

I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Trudexa 40 mg oldatos injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

40 mg adalimumab 0,8 ml-es, egyadagos injekciós üvegben.

Az adalimumab egy rekombináns humán monoklonális antitest, melyet kínai hörcsög petefészek sejtekben állítanak elő.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Rheumatoid arthritis

Metotrexáttal együtt adagolva javallott:

- középsúlyos, illetve súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedő felnőtt betegek kezelésére, ha a betegséget befolyásoló reumaellenes szerek (disease-modifying antirheumatic drugs), beleértve a metotrexátot, nem hatásosak.
- súlyos, aktív és progresszív rheumatoid arthritisben szenvedő felnőttek kezelésére, akiket előzőleg még nem kezeltek metotrexáttal.

A Trudexa metotrexát-intolerancia esetén, vagy ha a folyamatos metotrexátkezelés nem megfelelő, monoterápiaként is alkalmazható.

A Trudexa csökkenti a röntgenfelvétellel kimutatott ízületi károsodás progressziójának mértékét és javítja a fizikai funkciókat, ha metotrexáttal kombinálva kerül alkalmazásra.

Arthritis psoriatica

Trudexa javasolt felnőttkori aktív és progresszív arthritis psoriatica kezelésére, ha a betegséget befolyásoló reumaellenes szerek (disease-modifying antirheumatic drugs) használata nem járt terápiás sikerrel.

Spondylitis ankylopoetica

A Trudexa felnőttkori súlyos, aktív spondylitis ankylopoetica kezelésére javallott, ha a beteg a hagyományos kezelésre nem megfelelő módon reagált.

Crohn-betegség

A Trudexa súlyos, aktív Crohn-betegség kezelésére javallott olyan betegeknél, akik nem reagáltak a kortikoszteroiddal és/vagy immunszuppresszív szerrel végzett teljes és adekvát kúrára, vagy akik nem

tolerálják ezeket a szereket, vagy akiknél e szerek alkalmazása orvosi szempontból ellenjavallt. Indukciós kezelésként a Trudexa-t kortikoszteroiddal együtt kell adni. A Trudexa adható monoterápiaként kortikoszteroid intolerancia esetén, vagy ha a kortikoszteroid-kezelés folytatólagosan nem alkalmazható (lásd 4.2 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Trudexa-val történő kezelést csak olyan szakorvos kezdhet el, illetve folytathat, aki jártas a rheumatoid arthritis, az arthritis psoriatica, a spondylitis ankylopoetica vagy a Crohn-betegség diagnosztikájában és kezelésében. A Trudexa-val kezelt betegek egy készenléti adatlapot kapnak.

A helyes injekciós technika elsajátítása után a betegek, ha az orvos úgy ítéli meg, akár önmaguknak is beadhatják a Trudexa-t, szükség szerinti orvosi ellenőrzés mellett.

A Trudexa-kezelés ideje alatt optimalizálni kell a más szerek (pl. kortikoszteroidok és/vagy immunmodulánsok) alkalmazásával végzett terápiát.

Felnőttek

Rheumatoid arthritis

A Trudexa javasolt dózisa rheumatoid arthritisben szenvedő felnőttek esetében 40 mg adalimumab, kéthetente egy alkalommal egy adagban subcutan injekció formájában. A metotrexát folytatása javasolt a Trudexa-val való kezelés ideje alatt.

Glükokortikoidok, szalicilátok, nem-szteroid gyulladáscsökkentők, illetve analgetikumok adása is folytatható a Trudexa-kezelés ideje alatt. A metotrexáton kívüli más, betegséget befolyásoló reumaellenes szerekkel való együttes szedést illetően lásd a 4.4 és az 5.1 pontokat.

Monoterápiában, olyan betegek esetében, akiknél hatáscsökkenés mutatkozik, jó eredmény érhető el a dózis hetenkénti 40 mg-ra való emelésével.

Arthritis psoriatica és spondylitis ankylopoetica

A Trudexa ajánlott adagja arthritis psoriaticában és spondylitis ankylopoetica eseteiben 40 mg adalimumab kéthetente egy alkalommal subcutan injekcióban.

A fenti összes javallat esetén a rendelkezésre álló adatok alapján a klinikai válasz általában 12 héten belül elérhető a kezeléssel. Olyan betegek esetében, akik ezen idő alatt nem reagálnak a kezelésre, a terápia folytatása alaposan megfontolandó.

Crohn-betegség

A Trudexa javasolt adagolása súlyos Crohn-betegségben szenvedő felnőttek indukciós kezelésére 80 mg a 0. héten, majd 40 mg a 2. héten. Ha hamarabb szükséges elérni a terápiás hatást, akkor a készítmény alkalmazható a 0. héten 160 mg (a dózis beadható 4 injekcióban egyetlen napon, vagy napi 2 injekcióban két egymást követő napon), a 2. héten 80 mg dózisban annak tudatában, hogy az indukciós kezelés során nagyobb a mellékhatások kockázata.

Az indukciós kezelést követően a javasolt adag 40 mg minden második héten, subcután injekcióban. Ha a betegnél abbahagyták a Trudexa alkalmazását, és kiújulnak a betegség okozta panaszok és tünetek, újakezdhető a Trudexa adása. Kevés a tapasztalat a kezelés újakezdésével, ha az előző dózis beadása után 8 hétnél hosszabb idő telt el.

A fenntartó kezelés során a kortikoszteroidokat a klinikai irányelvekkel összhangban fokozatosan csökkenteni lehet.

Tuberkulózis:

Vannak tuberkulózisról szóló beszámolók a Trudexa-val kezelt betegeknél. Megjegyzendő, hogy a beszámolók zömében a tuberkulózis extrapulmonális, azaz disszeminált volt.

A Trudexa-val való kezelés megkezdése előtt minden beteget meg kell vizsgálni aktív és inaktív (látens) tuberkulózis irányában. A vizsgálat során fel kell venni a beteg részletes kórtörténetét, különös tekintettel a tuberkulózisra vonatkozóan. Tisztázni kell, hogy a beteg kapcsolatban állt-e bármikor aktív tuberkulózisban szenvedő beteggel, illetve a múltban vagy jelenleg immunosuppresszív kezelés alatt áll-e. Minden beteg esetében a megfelelő szűrő vizsgálatok pl. tuberkulin bőrteszt és mellkasröntgen elvégzése szükséges (helyi irányelvek követendők). A szűrővizsgálatok elvégzésének tényét fel kell tüntetni a készenléti adatlapon.

A kezelést indikáló orvosnak számolnia kell az ál-negatív tuberculin bőrteszt lehetőségével is, különösen súlyos, illetve immundeficiens betegek esetében.

Ha a diagnózis aktív tuberkulózis, a Trudexa-kezelést nem szabad elkezdni (lásd 4.3 pont).

Latens tuberkulózis eseteiben, a Trudexa-kezelés megkezdése előtt megfelelő profilaktikus antituberkulotikus kezelést kell indítani a helyi javaslatok figyelembevételével. A Trudexa-kezeléstől várható haszon, illetve a kezelés kockázata ezen esetekben különösen mérlegelendők.

