalimumab, ist ein humarer monoklonaler Antikörper, der in Zellkulturen hergestellt wird. Monoklonale Antikörper sind Eiweiße (Proteine), die bestimmte andere Proteine erkennen und binden. Adalimumab bindet an ein spezifisches Protein (Tumornekrosefaktor oder TNF- $\alpha$ ), das bei entzündlichen Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis und ankylosierender Spondylitis in erhöhten Konzentrationen vorliegt.

#### Rheumatoide Arthritis

Die rheumatoide Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke. Wenn Sie eine mäßige bis schwere aktive rheumatoide Arthritis haben, werden Ihnen möglicherweise zunächst andere krankheitsmodifizierende Medikamente wie Methotrexat verabreicht. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, wird Ihnen Trudexa verabreicht, um Ihre rheumatoide Arthritis zu behandeln.

Trudexa kann auch zur Behandlung einer schweren aktiven und fortschreitenden (progressiven) rheumatoiden Arthritis ohne vorherige Methotrexat-Behandlung eingesetzt werden.

Trudexa verlangsamt das Fortschreiten der durch die Erkrankung verursachten Schädigungen am Knorpel und den Knochen der Gelenke und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

Trudexa wird üblicherweise mit Methotrexat verwendet. Sollte Ihr Arzt die Gabe von Methotrexat als nicht geeignet erachten, kann Trudexa auch alleine angewendet werden.

#### Psoriasis-Arthritis

Die Psoriasis-Arthritis ist eine Entzündung der Gelenke, die in Verbindung mit Psoriasis auftritt.

### Ankylosierende Spondylitis

Die ankylosierende Spondylitis ist eine entzündliche Erkrankung der Wirbelsäule. Wenn Sie eine ankylosierende Spondylitis haben, erhalten Sie zunächst andere Medikamente. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, wird Ihnen Trudexa verabreicht, um die klinischen Zeichen und Symptome Ihrer Krankheit zu vermindern.

### Morbus Crohn

Morbus Crohn ist eine entzündliche Erkrankung des Magen-Darm-Trakts. Wenn Sie an Morbus Crohn leiden, werden Sie zunächst mit anderen Medikamenten behandelt. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Medikamente ansprechen, erhalten Sie Trudexa, um die Krankheitssymptome zu lindern.

## **2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON TRUDEXA BEACHTEN?**

### **Trudexa darf nicht angewendet werden:**

- Wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegenüber Adalimumab oder einem der sonstigen Bestandteile von Trudexa sind.
- Wenn Sie an einer schweren Infektion leiden, einschließlich einer aktiven Tuberkulose (siehe „Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Trudexa ist erforderlich“). Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihnen Symptome von Infektionen, z. B. Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit, Zahnpotrobleme, vorliegen.
- Wenn Sie an mäßiger bis schwerer Herzschwäche (Herzinsuffizienz) leiden. Es ist wichtig, dass Sie Ihrem Arzt über zurückliegende oder bestehende ernsthafte Herzbeschwerden berichten (siehe „Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Trudexa ist erforderlich“).

### **Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Trudexa ist erforderlich:**

- Sollten bei Ihnen allergische Reaktionen, wie z. B. Engegefühl in der Brust, pfeifende Atemgeräusche, Benommenheit/Schwindel, Schwellungen oder Hautausschlag auftreten, sollten Sie Trudexa nicht weiter injizieren und sich unverzüglich mit Ihrem Arzt in Verbindung setzen.
- Die Nadel-Schutzkappe der Spritze enthält Naturgummi (Latex). Bei Patienten, die gegenüber Latex empfindlich sind, kann dieses zu schweren allergischen Reaktionen führen. Patienten, die eine bekannte Empfindlichkeit gegenüber Latex aufweisen, sollten hingewiesen werden, die Berührung des Inneren der Schutzkappe zu vermeiden.
- Wenn Sie an einer Infektion leiden, einschließlich einer seit längerer Zeit bestehenden oder örtlich begrenzten Infektion (z. B. ein Unterschenkelgeschwür), ziehen Sie Ihren Arzt zu Rate, bevor Sie mit der Trudexa-Behandlung beginnen. Wenn Sie unsicher sind, fragen Sie bitte Ihren Arzt.
- Während der Behandlung mit Trudexa können Sie leichter an Infektionen, einschließlich schweren Infektionen, Tuberkulose, opportunistischen Infektionen und Sepsis erkranken; diese können in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihnen Symptome wie Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit oder Zahnpotrobleme auftreten.
- Da Fälle von Tuberkulose bei mit Trudexa behandelten Patienten berichtet wurden, wird Ihr Arzt Sie vor Beginn der Behandlung mit Trudexa auf Anzeichen und Symptome einer Tuberkulose untersuchen. Zu dieser Untersuchung gehört die Aufnahme einer umfassenden

medizinischen Vorgeschichte, eine Röntgen-Thorax-Aufnahme und ein Tuberkulintest. Die Durchführung dieser Tests sollte in Ihrem Patientenpass dokumentiert werden. Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie jemals Tuberkulose hatten oder wenn Sie in engem Kontakt zu jemandem standen, der Tuberkulose hatte. Sollten Symptome einer Tuberkulose (anhaltender Husten, Gewichtsverlust, Teilnahmslosigkeit, leichtes Fieber) oder einer anderen Infektion während oder nach der Behandlung auftreten, benachrichtigen Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie in der Vergangenheit unter wiederkehrenden Infektionen oder anderen Krankheiten litten, die das Risiko einer Infektion erhöhen.
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Träger des Hepatitis B-Virus (HBV) sind, wenn Sie eine aktive HBV-Infektion haben oder wenn Sie ein erhöhtes Risiko für eine HBV-Infektion aufweisen. Trudexa kann zu einer Reaktivierung von HBV bei Personen führen, die dieses Virus tragen. In einigen seltenen Fällen, besonders bei der zusätzlichen Anwendung von Arzneimitteln, die das Immunsystem unterdrücken, kann die Reaktivierung einer HBV lebensbedrohend sein.
- Informieren Sie bitte Ihren Arzt vor einem operativen Eingriff oder einer Zahnbehandlung über Ihre Behandlung mit Trudexa.
- Wenn Sie Multiple Sklerose haben, wird Ihr Arzt entscheiden, ob Sie Trudexa erhalten sollten.
- Einige Impfstoffe sollten während der Behandlung mit Trudexa nicht verwendet werden. Bitte besprechen Sie jede Impfung vorher mit Ihrem Arzt.
- Wenn Sie eine leichte Herzschwäche (Herzinsuffizienz) haben und mit Trudexa behandelt werden, muss Ihre Herzinsuffizienz sorgfältig durch Ihren Arzt überwacht werden. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt darüber informieren, wenn Sie schwerwiegende Herzprobleme haben oder gehabt haben. Entwickeln Sie neue oder sich verschlechternde Symptome einer Herzinsuffizienz (z. B. Kurzatmigkeit oder Anschwellen der Füße), müssen Sie sofort mit Ihrem Arzt sprechen.
- Die körpereigene Produktion von Blutzellen, die Ihrem Körper bei der Bekämpfung von Infektionen oder beim Stoppen von Blutungen helfen, kann bei einigen Patienten vermindert sein. Wenn Sie anhaltendes Fieber entwickeln, sehr leicht blaue Flecken entwickeln oder bluten oder sehr blass aussehen, benachrichtigen Sie umgehend Ihren Arzt. Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden, die Behandlung zu beenden.
- Bei Patienten, die Trudexa oder andere TNF-Blocker erhielten, wurden sehr seltene Fälle von bestimmten Krebsarten berichtet. Patienten mit schwereren Verlaufsformen der rheumatoïden Arthritis und langjährig bestehender Erkrankung können ein im Vergleich zum Durchschnitt erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Krebsform, die das Lymphsystem betrifft, das sogenannte Lymphom, aufweisen. Wenn Sie Trudexa anwenden, kann sich Ihr Risiko möglicherweise erhöhen. Darüber hinaus wurden bei Patienten unter Trudexa-Therapie in sehr seltenen Fällen Hauttumore, die keine Melanome waren, beobachtet.
- Bei Patienten mit einer besonderen Art von Lungenerkrankung, der chronischen obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), ist unter Behandlung mit einem anderen TNF-Blocker von Krebsarten, die keine Lymphome waren, berichtet worden. Wenn Sie COPD haben oder wenn Sie stark rauchen, sollten Sie mit Ihrem Arzt besprechen, ob die Behandlung mit einem TNF-Blocker für Sie geeignet ist.

#### **Bei Anwendung von Trudexa mit anderen Arzneimitteln**

Trudexa kann zusammen mit Methotrexat oder bestimmten krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (Sulfasalazin, Hydroxychloroquin, Leflunomid und injizierbaren Goldzubereitungen), Steroiden oder Schmerzmitteln, einschließlich nicht-steroidaler entzündungshemmender Antirheumatika, verwendet werden.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Medikamente einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Sie dürfen Trudexa nicht zusammen mit Arzneimitteln, die als wirksame Substanz Anakinra enthalten, verwenden. Sollten Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

#### **Bei Anwendung von Trudexa zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Da Trudexa subkutan verabreicht wird, sollten Nahrungsmittel und Getränke keinen Einfluss auf Trudexa haben.

#### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Die Wirkungen von Trudexa bei schwangeren Frauen sind nicht bekannt. Deshalb wird die Anwendung von Trudexa bei Schwangeren nicht empfohlen. Zur Verhütung einer Schwangerschaft während der Behandlung mit Trudexa und mindestens 5 Monate nach der letzten Gabe von Trudexa müssen Sie geeignete Empfängnisverhütungsmethoden anwenden.

Es ist nicht bekannt, ob Adalimumab in die Muttermilch übergeht.

Wenn Sie eine stillende Mutter sind, sollten Sie während der Trudexa-Behandlung und mindestens 5 Monate nach der letzten Gabe von Trudexa nicht stillen.

#### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Trudexa sollte keinen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen haben.

#### **Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Trudexa**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, das heißt es ist nahezu „natriumfrei“.

### **3. WIE IST TRUDEXA ANZUWENDEN?**

Wenden Sie Trudexa immer genau nach den Anweisungen Ihres Arztes an. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie nicht sicher sind.

Trudexa wird unter die Haut injiziert (subkutane Anwendung). Die übliche Dosis für Erwachsene mit rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis und ankylosierender Spondylitis beträgt 40 mg Adalimumab, die alle zwei Wochen als Einzeldosis verabreicht wird. Die übliche Dosierung für Morbus Crohn ist 80 mg in Woche 0, gefolgt von 40 mg alle zwei Wochen, ab der 2. Woche. Wenn ein schnelleres Eintreten der Wirkung erforderlich ist, kann Ihnen Ihr Arzt eine Dosis von 160 mg in Woche 0 (4 Injektionen an einem Tag oder 2 Injektionen pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) verschreiben, gefolgt von 80 mg (2 Injektionen) in Woche 2 und danach 40 mg (1 Injektion) alle zwei Wochen. Abhängig davon, wie Sie auf die Behandlung ansprechen, kann Ihr Arzt die Dosis auf 40 mg pro Woche erhöhen. Sie sollten Trudexa so lange injizieren, wie dies von Ihrem Arzt angeordnet wurde.

Während Sie Trudexa bei rheumatoider Arthritis anwenden, wird die Gabe von Methotrexat fortgesetzt. Sollte Ihr Arzt die Gabe von Methotrexat als nicht geeignet erachten, kann Trudexa auch alleine angewendet werden.

Falls Sie unter rheumatoider Arthritis leiden und kein Methotrexat begleitend zu Ihrer Therapie mit Trudexa erhalten, kann Ihr Arzt sich für eine wöchentliche Gabe von 40 mg Adalimumab entscheiden.

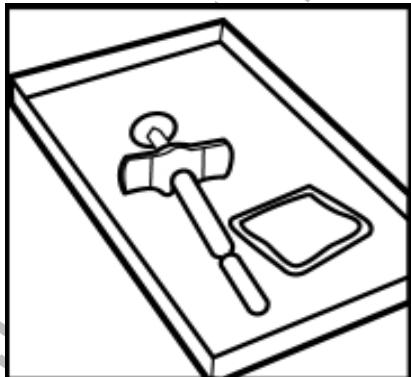
### **Anweisungen zur Vorbereitung und Verabreichung einer Trudexa-Injektion:**

Die folgenden Anweisungen erklären Ihnen, wie Trudexa zu injizieren ist. Bitte lesen Sie die Anweisungen sorgfältig durch und folgen Sie ihnen Schritt für Schritt. Ihr(e) Arzt/Ärztin oder dessen/deren Mitarbeiter(in) werden Ihnen die Technik der Selbstinjektion erklären. Versuchen Sie nicht, selbst eine Injektion zu verabreichen, bis Sie sicher sind, dass Sie die Vorbereitung und Verabreichung einer Injektion verstanden haben. Nach einer sorgfältigen Einweisung können Sie sich die Injektion selbst verabreichen oder von einer anderen Person verabreichen lassen, z. B. einem Familienangehörigen oder Freund.

Diese Injektion sollte nicht in derselben Spritze oder Durchstechflasche mit einem anderen Arzneimittel gemischt werden.

#### **1) Vorbereitung**

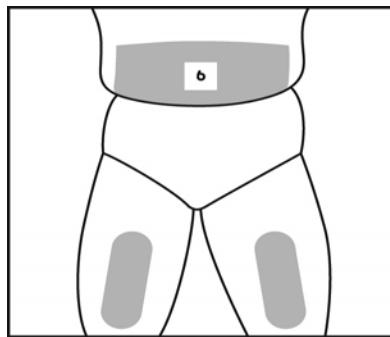
- Waschen Sie sich gründlich Ihre Hände.
- Stellen Sie die folgenden Gegenstände auf einer sauberen Oberfläche bereit:
  - Eine Fertigspritze mit Trudexa zur Injektion
  - Einen Alkoholtupfer



- Überprüfen Sie das Verfallsdatum auf der Spritze. Verwenden Sie das Produkt nicht nach Ablauf des angegebenen Datums (Monat und Jahr).

#### **2) Auswahl und Vorbereitung der Injektionsstelle**

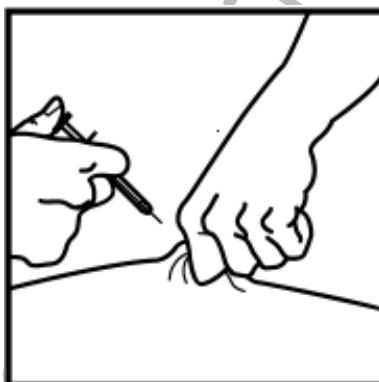
- Wählen Sie eine Stelle am Oberschenkel oder Bauch.



- Jede neue Injektion sollte mindestens im Abstand von 3 cm von der letzten Injektionsstelle verabreicht werden.
  - Injizieren Sie nicht an Stellen, an denen die Haut gerötet oder hart ist oder an denen sich ein Bluterguss befindet. Dies kann bedeuten, dass eine Infektion vorliegt.
  - Wischen Sie die Injektionsstelle mit dem mitgelieferten Alkoholtupfer in einer Kreisbewegung ab.
  - Berühren Sie diese Stelle vor der Injektion nicht mehr.

### 3) Injektion von Trudexa

- Die Spritze NICHT schütteln.
- Entfernen Sie die Schutzkappe von der Spritze und beachten Sie dabei, die Nadel nicht zu berühren oder sie mit einer anderen Oberfläche in Kontakt zu bringen.
- Greifen Sie ein Stück der gereinigten Hautfläche mit einer Hand und halten Sie es fest.



- Mit der anderen Hand halten Sie die Spritze in einem Winkel von etwa 45° zur Haut. Die eingekerbe Seite zeigt nach oben.
- Stechen Sie die Nadel mit einer schnellen, kurzen Bewegung vollständig in die Haut.
- Lassen Sie die mit der ersten Hand gehaltene Hautfalte wieder los.
- Drücken Sie den Kolben langsam herunter, um die Lösung zu injizieren. Es kann zwischen 2 und 5 Sekunden dauern, bis die Spritze geleert ist.
- Wenn die Spritze leer ist, ziehen Sie die Nadel unter Beibehaltung desselben Winkels wie beim Einstechen aus der Haut zurück.
- Drücken Sie Ihren Daumen oder ein Stück Verbandmull 10 Sekunden lang auf die Einstichstelle. Es kann eine leichte Blutung auftreten. Reiben Sie die Einstichstelle nicht. Wenn Sie möchten, können Sie ein Pflaster anlegen.

### 4) Entsorgung der Reste

- Die Trudexa-Spritze sollte **NIE** wiederverwendet werden. Verschließen Sie die Nadel **NIE** wieder mit der Kappe.

- Werfen Sie die benutzte Spritze nach der Injektion von Trudexa sofort in einen speziellen Abfallbehälter, entsprechend den Anweisungen Ihres Arztes, Ihrer Krankenschwester oder Ihres Apothekers.
- Bewahren Sie diesen Behälter für Kinder unzugänglich auf.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Trudexa injiziert haben als Sie sollten:**

Falls Sie Trudexa versehentlich häufiger injiziert haben als der Arzt Ihnen verordnet hat, sollten Sie Ihren Arzt darüber informieren. Nehmen Sie immer die Faltschachtel des Arzneimittels mit, auch wenn sie leer ist.

#### **Wenn Sie die Injektion von Trudexa vergessen haben:**

Wenn Sie einmal eine Injektion vergessen haben, sollten Sie die nächste Trudexa-Dosis injizieren, sobald Ihnen dies auffällt. Injizieren Sie Ihre darauffolgende Dosis an dem ursprünglich vorgesehenen Tag, wie Sie es getan hätten, wenn Sie die Injektion nicht vergessen hätten.

Sollten Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Produktes haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?**

Wie alle Arzneimittel kann Trudexa Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die meisten Nebenwirkungen sind leicht bis mäßiggradig ausgeprägt. Jedoch können einige auch schwerwiegend sein und eine Behandlung erfordern. Nebenwirkungen können mindestens bis 5 Monate nach der letzten Anwendung auftreten.

Benachrichtigen Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken:

- Starker Hautausschlag, Nesselsucht oder andere Anzeichen einer allergischen Reaktion
- Schwellung im Gesicht, an Händen oder Füßen
- Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken
- Kurzatmigkeit bei Belastung oder im Liegen oder Schwellung der Füße
- Zeichen und Symptome, die auf eine mögliche Erkrankung des blutbildenden Systems hinweisen, wie anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blässe.

Benachrichtigen Sie bitte so bald wie möglich Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken:

- Anzeichen einer Infektion wie Fieber, Unwohlsein, Wunden, Zahnprobleme, Brennen beim Wasserlassen
- Gefühl der Schwäche oder Müdigkeit
- Husten
- Kribbeln
- Taubheit
- Doppelzehen
- Schwäche in Armen oder Beinen.

Die oben beschriebenen Symptome können Anzeichen der nachfolgend aufgelisteten Nebenwirkungen sein, die mit Trudexa beobachtet wurden:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$  Patienten):

- Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Schmerz, Schwellung, Rötung oder Juckreiz).

Häufig ( $\geq 1/100$  und  $< 1/10$  Patienten):

- Infektionen der unteren Atemwege (wie Bronchitis, Lungenentzündung);

- Infektionen der oberen Atemwege (einschließlich Erkältung, Fließschnupfen, Infektion der Nasennebenhöhlen);
- Harnwegsinfektion, Fieberbläschen, Gürtelrose;
- Benommenheit, einschließlich Schwindel, Kopfschmerzen;
- Augenentzündung;
- Husten, Halsschmerzen;
- Übelkeit, Durchfall, Bauchschmerzen, Mundulzerationen;
- Erhöhung der Leberenzyme;
- Hautausschlag, Juckreiz, Haarausfall;
- Müdigkeit/Abgeschlagenheit;
- Fieber.

Gelegentlich ( $\geq 1/1000$  und  $< 1/100$  Patienten):

- Schwerwiegende Infektionen (wie Sepsis [Blutvergiftung]), Gelenkinfektion, Pilzinfektionen;
- Hautwarzen;
- Anämie, geringe Anzahl von weißen Blutzellen;
- allergische Reaktionen;
- erhöhte Blutfettwerte, Appetitstörungen;
- Angstgefühl, Depression, Gefühl der Schläfrigkeit und Schlafstörungen;
- Nervenerkrankungen (wie Multiple Sklerose und Entzündung des Augennervs), Geschmacksveränderungen, Sehstörungen;
- Ohrbeschwerden;
- Gefühl schnellen Herzklopfens; hoher Blutdruck;
- Asthma, Kurzatmigkeit;
- Bauchbeschwerden (wie Erbrechen, Verdauungsstörungen, Verstopfung), rektale Blutung;
- Hautveränderungen (wie Schuppenflechte, Ekzeme oder Infektionen), juckender Hautausschlag, verzögerte Wundheilung;
- Muskelschwäche;
- Störungen der Harnausscheidung (wie Blut im Harn, vermehrter Harndrang);
- gesteigerte Monatsblutung;
- Grippe-ähnliche Symptome, Schmerzen im Brustraum, Schwellung der Füße.

Selten ( $< 1/1000$ )

- Glaukom;
- Hautkrebs;
- Störungen der Schilddrüsenfunktion;
- Eiweiß im Urin.

Sonstige Nebenwirkungen, die bei Patienten unter Trudexa-Behandlung beobachtet wurden:

Tuberkulose und andere opportunistische Infektionen (Infektionen, die bei einer verringerten Abwehrkraft gegenüber Erkrankungen auftreten);

Lungenerkrankung.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn sich eine der Nebenwirkungen verschlimmert oder wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind.