A betegeket külön figyelmeztetni kell arra, hogy ha a Trudexa-kezelés alatt vagy után a tuberkulózisra jellemző tüneteket (pl. tartós köhögés, fogyás, kisebb fokú láz) észlelnék magukon, azonnal forduljanak orvoshoz.

Egyéb opportunistá fertőzések:

A Trudexa-kezelés során súlyos, heves lefolyású opportunistá fertőzések – pl. *Pneumocystis carinii* pneumonia, disszeminált histoplasmosis, listeriosis, valamint aspergillosis – kialakulásáról számoltak be.

Ha a Trudexa-val kezelt betegen általános állapotromlást tükröző vagy fertőzésre utaló, huzamosan fennálló/atípusos panaszok/tünetek észlelhetők, akkor opportunistá fertőzés lehetőségét is számításba kell venni.

Hepatitis B reaktiválódása

TNF-antagonistákat (többek között Trudexa-t) kapó, hepatitis B idült vírus hordozó betegeknél a hepatitis B reaktiválódása fordult elő. Néhány esetben ez halálhoz vezetett. A HBV fertőzés által veszélyeztetett betegeknél a Trudexa-kezelés elkezdése előtt meg kell vizsgálni, hogy van-e korábbi HBV fertőzésre utaló bizonyíték. A Trudexa terápiára szoruló HBV hordozókat a kezelés ideje alatt, illetve a befejezését követő néhány hónapon keresztül gondosan meg kell figyelni, hogy jelentkeznek-e rajtuk aktív HBV fertőzésre utaló panaszok és tünetek. A HBV hordozóknak a HBV reaktiválódásának megelőzése céljából végzett TNF-antagonista és antiretrovirális szer kombinációjával végzett kezeléséről nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok. Azoknál a betegeknél, akiknél a HBV reaktiválódása alakul ki, abba kell hagyni a Trudexa adását, és hatékony antiretrovirális szer adását, valamint megfelelő szupportív kezelést kell kezdeni.

Neurológiai vonatkozások

A TNF-antagonisták, beleértve a Trudexa-t, néhány esetben összefüggésbe kerültek központi idegrendszeri demyelinizációs betegség klinikai szimptomáinak és/vagy radiológiai bizonyítékának új megjelenésével vagy súlyosbodásával. A gyógyszert felíró orvosnak különös gonddal kell eljárnia, olyan esetekben, amikor Trudexa-kezelés lehetősége felmerül régi vagy friss demyelinizációs központi idegrendszeri betegségben szenvedő betegeknél.

Allergiás reakciók

A klinikai vizsgálatok során subcutan alkalmazott Trudexa mellett nem tapasztaltak súlyos allergiás mellékhatásokat. Enyhe allergiás reakciók is csak ritka esetben fordultak elő a Trudexa-val végzett klinikai vizsgálatok során. A Trudexa posztmarketing alkalmazása során nagyon ritkán jelentettek súlyos allergiás reakciót, beleértve az anafilaxiát. Ha anafilaxiás vagy más súlyos allergiás reakció előfordulna, a Trudexa adását azonnal abba kell hagyni, és a megfelelő kezelést kell elkezdeni.

A fecskendő tűvédő kupakja természetes gumit (latex) tartalmaz. Ez súlyos allergiás reakciót válthat ki latexre érzékeny betegeknél.

Immunszuppresszió

Rheumatoid arthritisben szenvedő, Trudexa-val kezelt 64 beteg vizsgálata során nem tapasztaltak csökkent késői típusú hyperszenzitivitási reakciót, alacsonyabb immunglobulin szinteket, illetve nem észleltek változást az effektor-T és B sejtek, és NK-sejtek, monocyták/macrophagok és neutrophilek számában.

Malignus és lymphoproliferatív betegségek

A TNF-gátlókkal végzett, kontrollált klinikai vizsgálatok során a TNF-gátlót kapott betegek körében nagyobb számban észleltek malignomákat, beleértve a lymphomát, mint a kontroll-csoport betegeinél. Ez azonban ritkán fordult elő. A kockázat megítélését tovább nehezíti, hogy a lymphoma kialakulásának szempontjából alapvetően veszélyeztetettebbek azok a rheumatoid arthritisben szenvedő betegek, akiknek régóta fennálló, fokozott aktivitású, gyulladásos betegségük van. Jelenlegi ismereteink szerint a TNF-gátlókkal kezelt betegeknél a lymphoma vagy más malignus betegségek kialakulásának lehetséges rizikója nem zárható ki.

Ezidáig nem végeztek vizsgálatokat Trudexa-kezeléssel olyan betegeken, akiknek kórtörténetében malignitás szerepelt, vagy a kezelés alatt malignus folyamatok jelentkeztek. Ezért ezen betegek Trudexa-kezelésbe való bevonásának mérlegelésekor fokozott elővigyázatosság szükséges (lásd 4.8 pont).

Egy másik TNF-elleni szer, az infliximab hatásait közép-súlyos-súlyos idült obstruktív tüdőbetegségben (COPD) értékelték egy előzetes klinikai vizsgálattal. Az infliximabbal kezelt betegeken több rosszindulatú (javarészt tüdő-, fej-, vagy nyaki) daganatot észleltek, mint a kontroll-csoportban. A kórelőzmény alapján mindegyik beteg erős dohányos volt. Ennélfogva, COPD-ban szenvedő, valamint az erős dohányzás miatt rosszindulatú daganat kialakulása szempontjából fokozottan veszélyeztetett betegeken körültekintően kell alkalmazni a TNF-antagonistákat.

Hematológiai reakciók

TNF gátló szerek használata kapcsán ritkán pancytopeniáról számoltak be, beleértve az aplasticus anaemiát is. A Trudexa kapcsán ritkán számoltak be hematológiai mellékhatásokról, köztük klinikailag jelentős cytopeniáról (pl. thrombocytopenia, leukopenia). Minden betegnél javasolt az azonnali orvosi felügyelet, amennyiben Trudexa-kezelés alatt a vérképváltozásra utaló jelek és tünetek jelentkeznek (pl. állandósult láz, véraláfutások, vérzés, sápadtság). A Trudexa-kezelés megszakítását fontolóra kell venni, ha a betegnél igazolt, jelentős hematológiai eltérések vannak.

Védőoltások

Egy vizsgálat 226 rheumatoid arthritises, adalimumabbal vagy placebóval kezelt résztvevőjén hasonló antitest-választ figyeltek meg a *Pneumococcus* 23 szerotípusát tartalmazó standard oltóanyaggal, valamint a trivalens influenza vírus vakcinával szemben. Nincs adat arról, hogy Trudexa-val kezelt betegek élő kórokozót tartalmazó vakcinával végzett védőoltása esetén bekövetkezhessen-e a fertőzés másodlagos transzmissziója. A Trudexa-val kezelt betegeknél – élő kórokozót tartalmazó vakcinák

kivételével – adható egyidejűleg védőoltás.