## 5. WIE IST TRUDEXA AUFZUBEWAHREN?

Für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nicht mehr nach Ablauf des auf Etikett/Blister/Faltschachtel angegebenen Verfallsdatums verwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren. Nicht einfrieren.

## 6. WEITERE INFORMATIONEN

Trudexa 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze wird als sterile Lösung von 40 mg Adalimumab in 0,8 ml Lösung geliefert:

### Was Trudexa enthält

Der arzneilich wirksame Bestandteil ist: Adalimumab.

Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol, Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Dinatriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke

### Wie Trudexa aussieht und Inhalt der Packung

Die Trudexa-Fertigspritze ist aus Glas und enthält eine Adalimumablösung. Jede Packung enthält 1, 2, 4 oder 6 Fertigspritzen zum Gebrauch durch den Patienten und entsprechend 1, 2, 4 oder 6 Alkoholtupfer. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Trudexa ist auch als Durchstechflasche oder als vorgefüllter Pen erhältlich.

### Pharmazeutischer Unternehmer:

Abbott Laboratories Ltd.  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Vereinigtes Königreich

### Hersteller:

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

Falls weitere Informationen über dieses Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

**België/Belgique/Belgien**  
Abbott SA  
Parc Scientifique  
Rue du Bosquet, 2  
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve  
Tél/Tel: + 32 10 475311

**България**  
Т.П. Абот Лабораторис С.А.  
ул. Оборище № 45  
София 1504  
Tel.: + 359 2 846 8429

**Česká republika**  
Abbott Laboratories s. r. o.

**Luxembourg/Luxemburg**  
Abbott SA  
Parc Scientifique  
Rue du Bosquet, 2  
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 10 475311

**Magyarország**  
Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.  
Teve u. 1/a-c.  
H-1139 Budapest  
Tel.: + 36 1 465 2100

**Malta**  
V.J.Salomone Pharma Limited

Hadovka Office Park  
Evropská 2590/33d  
CZ-160 00 Praha 6  
Tel: + 420 267 292 111

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)A.B.E.E.  
Λεωφόρος Βουλιαγμένης 512  
GR 174 56 Αλιμος, 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  
BP 90233  
F-94528 Rungis Cedex  
Tél: + 33 (0) 1 45 60 25 00

**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

**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

**Slovenská republika**  
Abbott Laboratories Slovakia s.r.o.  
Trnavská cesta 70

IS-210 Garðabær  
Tel: + 354 535 7000

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/Espo  
Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4120

**Kύπρος**  
Lifepharma (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 Riga  
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 Riga  
Latvia  
Tel: + 371 7605580

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im {MM/JJJJ}

## **GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER**

**Trudexa** 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze mit Stichschutz-System  
Adalimumab

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Ihr Arzt wird Ihnen einen Patientenpass aushändigen, der wichtige Informationen zur Sicherheit enthält, die Sie vor und während der Behandlung mit Trudexa beachten sollten. Bewahren Sie diesen Patientenpass zusammen mit der Packungsbeilage auf.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Symptome haben wie Sie.
- Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der Nebenwirkungen sich verschlimmert oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind.

**Diese Packungsbeilage beinhaltet:**

1. Was ist Trudexa und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Trudexa beachten?
3. Wie ist Trudexa anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Trudexa aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

### **1. WAS IST TRUDEXA UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?**

Trudexa wird zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der Psoriasis-Arthritis und der ankylosierenden Spondylitis eingesetzt. Es ist ein Arzneimittel, das den Entzündungsprozess dieser Erkrankungen vermindert. Der wirksame Bestandteil, Adalimumab, ist ein humarer monoklonaler Antikörper, der in Zellkulturen hergestellt wird. Monoklonale Antikörper sind Eiweiße (Proteine), die bestimmte andere Proteine erkennen und binden. Adalimumab bindet an ein spezifisches Protein (Tumornekrosefaktor oder TNF- $\alpha$ ), das bei entzündlichen Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis und ankylosierender Spondylitis in erhöhten Konzentrationen vorliegt.

#### Rheumatoide Arthritis

Die rheumatoide Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke. Wenn Sie eine mäßige bis schwere aktive rheumatoide Arthritis haben, werden Ihnen möglicherweise zunächst andere krankheitsmodifizierende Medikamente wie Methotrexat verabreicht. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, wird Ihnen Trudexa verabreicht, um Ihre rheumatoide Arthritis zu behandeln.

Trudexa kann auch zur Behandlung einer schweren aktiven und fortschreitenden (progressiven) rheumatoiden Arthritis ohne vorherige Methotrexat-Behandlung eingesetzt werden.

Trudexa verlangsamt das Fortschreiten der durch die Erkrankung verursachten Schädigungen am Knorpel und den Knochen der Gelenke und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

Trudexa wird üblicherweise mit Methotrexat verwendet. Sollte Ihr Arzt die Gabe von Methotrexat als nicht geeignet erachten, kann Trudexa auch alleine angewendet werden.

#### Psoriasis-Arthritis

Die Psoriasis-Arthritis ist eine Entzündung der Gelenke, die in Verbindung mit Psoriasis auftritt.

### Ankylosierende Spondylitis

Die ankylosierende Spondylitis ist eine entzündliche Erkrankung der Wirbelsäule. Wenn Sie eine ankylosierende Spondylitis haben, erhalten Sie zunächst andere Medikamente. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, wird Ihnen Trudexa verabreicht, um die klinischen Zeichen und Symptome Ihrer Krankheit zu vermindern.

### Morbus Crohn

Morbus Crohn ist eine entzündliche Erkrankung des Magen-Darm-Trakts. Wenn Sie an Morbus Crohn leiden, werden Sie zunächst mit anderen Medikamenten behandelt. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Medikamente ansprechen, erhalten Sie Trudexa, um die Krankheitssymptome zu lindern.

## **2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON TRUDEXA BEACHTEN?**

### **Trudexa darf nicht angewendet werden:**

- Wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegenüber Adalimumab oder einem der sonstigen Bestandteile von Trudexa sind.
- Wenn Sie an einer schweren Infektion leiden, einschließlich einer aktiven Tuberkulose (siehe „Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Trudexa ist erforderlich“). Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihnen Symptome von Infektionen, z. B. Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit, Zahnpotrobleme, vorliegen.
- Wenn Sie an mäßiger bis schwerer Herzschwäche (Herzinsuffizienz) leiden. Es ist wichtig, dass Sie Ihrem Arzt über zurückliegende oder bestehende ernsthafte Herzbeschwerden berichten (siehe „Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Trudexa ist erforderlich“).

### **Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Trudexa ist erforderlich:**

- Sollten bei Ihnen allergische Reaktionen, wie z. B. Engegefühl in der Brust, pfeifende Atemgeräusche, Benommenheit/Schwindel, Schwellungen oder Hautausschlag auftreten, sollten Sie Trudexa nicht weiter injizieren und sich unverzüglich mit Ihrem Arzt in Verbindung setzen.
- Die Nadel-Schutzkappe der Spritze enthält Naturgummi (Latex). Bei Patienten, die gegenüber Latex empfindlich sind, kann dieses zu schweren allergischen Reaktionen führen. Patienten, die eine bekannte Empfindlichkeit gegenüber Latex aufweisen, sollten hingewiesen werden, die Berührung des Inneren der Schutzkappe zu vermeiden.
- Wenn Sie an einer Infektion leiden, einschließlich einer seit längerer Zeit bestehenden oder örtlich begrenzten Infektion (z. B. ein Unterschenkelgeschwür), ziehen Sie Ihren Arzt zu Rate, bevor Sie mit der Trudexa-Behandlung beginnen. Wenn Sie unsicher sind, fragen Sie bitte Ihren Arzt.
- Während der Behandlung mit Trudexa können Sie leichter an Infektionen, einschließlich schweren Infektionen, Tuberkulose, opportunistischen Infektionen und Sepsis erkranken; diese können in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihnen Symptome wie Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit oder Zahnpotrobleme auftreten.
- Da Fälle von Tuberkulose bei mit Trudexa behandelten Patienten berichtet wurden, wird Ihr Arzt Sie vor Beginn der Behandlung mit Trudexa auf Anzeichen und Symptome einer Tuberkulose untersuchen. Zu dieser Untersuchung gehört die Aufnahme einer umfassenden

medizinischen Vorgeschichte, eine Röntgen-Thorax-Aufnahme und ein Tuberkulintest. Die Durchführung dieser Tests sollte in Ihrem Patientenpass dokumentiert werden. Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie jemals Tuberkulose hatten oder wenn Sie in engem Kontakt zu jemandem standen, der Tuberkulose hatte. Sollten Symptome einer Tuberkulose (anhaltender Husten, Gewichtsverlust, Teilnahmslosigkeit, leichtes Fieber) oder einer anderen Infektion während oder nach der Behandlung auftreten, benachrichtigen Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie in der Vergangenheit unter wiederkehrenden Infektionen oder anderen Krankheiten litten, die das Risiko einer Infektion erhöhen.
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Träger des Hepatitis B-Virus (HBV) sind, wenn Sie eine aktive HBV-Infektion haben oder wenn Sie ein erhöhtes Risiko für eine HBV-Infektion aufweisen. Trudexa kann zu einer Reaktivierung von HBV bei Personen führen, die dieses Virus tragen. In einigen seltenen Fällen, besonders bei der zusätzlichen Anwendung von Arzneimitteln, die das Immunsystem unterdrücken, kann die Reaktivierung einer HBV lebensbedrohend sein.
- Informieren Sie bitte Ihren Arzt vor einem operativen Eingriff oder einer Zahnbehandlung über Ihre Behandlung mit Trudexa.
- Wenn Sie Multiple Sklerose haben, wird Ihr Arzt entscheiden, ob Sie Trudexa erhalten sollten.
- Einige Impfstoffe sollten während der Behandlung mit Trudexa nicht verwendet werden. Bitte besprechen Sie jede Impfung vorher mit Ihrem Arzt.
- Wenn Sie eine leichte Herzschwäche (Herzinsuffizienz) haben und mit Trudexa behandelt werden, muss Ihre Herzinsuffizienz sorgfältig durch Ihren Arzt überwacht werden. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt darüber informieren, wenn Sie schwerwiegende Herzprobleme haben oder gehabt haben. Entwickeln Sie neue oder sich verschlechternde Symptome einer Herzinsuffizienz (z. B. Kurzatmigkeit oder Anschwellen der Füße), müssen Sie sofort mit Ihrem Arzt sprechen.
- Die körpereigene Produktion von Blutzellen, die Ihrem Körper bei der Bekämpfung von Infektionen oder beim Stoppen von Blutungen helfen, kann bei einigen Patienten vermindert sein. Wenn Sie anhaltendes Fieber entwickeln, sehr leicht blaue Flecken entwickeln oder bluten oder sehr blass aussehen, benachrichtigen Sie umgehend Ihren Arzt. Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden, die Behandlung zu beenden.
- Bei Patienten, die Trudexa oder andere TNF-Blocker erhielten, wurden sehr seltene Fälle von bestimmten Krebsarten berichtet. Patienten mit schwereren Verlaufsformen der rheumatoïden Arthritis und langjährig bestehender Erkrankung können ein im Vergleich zum Durchschnitt erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Krebsform, die das Lymphsystem betrifft, das sogenannte Lymphom, aufweisen. Wenn Sie Trudexa anwenden, kann sich Ihr Risiko möglicherweise erhöhen. Darüber hinaus wurden bei Patienten unter Trudexa-Therapie in sehr seltenen Fällen Hauttumore, die keine Melanome waren, beobachtet.
- Bei Patienten mit einer besonderen Art von Lungenerkrankung, der chronischen obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), ist unter Behandlung mit einem anderen TNF-Blocker von Krebsarten, die keine Lymphome waren, berichtet worden. Wenn Sie COPD haben oder wenn Sie stark rauchen, sollten Sie mit Ihrem Arzt besprechen, ob die Behandlung mit einem TNF-Blocker für Sie geeignet ist.