Pangásos szívelégtelenség

Egy másik TNF- antagonistával végzett klinikai vizsgálat során a pangásos szívelégtelenség súlyosbodását illetve a pangásos szívelégtelenséggel összefüggésben levő halálesetek számának növekedését tapasztalták. A pangásos szívelégtelenség súlyosbodásáról szintén beszámoltak Trudexa-val kezelt betegeknél. A Trudexa-t csak fokozott óvatossággal szabad használni enyhe szívelégtelenségben (NYHA I/II) szenvedők kezelésére. A Trudexa kontraindikált a közép-súlyos-súlyos szívelégtelenség eseteiben (lásd 4.3 pont). A Trudexa-kezelést fel kell függeszteni minden olyan beteg esetében, akinél a pangásos szívelégtelenség rosszabbodása, illetve új tünet megjelenése tapasztalható.

Autoimmun folyamatok

A Trudexa-val való kezelés során auto-antitestek képződése előfordulhat. A Trudexa hosszútávú hatása az autoimmun betegségek kialakulására nem ismert. Ha a Trudexa alkalmazása után lupus-szerű szindrómára utaló tünetek jelentkeznek, továbbá kettős szálú DNS elleni antitestek jelennek meg, akkor nem szabad folytatni a Trudexa adását (lásd 4.8 pont).

TNF-antagonisták és anakinra együttdadása

Klinikai vizsgálatokban súlyos fertőzéseket tapasztaltak előnyösebb klinikai hatás nélkül anakinra és egy másik TNF-antagonista, az etanercept együttes adásakor, amennyiben a kombinált kezelés hatását az önmagában adagolt etanercept hatásával hasonlították össze. Az etanercept és anakinra kombinációs kezelésnél észlelt mellékhatások természete miatt hasonló toxicitás várható az anakinra és más TNF-antagonista kombinációnál is. Ezért az adalimumab és anakinra kombináció adása nem javasolt.

Sebészet

Sebészeti beavatkozások során Trudexa-val kezelt betegek körében biztonságossági tapasztalatok korlátozottan állnak rendelkezésre. Az adalimumab hosszú felezési idejét a tervezett műtéti beavatkozás során figyelembe kell venni. Trudexa-kezelés alatt műtéti beavatkozást igénylő beteget infekció tekintetében szorosan monitorizálni kell és megfelelő módon kell ellátni. Korlátozottak az ízületi plasztikai beavatkozások során Trudexa-val kezelt betegek körében a biztonságossági tapasztalatok.

Vékonybél-elzáródás

A Crohn-betegség miatt végzett kezelés hatástalansága műtéti kezelést igénylő, heges szűkület jelenlétére utalhat. A rendelkezésre álló adatok alapján a Trudexa nem idéz elő bélszűkületet, és nem is súlyosbítja a már kialakult stricturát.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A Trudexa-t vizsgálták monoterápiában, illetve metotrexát kombinációban szedő rheumatoid arthritises, valamint arthritis psoriaticában szenvedő betegek köreiben is. Ha a Trudexa-t kombinációban adták metotrexáttal az antitestképződés alacsonyabb volt (< 1%), mint monoterápiában. A Trudexa metotrexát nélküli alkalmazása fokozott antitestképződést, továbbá az adalimumab-clearance fokozódását és a hatékonyság csökkenését eredményezte (lásd 5.1 pont).

4.6 Terhesség és szoptatás

Az adalimumabbal kapcsolatban nincsenek terhességre vonatkozó klinikai adatok.

Majmokban végzett fejlődés toxicitási vizsgálat során anyai, illetve embriótoxicitásra vagy teratogenitásra utaló eltérést nem észleltek. Az adalimumab postnatalis toxicitást okozó, illetve termékenységet befolyásoló hatására vonatkozó preklinikai adatok nem állnak rendelkezésre (lásd 5.3 pont).

A TNF-alfa gátlást okozó hatása miatt, a terhesség alatt adott adalimumab befolyásolhatja az újszülött normális immunreakcióit. Az adalimumab alkalmazása nem javasolt terhességben. Fogamzásképes nőbetegek esetében fokozottan ajánlott a fogamzásgátlás a Trudexa-kezelés alatt, illetve az utolsó kezelést követő öt hónapban.

A szoptatás alatti kezelésről

Nem ismert, hogy az adalimumab kiválasztódik-e az anyatejbe illetve, hogy felszívódik-e a tápcsatornából.

Tekintettel arra, hogy a humán immunglobulinok kiválasztódnak az anyatejbe, az utolsó Trudexa-kezelést követően legalább öt hónapon keresztül szoptatni nem szabad.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Klinikai vizsgálatok

A Trudexa-t 5293 beteg bevonásával tanulmányozták kontrollált és nyílt vizsgálatokban, legfeljebb 60 hónapig. Ezekbe a vizsgálatokba rövidebb vagy hosszabb ideje rheumatoid arthritisben és arthritis psoriaticában, spondylitis ankylopoeticában, vagy Crohn-betegségben szenvedő betegeket választottak be. Az 1. táblázat adatai (az I - IX, CLASSIC I, GAIN és CHARM) kontrollált vizsgálatokon (leírásuk az 5.1 pontban) alapulnak, melyek során 3271 beteg részesült Trudexa-kezelésben és 1809 beteg kapott placebót, vagy aktív összehasonlítható gyógyszert az ellenőrzött periódusban.

Azon betegek aránya, akik az I - IX, CLASSIC I, GAIN és CHARM vizsgálatok kettős-vak, kontrollált részében nemkívánatos események miatt abbahagyták a kezelést, a Trudexa-val kezelt betegcsoportban 5,7%, míg a kontroll kezelt betegeknél 5,3% volt.

Nemkívánatos események, amelyek az I - IX, CLASSIC I, GAIN és CHARM vizsgálatokban klinikailag vagy laboratóriumiilag valószínűsíthetően oki összefüggésben vannak az adalimumab alkalmazásával, szervrendszer és gyakoriság szerint (nagyon gyakori $\geq 1/10$; gyakori $\geq 1/100$ - $< 1/10$; nem gyakori $\geq 1/1000$ - $< 1/100$ és ritka $< 1/1000$) csoportosítva szerepelnek az 1. táblázatban. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat
A klinikai vizsgálatok során tapasztalt nemkívánatos hatások