#### **Bei Anwendung von Trudexa mit anderen Arzneimitteln**

Trudexa kann zusammen mit Methotrexat oder bestimmten krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (Sulfasalazin, Hydroxychloroquin, Leflunomid und injizierbaren Goldzubereitungen), Steroiden oder Schmerzmitteln, einschließlich nicht-steroidaler entzündungshemmender Antirheumatika, verwendet werden.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Medikamente einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Sie dürfen Trudexa nicht zusammen mit Arzneimitteln, die als wirksame Substanz Anakinra enthalten, verwenden. Sollten Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

#### **Bei Anwendung von Trudexa zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Da Trudexa subkutan verabreicht wird, sollten Nahrungsmittel und Getränke keinen Einfluss auf Trudexa haben.

#### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Die Wirkungen von Trudexa bei schwangeren Frauen sind nicht bekannt. Deshalb wird die Anwendung von Trudexa bei Schwangeren nicht empfohlen. Zur Verhütung einer Schwangerschaft während der Behandlung mit Trudexa und mindestens 5 Monate nach der letzten Gabe von Trudexa müssen Sie geeignete Empfängnisverhütungsmethoden anwenden.

Es ist nicht bekannt, ob Adalimumab in die Muttermilch übergeht.

Wenn Sie eine stillende Mutter sind, sollten Sie während der Trudexa-Behandlung und mindestens 5 Monate nach der letzten Gabe von Trudexa nicht stillen.

#### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Trudexa sollte keinen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen haben.

#### **Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Trudexa**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, das heißt es ist nahezu „natriumfrei“.

### **3. WIE IST TRUDEXA ANZUWENDEN?**

Wenden Sie Trudexa immer genau nach den Anweisungen Ihres Arztes an. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie nicht sicher sind.

Trudexa wird unter die Haut injiziert (subkutane Anwendung). Die übliche Dosis für Erwachsene mit rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis und ankylosierender Spondylitis beträgt 40 mg Adalimumab, die alle zwei Wochen als Einzeldosis verabreicht wird. Die übliche Dosierung für Morbus Crohn ist 80 mg in Woche 0, gefolgt von 40 mg alle zwei Wochen, ab der 2. Woche. Wenn ein schnelleres Eintreten der Wirkung erforderlich ist, kann Ihnen Ihr Arzt eine Dosis von 160 mg in Woche 0 (4 Injektionen an einem Tag oder 2 Injektionen pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) verschreiben, gefolgt von 80 mg (2 Injektionen) in Woche 2 und danach 40 mg (1 Injektion) alle zwei Wochen. Abhängig davon, wie Sie auf die Behandlung ansprechen, kann Ihr Arzt die Dosis auf 40 mg pro Woche erhöhen. Sie sollten Trudexa so lange injizieren, wie dies von Ihrem Arzt angeordnet wurde.

Während Sie Trudexa bei rheumatoider Arthritis anwenden, wird die Gabe von Methotrexat fortgesetzt. Sollte Ihr Arzt die Gabe von Methotrexat als nicht geeignet erachten, kann Trudexa auch alleine angewendet werden.

Falls Sie unter rheumatoider Arthritis leiden und kein Methotrexat begleitend zu Ihrer Therapie mit Trudexa erhalten, kann Ihr Arzt sich für eine wöchentliche Gabe von 40 mg Adalimumab entscheiden.

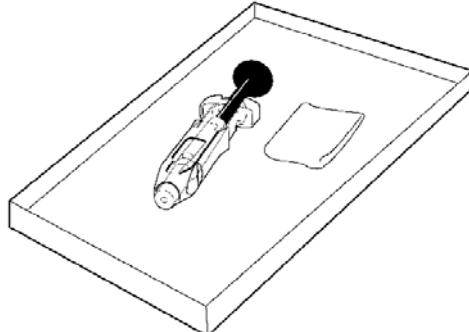
### **Anweisungen zur Vorbereitung und Verabreichung einer Trudexa-Injektion:**

Die folgenden Anweisungen erklären Ihnen, wie Trudexa zu injizieren ist. Bitte lesen Sie die Anweisungen sorgfältig durch und folgen Sie ihnen Schritt für Schritt. Ihr(e) Arzt/Ärztin oder dessen/deren Mitarbeiter(in) werden Ihnen die Technik der Selbstinjektion erklären. Versuchen Sie nicht, selbst eine Injektion zu verabreichen, bis Sie sicher sind, dass Sie die Vorbereitung und Verabreichung einer Injektion verstanden haben. Nach einer sorgfältigen Einweisung können Sie sich die Injektion selbst verabreichen oder von einer anderen Person verabreichen lassen, z. B. einem Familienangehörigen oder Freund.

Diese Injektion sollte nicht in derselben Spritze oder Durchstechflasche mit einem anderen Arzneimittel gemischt werden.

#### **1) Vorbereitung**

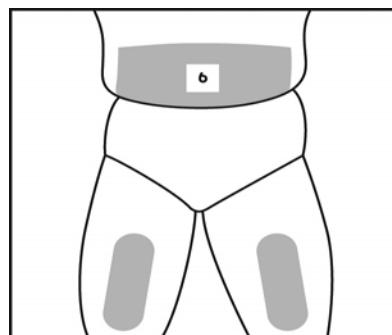
- Waschen Sie sich gründlich Ihre Hände.
- Stellen Sie die folgenden Gegenstände auf einer sauberen Oberfläche bereit:
  - Eine Fertigspritze mit Trudexa zur Injektion
  - Einen Alkoholtupfer



- Überprüfen Sie das Verfallsdatum auf der Spritze. Verwenden Sie das Produkt nicht nach Ablauf des angegebenen Datums (Monat und Jahr).

#### **2) Auswahl und Vorbereitung der Injektionsstelle**

- Wählen Sie eine Stelle am Oberschenkel oder Bauch.



- Jede neue Injektion sollte mindestens im Abstand von 3 cm von der letzten Injektionsstelle verabreicht werden.
  - Injizieren Sie nicht an Stellen, an denen die Haut gerötet oder hart ist oder an denen sich ein Bluterguss befindet. Dies kann bedeuten, dass eine Infektion vorliegt.
  - Wischen Sie die Injektionsstelle mit dem mitgelieferten Alkoholtupfer in einer Kreisbewegung ab.
  - Berühren Sie diese Stelle vor der Injektion nicht mehr.

### 3) Injektion von Trudexa

- Die Spritze NICHT schütteln.
- Entfernen Sie die Schutzkappe von der Spritze und beachten Sie dabei, die Nadel nicht zu berühren oder sie mit einer anderen Oberfläche in Kontakt zu bringen.
- Greifen Sie ein Stück der gereinigten Hautfläche mit einer Hand und halten Sie es fest.



- Mit der anderen Hand halten Sie die Spritze in einem Winkel von etwa 45° zur Haut. Die eingekerbt Seite zeigt nach oben.
- Stechen Sie die Nadel mit einer schnellen, kurzen Bewegung vollständig in die Haut.
- Lassen Sie die mit der ersten Hand gehaltene Hautfalte wieder los.
- Drücken Sie den Kolben langsam herunter, um die Lösung zu injizieren. Es kann zwischen 2 und 5 Sekunden dauern, bis die Spritze geleert ist.
- Wenn die Spritze leer ist, ziehen Sie die Nadel unter Beibehaltung desselben Winkels wie beim Einstechen aus der Haut zurück.
- Halten Sie die Spritze in einer Hand und mit der anderen Hand schieben Sie die äußere Schutzvorrichtung vollständig über die ungeschützte Nadel.
- Drücken Sie Ihren Daumen oder ein Stück Verbandmull 10 Sekunden lang auf die Einstichstelle. Es kann eine leichte Blutung auftreten. Reiben Sie die Einstichstelle nicht. Wenn Sie möchten, können Sie ein Pflaster anlegen.

### 4) Entsorgung der Reste

- Die Trudexa-Spritze sollte **NIE** wiederverwendet werden. Verschließen Sie die Nadel **NIE** wieder mit der Kappe.
- Werfen Sie die benutzte Spritze nach der Injektion von Trudexa sofort in einen speziellen Abfallbehälter, entsprechend den Anweisungen Ihres Arztes, Ihrer Krankenschwester oder Ihres Apothekers.
- Bewahren Sie diesen Behälter für Kinder unzugänglich auf.

**Wenn Sie eine größere Menge von Trudexa injiziert haben als Sie sollten:**

Falls Sie Trudexa versehentlich häufiger injiziert haben als der Arzt Ihnen verordnet hat, sollten Sie Ihren Arzt darüber informieren. Nehmen Sie immer die Faltschachtel des Arzneimittels mit, auch wenn sie leer ist.

#### **Wenn Sie die Injektion von Trudexa vergessen haben:**

Wenn Sie einmal eine Injektion vergessen haben, sollten Sie die nächste Trudexa-Dosis injizieren, sobald Ihnen dies auffällt. Injizieren Sie Ihre darauffolgende Dosis an dem ursprünglich vorgesehenen Tag, wie Sie es getan hätten, wenn Sie die Injektion nicht vergessen hätten.

Sollten Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Produktes haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?**

Wie alle Arzneimittel kann Trudexa Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die meisten Nebenwirkungen sind leicht bis mäßiggradig ausgeprägt. Jedoch können einige auch schwerwiegend sein und eine Behandlung erfordern. Nebenwirkungen können mindestens bis 5 Monate nach der letzten Anwendung auftreten.

Benachrichtigen Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken:

- Starker Hautausschlag, Nesselsucht oder andere Anzeichen einer allergischen Reaktion
- Schwellung im Gesicht, an Händen oder Füßen
- Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken
- Kurzatmigkeit bei Belastung oder im Liegen oder Schwellung der Füße
- Zeichen und Symptome, die auf eine mögliche Erkrankung des blutbildenden Systems hinweisen, wie anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blässe.