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	gyakori	alsó légúti fertőzések (beleértve pneumonia, bronchitis), vírusfertőzések (beleértve influenza, herpeszvírus-fertőzések), candidiasis, baktérium-fertőzések (beleértve húgyúti fertőzések), felső légúti fertőzés
	nem gyakori	szepszis, opportunist fertőzések (beleértve tuberkulózis, histoplasmosis), tályog, ízületi fertőzés, sebfertőzés, bőrfertőzés (beleértve cellulitis és impetigo), felületes gombafertőzések (beleértve bőr-, köröm-, és lábgombásodás)
	ritka	fasciitis necrotisans, vírusos menigitis, diverticulitis
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	nem gyakori	bőr papilloma
	ritka	lymphoma, parenchymás szervek daganatai (beleértve emlő-, petefészek-, heretumor), a bőr laphámrákja
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	gyakori	lymphopenia
	nem gyakori	neutropenia (beleértve agranulocytosis), leukopenia, thrombocytopenia, anémia, lymphadenopathia, leukocytosis,
	ritka	pancytopenia, idiopathiás thrombocytopeniás purpura
Immunrendszeri betegségek és tünetek	nem gyakori	szisztémás lupus erythematosus, angioödéma, gyógyszerérzékenység, szezonális allergia
	ritka	szérumbetegség
Endokrin betegségek és tünetek	ritka	pajzsmirigy-betegség (beleértve golyva)

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	nem gyakori ritka	hypokalaemia, hyperlipidaemia, étvágyzavarok (beleértve anorexia), hyperuricaemia, hypercalcaemia
Pszichiátriai kórképek	nem gyakori	hangulatzavarok, szorongás (beleértve idegesség és agitatio)
Idegrendszeri betegségek és tünetek	gyakori nem gyakori ritka	szédülés (beleértve vertigo), fejfájás, neurológiai érzészavarok (beleértve paraesthesia), syncope, migrén, tremor, alvászavarok sclerosis multiplex
Szembetegségek és szemészeti tünetek	gyakori nem gyakori ritka	a szem fertőzése, irritációja, vagy gyulladása látászavarok, a szem érzészavarai, panophthalmitis, iritis, glaukóma
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	nem gyakori ritka	tinnitus, fülpanaszok (beleértve fájdalom és duzzanat) halláscsökkenés
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	nem gyakori ritka	szívritmuszavarok, tachycardia, palpitatio szívmegállás, koszorúér-elégtelenség, angina pectoris, pericardialis folyadékgyülem
Érbetegségek és tünetek	nem gyakori ritka	hipertónia, bőrpír, haematoma érelzáródás, aortaszűkület, thrombophlebitis, aortaaneurysma
Légzőszervi, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	gyakori nem gyakori	köhögés, nasopharyngealis fájdalom asthma, nehézlégzés, diszfónia, orrdugulás

	ritka	tüdővízenyő, garatvízenyő, pleuralis folyadékgyülem, pleuritis
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	gyakori	hasmenés, hasi fájdalom, stomatitis és szájfekély, émelygés
	nem gyakori	végbélvérzés, gastritis, hányás, dyspepsia, haspuffadás, székrekedés
	ritka	bélszűkület, colitis, enteritis, oesophagitis
Máj és epebetegségek illetve tünetek	gyakori	májenzimek aktivitásának fokozódása
	ritka	májnecrosis, hepatitis
Bőr és a bőralatti szövetek betegségei és tünetei	gyakori	bőrkiütés, dermatitis és ekcéma, pruritus, hajhullás
	nem gyakori	csalánkiütés, psoriasis, ecchymosis és fokozott suffusio, purpura
	ritka	erythema multiforme, panniculitis
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei	gyakori	csont- és izomfájdalom
	ritka	rhabdomyolysis
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	nem gyakori	haematuria, vesekárosodás, húgyhólyag- és húgycsőpanaszok
	ritka	proteinuria, vesefájdalom
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	nem gyakori	a menstruációs ciklus és a méhvérzés rendellenességei

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	nagyon gyakori gyakori nem gyakori	helyi reakció a beadás helyén (beleértve fájdalom, duzzadás, bőrpír vagy viszketés) láz, fáradtság (beleértve gyengeség és rossz közérzet) mellkasi fájdalom, ödéma, influenzaszerű betegség
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei	nem gyakori	fokozott kreatin-foszfokináz-aktivitás a szérumban, megnyúlt aktivált parciális thromboplastin idő, autoantitestek megjelenése
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	nem gyakori	baleseti sérülés, sebgyógyulási zavar

Beadást követő helyi reakció

A 12 kontrollált vizsgálatban, a Trudexa-val kezelt betegek 16%-ánál alakult ki lokális reakció az injekció helyén (bőrpír és/vagy viszketés, véraláfutás, fájdalom vagy duzzadás), míg a placebo vagy aktív kontroll csoportban a betegek 10%-ánál. A helyi reakciók általában nem tették szükségessé a kezelés felfüggesztését.

Fertőzések

A tizenkét kontrollált vizsgálatban a fertőzések arányszáma a Trudexa-val kezelt csoportban beteg-évenként 1,49 volt, míg beteg-évenként 1,42 volt a placebo és az aktív kontroll kezelt beteg csoportjában. A fertőzések döntő többsége felső légúti infekció, bronchitis és húgyúti fertőzés volt. A Trudexa-kezelést a fertőzés megszűnését követően a betegek nagy részénél folytatni lehetett.

A súlyos fertőzések incidenciája 0,03 volt beteg-évenként a Trudexa-t kaptak csoportjában, míg 0,03 volt beteg-évenként a placebóval és az aktív kontroll kezelt betegek csoportjában.

A Trudexa-val végzett kontrollált és a nyílt vizsgálatokban súlyos fertőzésekről (beleértve halálos kimenetelű fertőzést, amely csak ritkán fordult elő) számoltak be többek között tuberkulózisról (miliaris és extrapulmonális előfordulással) és invazív opportunist fertőzésekről (pl. disszeminált histoplasmosis, *Pneumocystis carinii* pneumonia, aspergillosis és listeriosis). A tuberkulózisos megbetegedések többsége a Trudexa-kezelés első 8 hónapjában következett be, és korábbi betegség kiújulásaként manifesztálódhatott.

Rosszindulatú és lymphoproliferatív betegségek

A Trudexa hatásait közepes-erős aktivitású rheumatoid arthritisben, arthritis psoriaticában, spondylitis ankylopoeticában vagy Crohn-betegségben szenvedő betegeken értékelő 10, legalább 12 hét időtartamú vizsgálat (I - IX és CHARM) kontrollált szakaszaiban a következőképpen alakult a rosszindulatú daganatok gyakorisága (a lymphoma és a nem melanomás bőrrák kivételével): az 1000 beteg-évre számított gyakoriság (95%-os konfidencia intervallum) a 2887 Trudexa-val kezelt beteg esetében 5,7 (3,3, 10,1), míg az 1570 fős kontroll-csoportban 4,1 (1,5, 10,9) volt. (A kezelés medián

időtartama a Trudexa-csoportban 5,7 hónap, a kontroll-csoportban 5,5 hónap volt.) A nem melanomás bőrrák 1000 beteg-évre számított gyakorisága (95%-os konfidencia intervallum) – ugyanebben a sorrendben – 7,6 (4,7, 12,4), illetve 2,0 (0,5, 8,2) volt. Ezek közül a bőrrákok közül, a squamosus sejt carcinoma 1000 beteg-évre számított gyakorisága (95%-os konfidencia intervallum) a Trudexa-csoportban 2,4 (1,0, 5,7). A kontroll-csoportban ez a daganat nem fordult elő. A lymphomák 1000 beteg-évre vetített gyakorisága (95%-os konfidencia intervallum) a Trudexa-val kezelt betegek körében 1,0 (0,2, 3,8), a kontrollok esetében 1,0 (0,1, 7,3) volt.

Tíz vizsgálat (I - IX és a CHARM) kontrollos szakaszainak és a vizsgálatok folyamatban lévő nyílt kiterjesztéseinek összevont értékelésekor összesen 4843 beteg kb. 2,6 év medián időtartama – több mint 13 000 beteg-év kezelés – során a (lymphomát és a nem melanomás bőrrákot figyelmen kívül hagyva) rosszindulatú daganatok 1000 beteg-évre számított gyakorisága 13,6 volt. A nem melanomás bőrrák 1000 beteg-évre vetített, megfigyelt aránya kb. 9,0, míg a lymphomáké 1,2 volt.

A Trudexa forgalomba hozatala (2003. január) után, javarészt rheumatoid arthritises betegeken szerzett tapasztalatok alapján, a rosszindulatú daganatok bejelentett gyakorisága kb. 1,7/1000 beteg-év – a lymphomákat és a nem melanomás bőrrákot figyelmen kívül hagyva. Az utóbbiak 1000 beteg-évre számított gyakorisága (sorrendben) 0,2, illetve 0,4 (lásd a 4.4 pontban).

Autoantitestek

A betegektől vett vérsavó mintákban különböző időpontokban vizsgálták az autoantitesteket az I - V. rheumatoid arthritis vizsgálatokban. Ezekben a vizsgálatokban, a negatív kiindulási antinukleáris antitest titerrel rendelkező betegek közül a Trudexa-val kezelték 11,9%-ánál, míg a placebo és aktív kontroll kezelt betegek 8,1%-ánál fejlődött ki antinukleáris antitest titer pozitivitás a 24. hétre. Az összes rheumatoid arthritis és arthritis psoriatica vizsgálatban a 3441 Trudexa-val kezelt beteg közül 2-nél alakult ki újonnan fellépő lupus-szerű szindróma klinikai jelei. A beteg állapota javult, amint a kezelést abbahagyták. Egy beteg esetében sem alakult ki lupus-nephritis vagy központi idegrendszeri tünet.

Májenzim emelkedések

Rheumatoid arthritis klinikai vizsgálatok: A kontrollált rheumatoid arthritis klinikai vizsgálatokban (I - IV vizsgálatok) az ALT fokozódása hasonló volt az adalimumab-mal kezelt betegekben és a placebo-csoportban. A rheumatoid arthritis korai szakaszában lévő betegekben (a betegség időtartama kevesebb mint 3 év) (V. vizsgálat) az ALT fokozódása sokkal gyakoribb volt a kombinált kezelési ágon (Trudexa/metotrexát), mint a metotrexát vagy a Trudexa monoterápia ágakon.

Arthritis psoriatica klinikai vizsgálatok: Az ALT fokozódása gyakoribb volt az arthritis psoriaticában szenvedő betegekben (VI - VII vizsgálatok), mint a rheumatoid arthritis klinikai vizsgálatok betegeiben.

Az összes vizsgálatban (I - VII) a magasabb ALT-vel rendelkező betegek tünetmentesek voltak, a legtöbb esetben az emelkedés átmeneti volt és megszűnt a folyamatos kezelés során.

Crohn-betegségben végzett klinikai vizsgálatok: A kontrollos klinikai vizsgálatok során adalimumabbal vagy placebóval kezelt betegeken hasonló mértékű volt az ALT aktivitás fokozódása.

További mellékhatások a posztmarketing megfigyelésekben, vagy IV-es fázisú klinikai vizsgálatokban

További mellékhatások (2. táblázat), melyeket postmarketing megfigyelések során vagy IV-es fázisú klinikai vizsgálatokban tapasztaltak:

2. táblázat

Nemkívánatos hatások posztmarketing megfigyelésekben és IV-es fázisú klinikai vizsgálatokban

Szervrendszer	Mellékhatások
Máj-, epebetegségek	hepatitis B reaktivációja
Idegrendszeri betegségek	demyelinisációs betegségek (pl. neuritis optica)
Légzőszervi, mellkasi és mediastinalis betegségek	intersticiális tüdőbetegségek, beleértve pulmonalis fibrosis
A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei	cutan vasculitis
Immunrendszeri betegségek	anafilaxia

4.9 Túladagolás

A klinikai vizsgálatok során nem észleltek dózis-korlátozó toxicitásra utaló jeleket. A legmagasabb vizsgált dózis az intravénásan beadott 10 mg/kg-os dózis többszöröse volt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szelektív immunszuppresszív szerek, ATC kód: L04AA17

Hatásmechanizmus

Az adalimumab specifikusan kötődik a TNF-hez és semlegesíti a TNF biológiai hatását, megakadályozva a TNF interakcióját a p55 és p75 sejtfelszíni TNF receptorokkal.

Továbbá az adalimumab módosítja a biológiai válaszokat, melyeket a TNF indukál, illetve szabályoz, beleértve a leukocyták vándorlásáért felelős adhéziós molekulák szintjeinek változtatását (ELAM-1, VCAM-1 és ICAM-1, melyek IC_{50} értékei $1-2 \times 10^{-10}$ M).

Farmakodinámiás hatás

A rheumatoid arthritisben szenvedő betegek Trudexa-val való kezelését követően gyors csökkenés tapasztalható az akut fázis fehérjék (C reaktív protein-CRP), a süllyedés, illetve a citokinek (IL-6) szintjeiben összehasonlítva a kezelés előtti kiindulási értékekkel. A porc szövet pusztulását eredményező szöveti remodelingért felelős matrix metalloproteinázok (MMP-1 és MMP-3) szérumban szintjeiben is csökkenés tapasztalható a Trudexa alkalmazása után. A Trudexa-val kezelt betegeknél rendszerint a krónikus gyulladás hematológiai leleteiben is javulás tapasztalható.

A CRP-szint gyors ütemű csökkenését Crohn-betegségben szenvedő betegeknél is megfigyelték.

Klinikai vizsgálatok

Rheumatoid arthritis

A Trudexa-t több mint 3000 betegen vizsgálták az összes rheumatoid arthritises klinikai vizsgálatok során. Néhány beteg legfeljebb 60 hónapig tartó kezelést kapott. A Trudexa-kezelés biztonságosságát és hatásosságát rheumatoid arthritis indikációban öt randomizált, kettősvak, jól-kontrollált vizsgálaton mérték fel.

Az I. vizsgálatban 271 beteget értékelték. A résztvevők mind közép- és súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedő 18 éves és 18 évesnél idősebb betegek voltak, akiknél legalább egy betegséget befolyásoló reumaellenes gyógyszer nem járt eredménnyel és a metotrexát heti 12,5-25 mg-os (10 mg

metotrexát intolerancia esetén) dózisaival sem lehetett kielégítő hatást elérni, és azok a betegek, akik tartósan heti 10-25 mg dózisban kaptak metotrexátot. A vizsgálat során 20, 40 illetve 80 mg Trudexa-t vagy placebo-t kaptak minden második héten, 24 héten át.