Benachrichtigen Sie bitte so bald wie möglich Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken:

- Anzeichen einer Infektion wie Fieber, Unwohlsein, Wunden, Zahnprobleme, Brennen beim Wasserlassen
- Gefühl der Schwäche oder Müdigkeit
- Husten
- Kribbeln
- Taubheit
- Doppelzehen
- Schwäche in Armen oder Beinen.

Die oben beschriebenen Symptome können Anzeichen der nachfolgend aufgelisteten Nebenwirkungen sein, die mit Trudexa beobachtet wurden:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$  Patienten):

- Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Schmerz, Schwellung, Rötung oder Juckreiz).

Häufig ( $\geq 1/100$  und  $< 1/10$  Patienten):

- Infektionen der unteren Atemwege (wie Bronchitis, Lungenentzündung);
- Infektionen der oberen Atemwege (einschließlich Erkältung, Fließschnupfen, Infektion der Nasennebenhöhlen);
- Harnwegsinfektion, Fieberbläschen, Gürtelrose;
- Benommenheit, einschließlich Schwindel, Kopfschmerzen;
- Augenentzündung;
- Husten, Halsschmerzen;
- Übelkeit, Durchfall, Bauchschmerzen, Mundulzerationen;
- Erhöhung der Leberenzyme;
- Hautausschlag, Juckreiz, Haarausfall;

- Müdigkeit/Abgeschlagenheit;
- Fieber.

Gelegentlich ( $\geq 1/1000$  und  $< 1/100$  Patienten):

- Schwerwiegende Infektionen (wie Sepsis [Blutvergiftung]), Gelenkinfektion, Pilzinfektionen;
- Hautwarzen;
- Anämie, geringe Anzahl von weißen Blutzellen;
- allergische Reaktionen;
- erhöhte Blutfettwerte, Appetitstörungen;
- Angstgefühl, Depression, Gefühl der Schläfrigkeit und Schlafstörungen;
- Nervenerkrankungen (wie Multiple Sklerose und Entzündung des Augennervs), Geschmacksveränderungen, Sehstörungen;
- Ohrbeschwerden;
- Gefühl schnellen Herzklopfens; hoher Blutdruck;
- Asthma, Kurzatmigkeit;
- Bauchbeschwerden (wie Erbrechen, Verdauungsstörungen, Verstopfung), rektale Blutung;
- Hautveränderungen (wie Schuppenflechte, Ekzeme oder Infektionen), juckender Hauthausschlag; verzögerte Wundheilung;
- Muskelschwäche;
- Störungen der Harnausscheidung (wie Blut im Harn, vermehrter Harndrang);
- gesteigerte Monatsblutung;
- Grippe-ähnliche Symptome, Schmerzen im Brustraum, Schwellung der Füße.

Selten ( $< 1/1000$ )

- Glaukom;
- Hautkrebs;
- Störungen der Schilddrüsenfunktion;
- Eiweiß im Urin.

Sonstige Nebenwirkungen, die bei Patienten unter Trudexa-Behandlung beobachtet wurden:  
Tuberkulose und andere opportunistische Infektionen (Infektionen, die bei einer verringerten

Abwehrkraft gegenüber Erkrankungen auftreten);

Lungenerkrankung.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn sich eine der Nebenwirkungen verschlimmert oder wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind.

## 5. WIE IST TRUDEXA AUFZUBEWAHREN?

Für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nicht mehr nach Ablauf des auf Etikett/Blister/Faltschachtel angegebenen Verfallsdatums verwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ). Die Fertigspritze im Umschlag aufbewahren. Nicht einfrieren.

## 6. WEITERE INFORMATIONEN

Trudexa 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze mit Stichschutz-System wird als sterile Lösung von 40 mg Adalimumab in 0,8 ml Lösung geliefert.

### Was Trudexa enthält

Der arzneilich wirksame Bestandteil ist: Adalimumab.

Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol, Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Dinatriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke

### Wie Trudexa aussieht und Inhalt der Packung

Die Fertigspritze von Trudexa ist eine Glasspritze mit Stichschutz und enthält eine Adalimumablösung. Jede Packung enthält 1 Fertigspritze mit Stichschutz zum Gebrauch durch Krankenhaus- oder Pflegepersonal und entsprechend 1 Alkoholtupfer. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Trudexa ist auch als Durchstechflasche oder als vorgefullter Pen erhältlich.

### Pharmazeutischer Unternehmer:

Abbott Laboratories Ltd.  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Vereinigtes Königreich

### Hersteller:

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

Falls weitere Informationen über dieses Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

#### België/Belique/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

#### Nederland

Abbott BV  
Siriusdreef 51  
NL-2132 WT Hoofddorp

Tlf: + 45 39 77-00-00

### **Deutschland**

Abbott GmbH & Co. KG  
Max-Planck-Ring 2  
D-65205 Wiesbaden  
Tel: + 49 (0) 6122 58-0

### **Eesti**

Abbott Laboratories Baltics  
Vienibas 87h  
LV-1004 Riaa  
Läti  
Tel: + 371 7605580

### **Ελλάδα**

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ)A.B.E.E.  
Λεωφόρος Βουλιαγμένης 512  
GR 174 56 Αλιμος, 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**

Vistorhf.  
Hörgatún 2  
IS-210 Garðabær  
Tel: + 354 535 7000

### **Italia**

Abbott SpA  
I-04010 Campoverde di Aprilia  
(Latina)  
Tel: + 39 06 928921

Tel: + 31 (0) 23 5544400

### **Norge**

Abbott Norge AS  
PO Box 1, N-1330 Fornebu  
Martin Linges vei 25  
N-1367 Snarøya  
Tel: + 47 81 55 99 20

### **Österreich**

Abbott Ges.m.b.H.  
Perfektastrasse 84A  
A-1230 Wien  
Tel: + 43 1 891-22

### **Polska**

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.  
ul. Domaniewska 41  
PL-02-672 Warszawa  
Tel.: + 48 22 606-10-50

### **Portugal**

Abbott Laboratórios, Lda.  
Estrada de Alfragide, nº 67  
Alfrapark, Edifício D,  
P-2610-008 Amadora  
Tel: + 351 (0) 21 472 7100

### **România**

Abbott Laboratories S.A.  
Bucharest Business Park  
Șos. București-Ploiești 1A  
Corp B, etaj 3, sector 1  
013681 București  
Tel: +40 21 529 30 00

### **Slovenija**

Abbott Laboratories d.o.o.  
Dunajska 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: + 386 (1) 43 22 322

### **Slovenská republika**

Abbott Laboratories Slovakia s.r.o.  
Trnavská cesta 70  
SK-821 02 Bratislava 2  
Tel: + 421 (0) 2 4445 4176

### **Suomi/Finland**

Abbott OY  
Pihatorniä 1A/Gårdsbrinken 1B  
FIN-02240 Espoo/Espo  
Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4120

**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  
Vienibas 87h  
LV-1004 Rīga  
Latvia  
Tel: + 371 7605580

**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

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im {MM/JJJJ}

## GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

**Trudexa** 40 mg Injektionslösung im vorgefüllten Pen (Injektor, vorgefüllt/FertigPen)  
- zur einmaligen Injektion -  
Adalimumab

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Ihr Arzt wird Ihnen einen Patientenpass aushändigen, der wichtige Informationen zur Sicherheit enthält, die Sie vor und während der Behandlung mit Trudexa beachten sollten. Bewahren Sie diesen Patientenpass zusammen mit der Packungsbeilage auf.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Symptome haben wie Sie.
- Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der Nebenwirkungen sich verschlimmert oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind.

### **Diese Packungsbeilage beinhaltet:**

1. Was ist Trudexa und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Trudexa beachten?
3. Wie ist Trudexa anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Trudexa aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

### **1. WAS IST TRUDEXA UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?**

Trudexa wird zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der Psoriasis-Arthritis und der ankylosierenden Spondylitis eingesetzt. Es ist ein Arzneimittel, das den Entzündungsprozess dieser Erkrankungen vermindert. Der wirksame Bestandteil, Adalimumab, ist ein humarer monoklonaler Antikörper, der in Zellkulturen hergestellt wird. Monoklonale Antikörper sind Eiweiße (Proteine), die bestimmte andere Proteine erkennen und binden. Adalimumab bindet an ein spezifisches Protein (Tumornekrosefaktor oder TNF- $\alpha$ ), das bei entzündlichen Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis und ankylosierender Spondylitis in erhöhten Konzentrationen vorliegt.

#### Rheumatoide Arthritis

Die rheumatoide Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke. Wenn Sie eine mäßige bis schwere aktive rheumatoide Arthritis haben, werden Ihnen möglicherweise zunächst andere krankheitsmodifizierende Medikamente wie Methotrexat verabreicht. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, wird Ihnen Trudexa verabreicht, um Ihre rheumatoide Arthritis zu behandeln.

Trudexa kann auch zur Behandlung einer schweren aktiven und fortschreitenden (progressiven) rheumatoiden Arthritis ohne vorherige Methotrexat-Behandlung eingesetzt werden.

Trudexa verlangsamt das Fortschreiten der durch die Erkrankung verursachten Schädigungen am Knorpel und den Knochen der Gelenke und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

Trudexa wird üblicherweise mit Methotrexat verwendet. Sollte Ihr Arzt die Gabe von Methotrexat als nicht geeignet erachten, kann Trudexa auch alleine angewendet werden.

### Psoriasis-Arthritis

Die Psoriasis-Arthritis ist eine Entzündung der Gelenke, die in Verbindung mit Psoriasis auftritt.

### Ankylosierende Spondylitis

Die ankylosierende Spondylitis ist eine entzündliche Erkrankung der Wirbelsäule. Wenn Sie eine ankylosierende Spondylitis haben, erhalten Sie zunächst andere Medikamente. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, wird Ihnen Trudexa verabreicht, um die klinischen Zeichen und Symptome Ihrer Krankheit zu vermindern.

### Morbus Crohn

Morbus Crohn ist eine entzündliche Erkrankung des Magen-Darm-Trakts. Wenn Sie an Morbus Crohn leiden, werden Sie zunächst mit anderen Medikamenten behandelt. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Medikamente ansprechen, erhalten Sie Trudexa, um die Krankheitssymptome zu lindern.

## **2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON TRUDEXA BEACHTEN?**

### **Trudexa darf nicht angewendet werden:**

- Wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegenüber Adalimumab oder einem der sonstigen Bestandteile von Trudexa sind.
- Wenn Sie an einer schweren Infektion leiden, einschließlich einer aktiven Tuberkulose (siehe „Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Trudexa ist erforderlich“). Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihnen Symptome von Infektionen, z. B. Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit, Zahnpotrobleme, vorliegen.
- Wenn Sie an mäßiger bis schwerer Herzschwäche (Herzinsuffizienz) leiden. Es ist wichtig, dass Sie Ihrem Arzt über zurückliegende oder bestehende ernsthafte Herzbeschwerden berichten (siehe „Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Trudexa ist erforderlich“).