A II. vizsgálatban 544 beteget értékelték. A betegek mind közép súlyos-súlyos rheumatoid arthritisben szenvedtek, 18 éves és 18 évesnél idősebb betegek, esetükben legalább egy betegséget befolyásoló reumaellenes gyógyszer alkalmazása nem járt eredménnyel. Hús illetve 40 mg Trudexa-t kaptak subcutan injekció formájában minden második héten, placeboval az alternáló heteken vagy minden héten 26 héten át; illetve placebo-t kaptak minden héten azonos időtartamban. Egyéb betegséget befolyásoló reumaellenes gyógyszert nem kaphattak.

A III. vizsgálatban 619 beteget értékelték. A betegek mind közép súlyos-súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedtek, 18 éves és 18 évesnél idősebb betegek, esetükben hetente 12,5 mg-tól 25 mg-ig (metotrexát intolerancia esetén 10 mg) terjedő dózisban szedett metotrexát elégtelennek bizonyult és azok a betegek, akik tartósan hetente 10 mg-tól 25 mg-ig terjedő dózisban szedték a metotrexátot. Ebben a vizsgálatban a betegeket három csoportra osztották. Az első csoportba tartozók placebo injekciót kaptak minden héten 52 héten át. A második csoport tagjai 20 mg Trudexa-t kaptak hetente 52 héten át. A harmadik csoport 40 mg Trudexa-t kapott minden második héten és placebo injekciót az alternáló heteken. Ezt követően a betegeket egy nyílt, kiterjesztett fázisba választották be, melynek során kéthetente 40 mg Trudexa-t kaptak, legfeljebb 60 hónapig.

A IV. vizsgálat elsősorban a kezelés biztonságosságát volt hivatott felmérni. Ebbe a vizsgálatba 636 közép súlyos-súlyos rheumatoid arthritisben szenvedő, 18 éves és 18 évesnél idősebb beteget vontak be. A vizsgálatban részt vevő betegek vagy soha nem szedtek betegséget befolyásoló reumaellenes szereket, vagy a korábban alkalmazott anti-rheumás kezelésüket folytatták, ha a kezelés legalább 28 napig változatlan volt. A kezelések metotrexát, leflunomid, hidroxiklorokin, szulfaszalazin és/vagy arany sók alkalmazását foglalták magukba. A betegeket 40 mg Trudexa vagy placebo adására randomizálták, a kezelést minden második héten 24 héten át kapták.

Az V. vizsgálatban 799 felnőtt, közép súlyos-súlyos, aktív korai (betegség kezdete < 9 hónap) rheumatoid arthritisben szenvedő, metotrexáttal még nem kezelt beteget vizsgáltak. A vizsgálat 104 hétig tartó időszaka alatt a kéthetente egyszer metotrexát kombinációban adott 40 mg Trudexa, 40 mg Trudexa monoterápia, illetve metotrexát monoterápia hatását vizsgálták arra vonatkozóan, hogy a betegség jelei, megjelenése, illetve rheumatoid arthritisben az ízületi károsodás előrehaladásának folyamata csökken-e.

Az I., II., és III. vizsgálatokban az elsődleges végpont, míg a IV. vizsgálatban a másodlagos végpont azon betegek százalékos aránya volt, akik a 24 illetve 26 hét leteltével egy ACR 20-as választ produkáltak. Az V. vizsgálatban az elsődleges végpont az ACR 50-es választ adó betegek százalékos aránya volt a vizsgálat 52. hetében. A III. és V. vizsgálatban másik elsődleges végpontot jelentett 52 hét után a betegség progressziójának lassulása (röntgenfelvételek alapján). A III. vizsgálatban elsődleges végpont volt még az életminőség megváltozása.

ACR válasz

Az ACR 20, 50 vagy 70-es választ produkáló Trudexa-kezelt betegek százalékos aránya állandó volt az I., II., és III. vizsgálatokban. Minden második héten adott 40 mg-os dózissal elért eredmények összefoglalása található a 3. táblázatban.

**3. táblázat: ACR válasz placebo-kontrollos vizsgálatokban
(Betegek százaléka)**

Válasz	I. vizsgálat ^{a**}		II. vizsgálat ^{a**}		III. vizsgálat ^{a**}	
	Placebo/ MTX ^c n=60	Trudexa ^b / MTX ^c n=63	Placebo n=110	Trudexa ^b n=113	Placebo/ MTX ^c n=200	Trudexa ^b / MTX ^c n=207
ACR 20						

6 hónap	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 hónap	NA	NA	NA	NA	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 hónap	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 hónap	NA	NA	NA	NA	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 hónap	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 hónap	NA	NA	NA	NA	4,5%	23,2%

^aI. vizsgálat 24. héten, II. vizsgálat 26. héten, III. vizsgálat 24. és 52. héten

^b40 mg Trudexa minden második héten alkalmazva

^cMTX = metotrexát

** p < 0,01, Trudexa kontra placebo

NA: nincs adat

Az I - IV. vizsgálatokban az ACR választ alkotó kritériumok (duzzadt és érzékeny ízületek száma, a beteg és az orvos értékelése a betegség aktivitásáról és a fájdalomról, rokkantsági index (HAQ), CRP (mg/dl) értéke) mindegyike egyénileg is javulást mutatott 24 illetve 26 hét elteltével a placebo csoporthoz képest. A III vizsgálatban ez a javuló tendencia 52 héten át tartott. Ezt követően az ACR válasz mértéke a nyílt, kiterjesztett fázisban is a betegek nagyobb részében a 104. hétig fennmaradt. A 207 beteg közül 60 hónapig 114 továbbra is kapott minden második héten 40 mg Trudexa-t. Közülük sorrendben 86, 72 és 41 betegnél volt ACR 20/50/70-es válasz a 60. hónapban.

A IV. vizsgálatban, a Trudexa-val és a standard terápiával kezelt betegek szignifikánsan jobb ACR 20-as választ értek el mint a placeboval és a terápiával kezelték (p < 0,001).

Az I - IV. vizsgálatban, a Trudexa-val kezelt betegek statisztikailag szignifikánsan jobb ACR 20-as és 50-es választ értek el a placebo csoporttal összehasonlítva, már egy vagy két héttel a vizsgálat kezdete után.

Az V. vizsgálatban, amelybe korábbi metotrexát kezelés nélkül korai rheumatoid arthritises betegeket vontak be, a kombinációs kezelés metotrexáttal gyorsabb és jelentősen nagyobb ACR választ adott, mint a metotrexát, vagy a Trudexa monoterápia az 52. héten és a hatás fennmaradt a 104. hétig (lásd 4. táblázat).

4. táblázat: ACR válasz az V. vizsgálatban (a betegek százaléka)

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

a = a p-érték a metotrexát monoterápia és a Trudexa/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján Mann-Whitney U teszt szerint

b = a p-érték a Trudexa monoterápia és a Trudexa/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján Mann-Whitney U teszt szerint

c = a p-érték a Trudexa monoterápia és a metotrexát monoterápia páros összehasonlítása alapján Mann-Whitney U teszt szerint

Az 52. héten a Trudexa/metotrexát kombinációval kezelt betegek 42,9%-a klinikai remisszióba került (DAS28 < 2,6) összehasonlítva a metotrexát monoterápiát kapó 20,6% és Trudexa monoterápiában

részesült 23,4% beteggel. A Trudexa/metotrexát kombinációs terápia klinikailag és statisztikailag jobb volt, mint a metotrexát ($p < 0,001$) és Trudexa monoterápia ($p < 0,001$), a betegek alacsony betegség szintet értek el amennyiben korai mérsékelt-súlyos rheumatoid arthritisük volt. A két monoterápiás karon kapott válasz hasonló volt ($p = 0,447$).

Radiológiai válasz

A III vizsgálatban, amelyben a Trudexa-val kezelt betegek rheumatoid arthritisé átlagosan 11 éve fennállt, az ízületek szerkezeti károsodását radiológiaiilag értékelték és a változást módosított teljes Sharp pontértékkel és összetevőivel az eróziós pontértékkel és az ízületi rés beszűkülésének pontértékével fejezték ki. Trudexa-val/metotrexáttal kezelt betegeknél szignifikánsan kisebb mértékű radiológiai progressziót mutattak ki, mint a 6 és 12 hónapig csak metotrexáttal kezelt betegeknél (lásd 5. táblázat). A nyílt, kiterjesztett fázis adatai jelzik, hogy a strukturális károsodás progressziójának csökkent mértéke 60 hónapig fenntartható a betegek egy részénél. Az eredetileg minden második héten 40 mg Trudexa-val kezelt 207 beteg közül 113-at értékelték radiológiaiilag az 5. évnél. Közülük 66 betegnél nem észlelték a strukturális károsodás progresszióját, melynek definíciója a Teljes Sharp pontértékben bekövetkezett 0 vagy még alacsonyabb változás volt.

5. táblázat: A III. vizsgálatban észlelt radiológiai változások átlaga 12 hónapot követően

	Placebo/ MTX ^a	TRUDEXA/MTX 40 mg kéthetente	Placebo/MTX- TRUDEXA/MTX (95%-os konfidencia intervallum)	P-érték
Teljes Sharp pontérték	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Eróziós pontérték	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
JSN ^d pontérték	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^ametotrexát

^b95%-os konfidencia intervallum a metotrexát és a Trudexa score változása közötti különbségre

^crank analízis alapján

^dÍzületi rés beszűkülése (JSP-Joint Space Narrowing)

Az V. vizsgálatban az ízületi károsodást radiológiaiilag is megerősítették és módosított teljes Sharp pontokban fejezték ki (lásd 6. tábl.).

6. táblázat: Radiográfiás átlagos változások az 52. héten az V. vizsgálatban

	MTX n=257 (95%-os konfidencia intervallum)	Trudexa n=274 (95%-os konfidencia intervallum)	Trudexa/MTX n=268 (95%- os konfidencia intervallum)	p-érték ^a	p-érték ^b	p-érték ^c
Teljes Sharp pont	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Eróziós pont	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 pont	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

a = a p-érték a metotrexát monoterápia és a Trudexa/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján Mann-Whitney U teszt szerint
b = a p-érték a Trudexa monoterápia és a Trudexa/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján Mann-Whitney U teszt szerint
c = a p-érték a Trudexa monoterápia és a metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján Mann-Whitney U teszt szerint

Ötvenkét, illetve 104 hétig tartó kezelés után a progresszió nélküli betegek százaléka (a módosított total Sharp pont alapértéke < 0,5-től való eltérés) jelentősen magasabb volt a Trudexa/metotrexát kombinációs kezelésben részesült betegeknél (63,8%, illetve 61,2%) összehasonlítva a metotrexát monoterápia eredményével (37,4% és 33,%, $p < 0,001$) és Trudexa monoterápiával (50,7%, $p < 0,002$ és 44,5%, $p < 0,001$).

Életminőség és fizikai aktivitás

Az Egészségfelmérő Kérdőív (Health Assessment Questionnaire-HAQ) rokkantsági indexének segítségével a négy eredeti vizsgálatban vizsgálták az egészség-függő életminőséget és fizikális működést, illetve a III. vizsgálatban ez egy előre megállapított elsődleges végpontja volt a vizsgálatnak az 52. héten. A Trudexa, adagolási módtól és dózistól függetlenül, a vizsgálatok mindegyikében a vizsgált hat hónap alatt statisztikailag szignifikáns javulást eredményezett a HAQ rokkantsági indexében a placeboval összehasonlítva és a III. vizsgálatban ugyanezt észlelték az 52. héten. A Rövid Egészségfelmérés (Short Form Health Survey (SF 36)) eredményei is alátámasztják a fentieket, hogy a Trudexa, függetlenül az adagolás módjától és dózisától mind a négy vizsgálatban javulást mutatott. A fizikális komponensre (PCS) adott értékek, illetve a másodhetente alkalmazott 40 mg-os dózis esetében a fájdalmat valamint a vitalitást mérő értékek is statisztikailag szignifikáns javulást mutattak a placebohoz képest. A krónikus betegségek terápiájának funkcionális felmérését szolgáló kérdőívben a fáradtságra adott értékek alapján statisztikailag jelentős javulás állapítható meg mindhárom vizsgálatban, amelyben ezt kiértékeltek (I., III., IV. vizsgálatok).

A III vizsgálatban a nyílt kezelés során a fizikai funkció 260 héten (60 hónap) keresztül fenntartható volt. Az életminőség javulását legfeljebb 156 hétig (36 hónap) mérték, és a javulás ezalatt az idő alatt fennmaradt.

Az V. vizsgálatban az 52. héten a HAQ rokkantsági indexben és az SF 36 fizikai összetevőiben mutatózó javulás nagyobb volt ($p < 0,001$) a Trudexa/metotrexát kombinációs kezelést kapott csoportban, mint a metotrexát és Trudexa monoterápiákban. Ezek a változások a 104. hétig fennálltak.

Arthritis psoriatica

A 40 mg Trudexa hatását kéthetenkénti egyszeri adagolással közép-súlyos–súlyos aktív arthritis psoriaticában szenvedő betegeken vizsgálták 2 placebo-kontrollált vizsgálatban, a VI. és VII. vizsgálatban. A VI. vizsgálat 24 hét időtartammal folyt, 313 felnőtt, nem-szteroid gyulladáscsökkentőre nem reagáló beteg vett részt benne, akiknek kb. 50%-a metotrexátot kapott. A 12 hétig tartó VII. vizsgálatban 100 olyan beteget kezeltek, akik nem megfelelő választ adtak a DMARD kezelésre.