### **Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Trudexa ist erforderlich:**

- Sollten bei Ihnen allergische Reaktionen, wie z. B. Engegefühl in der Brust, pfeifende Atemgeräusche, Benommenheit/Schwindel, Schwellungen oder Hautausschlag auftreten, sollten Sie Trudexa nicht weiter injizieren und sich unverzüglich mit Ihrem Arzt in Verbindung setzen.
- Die Nadel-Schutzkappe der Spritze enthält Naturgummi (Latex). Bei Patienten, die gegenüber Latex empfindlich sind, kann dieses zu schweren allergischen Reaktionen führen. Patienten, die eine bekannte Empfindlichkeit gegenüber Latex aufweisen, sollten hingewiesen werden, die Berührung des Inneren der Schutzkappe zu vermeiden.
- Wenn Sie an einer Infektion leiden, einschließlich einer seit längerer Zeit bestehenden oder örtlich begrenzten Infektion (z. B. ein Unterschenkelgeschwür), ziehen Sie Ihren Arzt zu Rate, bevor Sie mit der Trudexa-Behandlung beginnen. Wenn Sie unsicher sind, fragen Sie bitte Ihren Arzt.
- Während der Behandlung mit Trudexa können Sie leichter an Infektionen, einschließlich schweren Infektionen, Tuberkulose, opportunistischen Infektionen und Sepsis erkranken; diese können in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihnen Symptome wie Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit oder Zahnpotrobleme auftreten.

- Da Fälle von Tuberkulose bei mit Trudexa behandelten Patienten berichtet wurden, wird Ihr Arzt Sie vor Beginn der Behandlung mit Trudexa auf Anzeichen und Symptome einer Tuberkulose untersuchen. Zu dieser Untersuchung gehört die Aufnahme einer umfassenden medizinischen Vorgeschichte, eine Röntgen-Thorax-Aufnahme und ein Tuberkulintest. Die Durchführung dieser Tests sollte in Ihrem Patientenpass dokumentiert werden. Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie jemals Tuberkulose hatten oder wenn Sie in engem Kontakt zu jemandem standen, der Tuberkulose hatte. Sollten Symptome einer Tuberkulose (anhaltender Husten, Gewichtsverlust, Teilnahmslosigkeit, leichtes Fieber) oder einer anderen Infektion während oder nach der Behandlung auftreten, benachrichtigen Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie in der Vergangenheit unter wiederkehrenden Infektionen oder anderen Krankheiten litten, die das Risiko einer Infektion erhöhen.
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Träger des Hepatitis B-Virus (HBV) sind, wenn Sie eine aktive HBV-Infektion haben oder wenn Sie ein erhöhtes Risiko für eine HBV-Infektion aufweisen. Trudexa kann zu einer Reaktivierung von HBV bei Personen führen, die dieses Virus tragen. In einigen seltenen Fällen, besonders bei der zusätzlichen Anwendung von Arzneimitteln, die das Immunsystem unterdrücken, kann die Reaktivierung einer HBV lebensbedrohend sein.
- Informieren Sie bitte Ihren Arzt vor einem operativen Eingriff oder einer Zahnbehandlung über Ihre Behandlung mit Trudexa.
- Wenn Sie Multiple Sklerose haben, wird Ihr Arzt entscheiden, ob Sie Trudexa erhalten sollten.
- Einige Impfstoffe sollten während der Behandlung mit Trudexa nicht verwendet werden. Bitte besprechen Sie jede Impfung vorher mit Ihrem Arzt.
- Wenn Sie eine leichte Herzschwäche (Herzinsuffizienz) haben und mit Trudexa behandelt werden, muss Ihre Herzinsuffizienz sorgfältig durch Ihren Arzt überwacht werden. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt darüber informieren, wenn Sie schwerwiegende Herzprobleme haben oder gehabt haben. Entwickeln Sie neue oder sich verschlechternde Symptome einer Herzinsuffizienz (z. B. Kurzatmigkeit oder Anschwellen der Füße), müssen Sie sofort mit Ihrem Arzt sprechen. Ihr Arzt wird dann entscheiden, ob Sie Trudexa weiterhin erhalten sollten.
- Die körpereigene Produktion von Blutzellen, die Ihrem Körper bei der Bekämpfung von Infektionen oder beim Stoppen von Blutungen helfen, kann bei einigen Patienten vermindert sein. Wenn Sie anhaltendes Fieber entwickeln, sehr leicht blaue Flecken entwickeln oder bluten oder sehr blass aussehen, benachrichtigen Sie umgehend Ihren Arzt. Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden, die Behandlung zu beenden.
- Bei Patienten, die Trudexa oder andere TNF-Blocker erhielten, wurden sehr seltene Fälle von bestimmten Krebsarten berichtet. Patienten mit schwereren Verlaufsformen der rheumatischen Arthritis und langjährig bestehender Erkrankung können ein im Vergleich zum Durchschnitt erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Krebsform, die das Lymphsystem betrifft, das sogenannte Lymphom, aufweisen. Wenn Sie Trudexa anwenden, kann sich Ihr Risiko möglicherweise erhöhen. Darüber hinaus wurden bei Patienten unter Trudexa-Therapie in sehr seltenen Fällen Hauttumore, die keine Melanome waren, beobachtet.
- Bei Patienten mit einer besonderen Art von Lungenerkrankung, der chronischen obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), ist unter Behandlung mit einem anderen TNF-Blocker von Krebsarten, die keine Lymphome waren, berichtet worden. Wenn Sie COPD haben oder wenn Sie stark rauchen, sollten Sie mit Ihrem Arzt besprechen, ob die Behandlung mit einem TNF-Blocker für Sie geeignet ist.

## **Bei Anwendung von Trudexa mit anderen Arzneimitteln**

Trudexa kann zusammen mit Methotrexat oder bestimmten krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (Sulfasalazin, Hydroxychloroquin, Leflunomid und injizierbaren Goldzubereitungen), Steroiden oder Schmerzmitteln, einschließlich nicht-steroidal entzündungshemmender Antirheumatika, verwendet werden.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Medikamente einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Sie dürfen Trudexa nicht zusammen mit Arzneimitteln, die als wirksame Substanz Anakinra enthalten, verwenden. Sollten Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

## **Bei Anwendung von Trudexa zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Da Trudexa subkutan verabreicht wird, sollten Nahrungsmittel und Getränke keinen Einfluss auf Trudexa haben.

## **Schwangerschaft und Stillzeit**

Die Wirkungen von Trudexa bei schwangeren Frauen sind nicht bekannt. Deshalb wird die Anwendung von Trudexa bei Schwangeren nicht empfohlen. Zur Verhütung einer Schwangerschaft während der Behandlung mit Trudexa und mindestens 5 Monate nach der letzten Gabe von Trudexa müssen Sie geeignete Empfängnisverhütungsmethoden anwenden.

Es ist nicht bekannt, ob Adalimumab in die Muttermilch übergeht.

Wenn Sie eine stillende Mutter sind, sollten Sie während der Trudexa-Behandlung und mindestens 5 Monate nach der letzten Gabe von Trudexa nicht stillen.

## **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Trudexa sollte keinen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen haben.

## **Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Trudexa**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, das heißt es ist nahezu „natriumfrei“.

### **3. WIE IST DER TRUDEXA PEN ANZUWENDEN?**

Wenden Sie Trudexa immer genau nach den Anweisungen Ihres Arztes an. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie nicht sicher sind.

Trudexa wird unter die Haut injiziert (subkutane Anwendung). Die übliche Dosis für Erwachsene mit rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis und ankylosierender Spondylitis beträgt 40 mg Adalimumab, die alle zwei Wochen als Einzeldosis verabreicht wird. Die übliche Dosierung für Morbus Crohn ist 80 mg in Woche 0, gefolgt von 40 mg alle zwei Wochen, ab der 2. Woche. Wenn ein schnelleres Eintreten der Wirkung erforderlich ist, kann Ihnen Ihr Arzt eine Dosis von 160 mg in Woche 0 (4 Injektionen an einem Tag oder 2 Injektionen pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) verschreiben, gefolgt von 80 mg (2 Injektionen) in Woche 2 und danach 40 mg (1 Injektion) alle zwei Wochen. Abhängig davon, wie Sie auf die Behandlung ansprechen, kann Ihr Arzt die Dosis auf 40 mg pro Woche erhöhen. Sie sollten Trudexa so lange injizieren, wie dies von Ihrem Arzt angeordnet wurde.

Während Sie Trudexa bei rheumatoider Arthritis anwenden, wird die Gabe von Methotrexat fortgesetzt. Sollte Ihr Arzt die Gabe von Methotrexat als nicht geeignet erachten, kann Trudexa auch alleine angewendet werden.

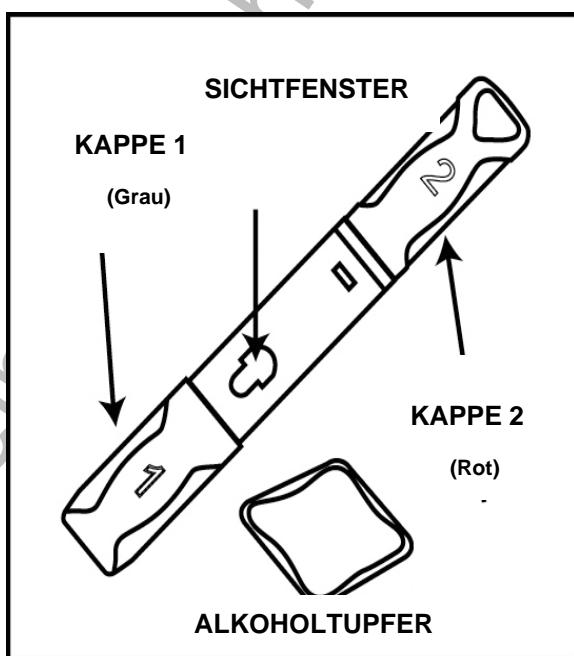
Falls Sie unter rheumatoider Arthritis leiden und kein Methotrexat begleitend zu Ihrer Therapie mit Trudexa erhalten, kann Ihr Arzt sich für eine wöchentliche Gabe von 40 mg Adalimumab entscheiden.

### **Selbstinjektion mit dem Trudexa PEN**

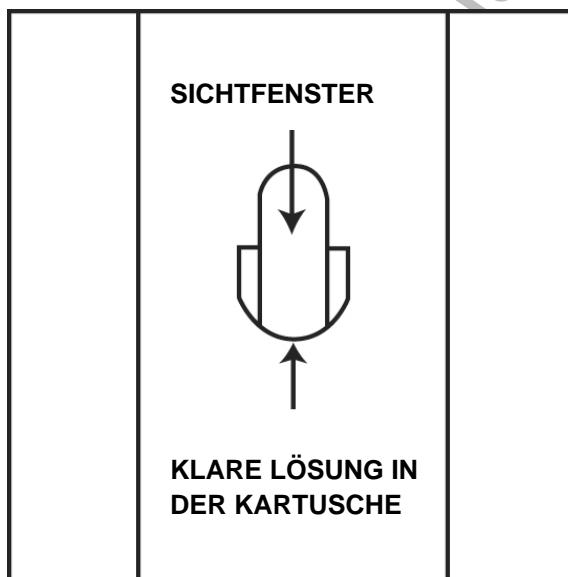
Die folgenden Anweisungen erläutern Ihnen, wie Sie sich eine Trudexa-Injektion unter Verwendung des Trudexa PENs selbst verabreichen. Bitte lesen Sie die Anweisungen sorgfältig durch und folgen Sie diesen Schritt für Schritt. Ihr(e) Arzt/Ärztin oder dessen/deren Mitarbeiter(in) werden Ihnen die Technik der Selbstinjektion erklären. Versuchen Sie nicht, ohne vorherige fachkundige Einweisung durch geschultes Personal, sich eine Injektion mit dem Trudexa PEN zu verabreichen. Die notwendigen Vorbereitungsmaßnahmen und die Verabreichung einer Injektion mit dem Trudexa PEN sollten Sie vor der Selbstinjektion verstanden haben. Nach einer sorgfältigen Einweisung können Sie sich die Injektion selbst verabreichen oder von einer anderen Person verabreichen lassen, z. B. einem Familienangehörigen oder Freund.

#### **Welche vorbereitenden Maßnahmen sind erforderlich, bevor ich mir eine subkutane Injektion mit dem Trudexa PEN verabreiche?**

1. Waschen Sie sich gründlich Ihre Hände.
2. Nehmen Sie eine Blisterpackung, die einen Trudexa PEN enthält, aus dem Kühlschrank.
3. Schütteln Sie den Trudexa PEN nicht und vermeiden Sie starke Stöße (wie z. B. fallen lassen).
4. Stellen Sie für die Injektion die folgenden Gegenstände auf einer sauberen Oberfläche bereit.
  - Einen Trudexa PEN
  - Einen Alkoholtupfer

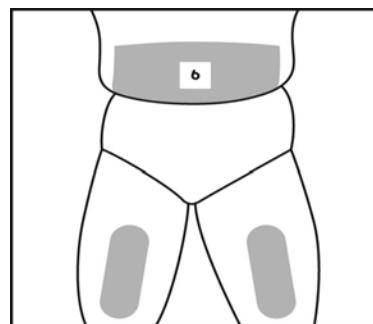


5. Überprüfen Sie das Verfallsdatum auf dem Etikett des Trudexa PENs (Verwendbar bis). Verwenden Sie das Arzneimittel nicht nach Ablauf des angegebenen Verfallsdatums (Monat und Jahr).
6. Halten Sie den Trudexa Pen so, dass die graue Schutzkappe mit der Nummer 1 ('Kappe 1') nach oben zeigt. Überprüfen Sie die Trudexa-Lösung durch die beidseitigen Sichtfenster des Trudexa PENs. Die Lösung muss klar und farblos sein. Wenn sie trüb oder verfärbt ist oder Flocken oder Partikel enthält, darf sie nicht verwendet werden. Verwenden Sie keinen Trudexa PEN, der eingefroren oder direktem Sonnenlicht ausgesetzt war.



**Welche Körperstellen sind für eine Injektion mit dem Trudexa PEN geeignet?**

1. Wählen Sie eine Stelle am Oberschenkel oder Bauch (ausgenommen ist der angrenzende Bereich um den Nabel) aus, wie auf der folgenden Illustration in grau dargestellt ist:



2. Wechseln Sie die Stelle der Injektion jedes Mal, um lokale schmerzhafte Stellen zu vermeiden. Jede neue Injektion sollte mindestens im Abstand von 3 cm von der letzten Injektionsstelle verabreicht werden.
3. Injizieren Sie nicht an Körperstellen, an denen die Haut gerötet oder verhärtet ist oder an denen sich ein Bluterguss befindet. Dies kann bereits auf eine Infektion hinweisen.

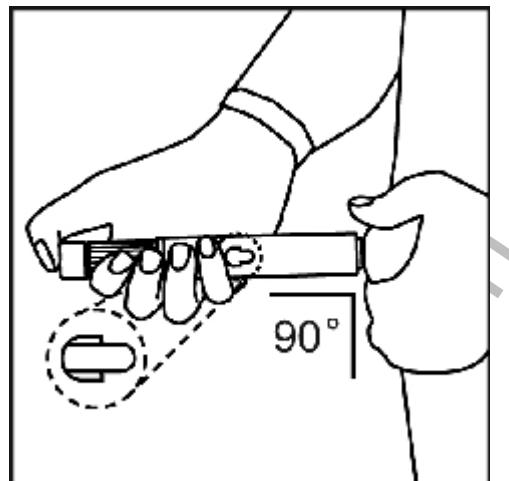
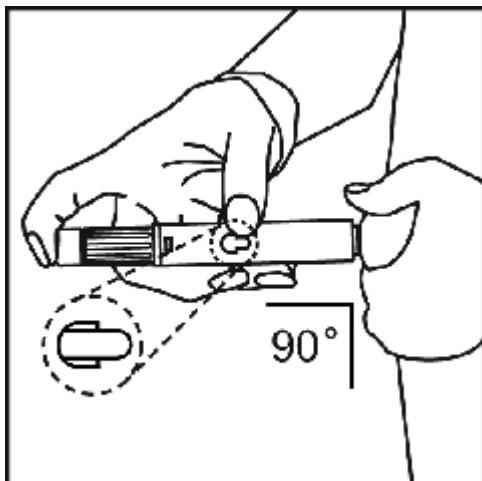
**Wie verabreiche ich mir die Injektion mit dem Trudexa PEN?**

1. Wischen Sie die Injektionsstelle durch kreisförmiges Wischen mit dem mitgelieferten Alkoholtupfer ab. Vermeiden Sie es, die desinfizierte Stelle vor der Injektion noch einmal zu berühren.
2. Nehmen Sie nun den Trudexa PEN so in die Hand, dass die graue Schutzkappe nach unten auf den Boden zeigt. Entfernen Sie mit der zweiten Hand die graue Schutzkappe mit der Aufschrift (1), indem Sie die Kappe in einem 180° Winkel nach unten abziehen. Überprüfen Sie, ob die kleine graue Nadelabdeckung ebenfalls vollständig entfernt wurde. Die weiße Nadelschutzhülse ist jetzt sichtbar. Versuchen Sie nicht, die Nadel im Inneren der weißen Schutzhülse zu berühren.  
**ACHTUNG:** **Die entfernte Schutzkappe** auf keinen Fall wieder auf den Pen aufsetzen, da Sie die Nadel im Inneren des Trudexa PEN beschädigen könnten.
3. Entfernen Sie nun die rote Schutzkappe mit der Nummer (2), indem Sie die Kappe in einem 180° Winkel nach oben abziehen. Das jetzt zugängliche rote Endstück des Pens ist der Aktivierungsknopf, der den Start der Injektion einleitet. Der Trudexa PEN ist nun aktiviert und für die Anwendung bereit.

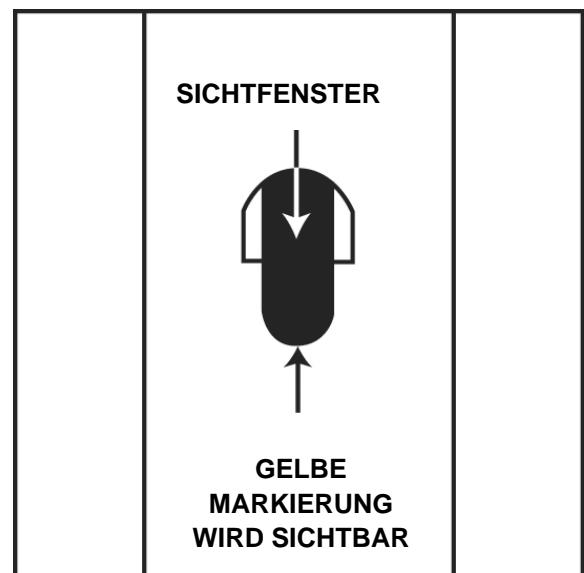
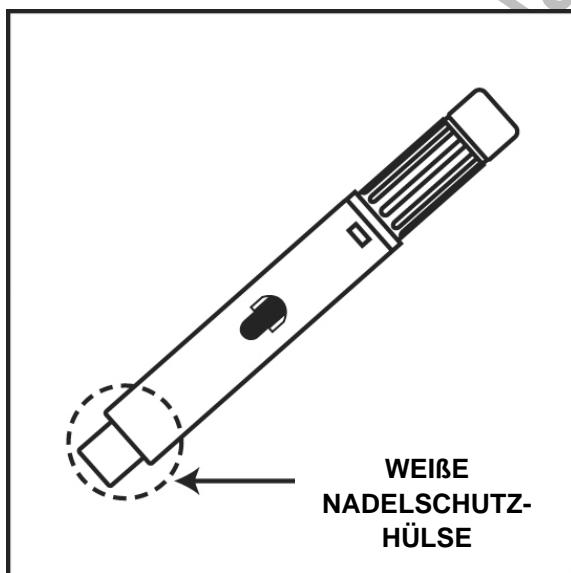
**ACHTUNG:** Drücken Sie auf keinen Fall den roten Aktivierungsknopf, bevor der Trudexa PEN nicht richtig positioniert ist und Sie für den Start der Injektion bereit sind. Durch einen verfrühten Knopfdruck würden Sie das Arzneimittel freisetzen und die Trudexa-Lösung ginge verloren. **Versehen Sie den Trudexa PEN vor der Injektion auf keinen Fall wieder mit der Schutzkappe**, da das Berühren des Aktivierungsknopfes durch die Schutzkappe ebenfalls zur Freisetzung des Arzneimittels führen kann.

### **Verabreichen der Injektion mit dem Trudexa PEN**

1. Greifen Sie behutsam ein Stück der gereinigten Hautfläche mit der freien Hand und halten Sie es fest (siehe unten).
2. Nehmen Sie den Pen so in die Hand, dass Sie den roten Aktivierungsknopf nicht berühren und der rote Aktivierungsknopf vom Körper wegzeigt. Setzen Sie das weiße Ende des Trudexa PEN im rechten Winkel (90 Grad) auf die Injektionsstelle, so dass Sie eines der Sichtfenster gut sehen können.
3. Üben Sie nun einen leichten Druck auf die Injektionsstelle mit dem Trudexa PEN aus (und halten Sie dabei den Trudexa PEN ganz ruhig auf einer Stelle).
4. Sobald Sie für die Injektion bereit sind, drücken Sie mit Ihrem Zeigefinger oder Daumen auf den roten Aktivierungsknopf (siehe unten). Sie werden einen 'Klick' hören, der Ihnen signalisiert, dass nun die Nadel freigesetzt wird. Wenn die Nadel in die Haut eindringt, werden Sie einen kleinen Stich fühlen.
5. Halten Sie während der Injektion den Trudexa PEN mit stetem Druck **für ca. 10 Sekunden an der selben Stelle, um eine vollständige Injektion zu gewährleisten**. Entfernen Sie den Trudexa PEN erst, wenn die Verabreichung der Injektion abgeschlossen ist.



6. Im Sichtfenster sehen Sie während der Injektion eine gelbe Markierung, die sich in Richtung des Körpers bewegt. Die Injektion ist vollständig verabreicht, wenn sich die gelbe Markierung nicht mehr bewegt und das Sichtfenster vollständig gelb gefärbt ist.
7. Nach Beendigung der Injektion ziehen Sie den Trudexa PEN in einem  $180^0$  Winkel von der Injektionsstelle ab. Die weiße Nadelhülse wird sich dabei über die Nadel schieben und über der Nadelspitze arretieren. Versuchen Sie nicht, die Nadel zu berühren. Die weiße Nadelhülse ist dazu da, Sie vor der Berührung der Nadel zu schützen.



8. Es kann eine leichte Blutung an der Injektionsstelle auftreten. In diesem Falle drücken Sie mit einem Wattebausch oder einem Stück Mull für 10 Sekunden auf die Injektionsstelle, um die Blutung zu stoppen. Reiben Sie dabei nicht über die Einstichstelle. Bei Bedarf können Sie ein Pflaster benutzen.

#### **Entsorgung der Reste**

- Verschließen Sie den vorgefüllten Trudexa PEN **NIE** wieder mit einer der abgezogenen Schutzkappen.
- Werfen Sie den benutzten (entleerten) Pen nach der Injektion von Trudexa sofort in einen speziellen Abfallbehälter, entsprechend den Anweisungen Ihres Arztes, Ihrer Krankenschwester oder Ihres Apothekers.
- Bewahren Sie diesen Behälter für Kinder unzugänglich auf.
- Werfen sie den benutzten PEN nie in den normalen Hausmüll.
- Der Trudexa PEN ist nur für eine einmalige Injektion ausgelegt und kann daher nicht wieder verwendet werden.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Trudexa injiziert haben als Sie sollten:**

Falls Sie Trudexa versehentlich häufiger injiziert haben als der Arzt Ihnen verordnet hat, sollten Sie Ihren Arzt darüber informieren. Nehmen Sie immer die Faltschachtel des Arzneimittels mit, auch wenn sie leer ist.

#### **Wenn Sie die Injektion von Trudexa vergessen haben:**

Wenn Sie einmal eine Injektion vergessen haben, sollten Sie die nächste Trudexa-Dosis injizieren, sobald Ihnen dies auffällt. Injizieren Sie Ihre darauffolgende Dosis an dem ursprünglich vorgesehenen Tag, wie Sie es getan hätten, wenn Sie die Injektion nicht vergessen hätten.

Sollten Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Produktes haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?**

Wie alle Arzneimittel kann Trudexa Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die meisten Nebenwirkungen sind leicht bis mäßiggradig ausgeprägt. Jedoch können einige auch schwerwiegend sein und eine Behandlung erfordern. Nebenwirkungen können mindestens bis 5 Monate nach der letzten Anwendung auftreten.

Benachrichtigen Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken:

- Starker Hautausschlag, Nesselsucht oder andere Anzeichen einer allergischen Reaktion
- Schwellung im Gesicht, an Händen oder Füßen
- Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken
- Kurzatmigkeit bei Belastung oder im Liegen oder Schwellung der Füße
- Zeichen und Symptome, die auf eine mögliche Erkrankung des blutbildenden Systems hinweisen, wie anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blässe.

Benachrichtigen Sie bitte so bald wie möglich Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken:

- Anzeichen einer Infektion wie Fieber, Unwohlsein, Wunden, Zahnprobleme, Brennen beim Wasserlassen
- Gefühl der Schwäche oder Müdigkeit
- Husten
- Kribbeln
- Taubheit
- Doppelzehen
- Schwäche in Armen oder Beinen.

Die oben beschriebenen Symptome können Anzeichen der nachfolgend aufgelisteten Nebenwirkungen sein, die mit Trudexa beobachtet wurden:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$  Patienten):

- Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Schmerz, Schwellung, Rötung oder Juckreiz).

Häufig ( $\geq 1/100$  und  $< 1/10$  Patienten):

- Infektionen der unteren Atemwege (wie Bronchitis, Lungenentzündung);
- Infektionen der oberen Atemwege (einschließlich Erkältung, Fließschnupfen, Infektion der Nasennebenhöhlen);
- Harnwegsinfektion, Fieberbläschen, Gürtelrose;
- Benommenheit, einschließlich Schwindel, Kopfschmerzen;
- Augenentzündung;
- Husten, Halsschmerzen;
- Übelkeit, Durchfall, Bauchschmerzen, Mundulzerationen;
- Erhöhung der Leberenzyme;
- Hautausschlag, Juckreiz, Haarausfall;
- Müdigkeit/Abgeschlagenheit;
- Fieber.

Gelegentlich ( $\geq 1/1000$  und  $< 1/100$  Patienten):

- Schwerwiegende Infektionen (wie Sepsis [Blutvergiftung]), Gelenkinfektion, Pilzinfektionen;
- Hautwarzen;
- Anämie, geringe Anzahl von weißen Blutzellen;
- allergische Reaktionen;
- erhöhte Blutfettwerte, Appetitstörungen;
- Angstgefühl, Depression, Gefühl der Schläfrigkeit und Schlafstörungen;
- Nervenerkrankungen (wie Multiple Sklerose und Entzündung des Augennervs), Geschmacksveränderungen, Sehstörungen;
- Ohrbeschwerden;
- Gefühl schnellen Herzklopfens, hoher Blutdruck;
- Asthma, Kurzatmigkeit;
- Bauchbeschwerden (wie Erbrechen, Verdauungsstörungen, Verstopfung), rektale Blutung;
- Hautveränderungen (wie Schuppenflechte, Ekzeme oder Infektionen), juckender Hautausschlag, verzögerte Wundheilung;
- Muskelschwäche;
- Störungen der Harnausscheidung (wie Blut im Harn, vermehrter Harndrang);
- gesteigerte Monatsblutung;
- Grippe-ähnliche Symptome, Schmerzen im Brustraum, Schwellung der Füße.

Selten ( $< 1/1000$ )

- Glaukom;
- Hautkrebs;
- Störungen der Schilddrüsenfunktion;
- Eiweiß im Urin.

Sonstige Nebenwirkungen, die bei Patienten unter Trudexa-Behandlung beobachtet wurden:

- Tuberkulose und andere opportunistische Infektionen (Infektionen, die bei einer verringerten Abwehrkraft gegenüber Erkrankungen auftreten);
- Lungenerkrankung.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn sich eine der Nebenwirkungen verschlimmert oder wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind.

## 5. WIE IST TRUDEXA AUFZUBEWAHREN?

Für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nicht mehr nach Ablauf des auf Etikett/Blister/Faltschachtel angegebenen Verfallsdatums verwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Den vorgefüllten Pen im Umkarton aufbewahren. Nicht einfrieren.

## **6. WEITERE INFORMATIONEN**

Trudexa 40 mg Injektionslösung im vorgefüllten Pen wird als sterile Lösung von 40 mg Adalimumab in 0,8 ml Lösung geliefert.

### **Was Trudexa enthält**

Der arzneilich wirksame Bestandteil ist: Adalimumab.

Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol, Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Dinatriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke.

### **Wie der vorgefüllte Pen von Trudexa aussieht und Inhalt der Packung**

Der Trudexa FertigPEN ist ein vorgefullter Injektor zum einmaligen Gebrauch, der eine Kartusche mit Trudexa enthält. Es gibt zwei Schutzkappen – eine ist grau und mit „1“ beschriftet und die andere ist rot und mit „2“ beschriftet. An jeder Seite des Pens befindet sich ein Sichtfenster, durch das Sie die Trudexa-Lösung im Inneren der Spritze sehen können.

Jede Packung enthält 1, 2, 4 oder 6 Trudexa PENS und entsprechend 1, 2, 4 oder 6 Alkoholtupfer. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Trudexa ist auch als Durchstechflasche oder als Fertigspritze erhältlich.

### **Pharmazeutischer Unternehmer:**

Abbott Laboratories Ltd.  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Vereinigtes Königreich

### **Hersteller:**

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

Falls weitere Informationen über dieses Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

**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  
Tel.: + 359 2 846 8429

### **Česká republika**

Abbott Laboratories s. r. o.  
Hadovka Office Park  
Evropská 2590/33d  
CZ-160 00 Praha 6  
Tel: + 420 267 292 111

### **Danmark**

Abbott Laboratories A/S  
Smakkedalen 6  
DK-2820 Gentofte  
Tlf: + 45 39 77-00-00

### **Deutschland**

Abbott GmbH & Co. KG  
Max-Planck-Ring 2  
D-65205 Wiesbaden  
Tel: + 49 (0) 6122 58-0

### **Eesti**

Abbott Laboratories Baltics  
Vienibas 87h  
LV-1004 Riga  
Läti  
Tel: + 371 7605580

### **Ελλάδα**

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ)A.B.E.E.  
Λεωφόρος Βουλιαγμένης 512  
GR 174 56 Αλιμος, 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

### **Magyarország**

Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.  
Teve u. 1/a-c.  
H-1139 Budapest  
Tel.: + 36 1 465 2100

### **Malta**

V.J.Salomone Pharma Limited  
79, Simpson Street,  
Marsa HMR 14,  
Malta  
Tel: + 356 22983201

### **Nederland**

Abbott BV  
Siriusdreef 51  
NL-2132 WT Hoofddorp  
Tel: + 31 (0) 23 5544400

### **Norge**

Abbott Norge AS  
PO Box 1, N-1330 Fornebu  
Martin Linges vei 25  
N-1367 Snarøya  
Tlf: + 47 81 55 99 20

### **Österreich**

Abbott Ges.m.b.H.  
Perfektastrasse 84A  
A-1230 Wien  
Tel: + 43 1 891-22

### **Polska**

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.  
ul. Domaniewska 41  
PL-02-672 Warszawa  
Tel.: + 48 22 606-10-50

### **Portugal**

Abbott Laboratórios, Lda.  
Estrada de Alfragide, nº 67  
Alfrapark, Edifício D,  
P-2610-008 Amadora  
Tel: + 351 (0) 21 472 7100

### **România**

Abbott Laboratories S.A.  
Bucharest Business Park  
Șos. București-Ploiești 1A  
Corp B, etaj 3, sector 1  
013681 București  
Tel: +40 21 529 30 00

**Ireland**

Abbott Laboratories, Ireland, Ltd  
4051 Kingswood Drive  
Citywest Business Campus  
IRL–Dublin 24  
Tel: + 353 (0) 1 469-1500

**Ísland**

Vistorhf.  
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  
Vienibas 87h  
LV-1004 Rīga  
Latvia  
Tel: + 371 7605580

**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/Espo  
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

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im {MM/JJJJ}