A betegek kis száma miatt nincs meggyőző bizonyíték a Trudexa hatékonyságára spondylitis ankylopoetica-szerű psoriasisos arthropathiában (lásd 7. táblázat).

7. táblázat: ACR válasz placebo-kontrollált arthritis psoriaticában (betegek százaléka)

	VI. vizsgálat		VII. vizsgálat	
Válasz	Placebo (N=162)	Trudexa (N=151)	Placebo (N=49)	Trudexa (N=51)
ACR 20				
12. hét	14%	58%***	16%	39%*

24. hét	15%	57%***	N/A	N/A
ACR 50				
12. hét	4%	36%***	2%	25%***
24. hét	6%	39%***	N/A	N/A
ACR 70				
12. hét	1%	20%***	0%	14%*
24. hét	1%	23%***	N/A	N/A

***= p < 0,001 minden összehasonlításra Trudexa és placebo között

*= p < 0,05 minden összehasonlításra Trudexa és placebo között

N/A nincs adat

A VI. vizsgálatban az ACR válaszok hasonlóak voltak az alkalmazott metotrexát kombinációtól függetlenül (vele vagy nélküle).

A Trudexa-val kezelt betegek a fizikai funkcióban javulást értek el, amit a HAQ és az SF 36 vizsgálatok is igazoltak a kiindulási szinttől (base-line) a 24. hétig.

Spondylitis ankylopoetica

A 40 mg Trudexa hatását kéthetenkénti egyszeri adagolással 393 aktív spondylitis ankylopoeticában szenvedő olyan betegen vizsgálták két, randomizált, 24 hetes, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban (betegség aktivitásának átlagos pontértéke [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] 6,3% volt mindegyik csoportban), akik nem adtak megfelelő választ a szokásos kezelésre. 79 beteg (20,1%) kezelését megszakítás nélkül, a betegséget befolyásoló reumaellenes szerekkel folytatták, és 37 beteget (9,4%) glükokortikoiddal kezeltek. A vak szakaszt egy nyílt vizsgálati fázissal folytatták, amelynek során a betegek kéthetente subcutan 40 mg Trudexa-t kaptak, további 28 héten keresztül. Azok a betegek, akik nem érték el az ASAS 20-at (n = 215, 54,7%) a 12. vagy a 16. vagy a 20. hétre a nyílt, kéthetente 40 mg adalimumab subcutan kezelésből korai kizárásra kerültek, és ezután nem reagálóként dolgozták fel a kettős-vak statisztikai elemzés során.

Egy 315 betegen végzett nagyobb klinikai vizsgálatban (VIII) az eredmények a spondylitis ankylopoetica jeleinek és tüneteinek statisztikailag szignifikáns javulását mutatták a Trudexa-val kezelt betegek körében, a placebóval kezeltékhez képest. Szignifikáns hatást először a 2. héten észleltek, ami 24 héten keresztül fennmaradt (8. táblázat).

8. táblázat – Hatásosságot mutató válaszreakciók placebo-kontrollos AS vizsgálatban – VIII. vizsgálat

Jelek és tünetek csökkenése

Válasz	Placebo N=107	Trudexa N=208
ASAS ^a 20		
2. hét	16%	42%***
12. hét	21%	58%***
14. hét	19%	51%***
ASAS 50		
2. hét	3%	16%***
12. hét	10%	38%***
14. hét	%	35%***
ASAS 70		
2. hét	0%	7%**

12. hét	5%	23%***
14. hét	8%	24%***
BASDAI ^b 50		
2. hét	4%	20%***
12. hét	16%	45%***
14. hét	15%	42%***

***, **Statistikailag szignifikáns különbség ($p < 0,001$, $< 0,01$) a Trudexa- és a placebo-csoportok között a 2, 12 és 24. hétben is

^a ASsessment in Ankylosing Spondylitis (értékelés spondylitis ankylopoeticában) (ASAS értékeket [20, 50, 70] elérők aránya) ^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BAS Betegség Aktivitási Index)

Trudexa-val kezelt betegek szignifikánsan nagyobb mértékű javulást mutattak a 12. héten mind a SF36-ban, mind az Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL) (Spondylitis ankylopoetica Életminőség Kérdőív) alapján, ami 24 héten keresztül fennmaradt.

Hasonló trendeket (nem minden esetben statisztikailag szignifikáns) észleltek egy kisebb, 82 aktív spondylitis ankylopoeticában szenvedő beteg bevonásával végzett randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban (IX).

Crohn-betegség

A Trudexa biztonságosságát és hatékonyságát több mint 1400, közép-súlyos-súlyos aktivitású Crohn-betegségben (CDAI [Crohn's Disease Activity Index – Crohn-betegség aktivitási index] ≥ 220 - ≤ 450) szenvedő betegen értékelték randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálat. A beválasztott betegek közül 478 (32%) betegsége a javallatokban meghatározott populációnak (lásd 4.1 pont) megfelelően súlyos volt (CDAI pontszám > 300 és kortikoszteroidokat és/vagy immunszuppresszív szereket is kaptak egyidejűleg). Az aminoszalicilátok, kortikoszteroidok és/vagy immunmodulánsok alkalmazását változatlan dózisban engedélyezték; e szerek legalább egyikét a betegek 79%-a továbbra is kapta.

A klinikai remisszió indukcióját (meghatározás szerint CDAI < 150) két vizsgálat (a CLASSIC I és a GAIN) értékelt. A CLASSIC I vizsgálatban 299, TNF-antagonistával korábban még nem kezelt beteget soroltak véletlenszerűen a négy terápiás csoport valamelyikébe (placebo-kezelés a 0. és a 2. héten; 160 mg Trudexa a 0. és 80 mg a 2. héten; 80 mg Trudexa a 0. és 40 mg a 2. héten; 40 mg Trudexa a 0. és 20 mg a 2. héten). A GAIN-vizsgálatban 325 beteget, akinél hatástalanná vált az infliximab, vagy infliximab-intolerancia állt fenn, véletlenszerű besorolás alapján a 0. héten 160 mg, illetve a 2. héten 80 mg Trudexa-val vagy a 0. és a 2. héten adott placebóval kezeltek. A primer nem reagálókat kizárták a vizsgálatokból, ezért ezeket a betegeket a továbbiakban nem értékelték.

A klinikai remisszió fenntartását a CHARM-vizsgálat értékelt. Ennek során 854 beteget kezeltek nyílt vizsgálati elrendezésben, a 0. héten 80 mg, a 2. héten 40 mg dózissal. A 4. héten a résztvevőket véletlenszerűen sorolták be minden második héten 40 mg dózissal, hetente 40 mg dózissal vagy placebóval kezelt csoportba, összességében 56 hetes vizsgálati időtartammal. A kezelés 4. hetében a klinikailag reagáló (a CDAI ≥ 70 pontos csökkenése) betegek csoportját rétegezték, és eredményeiket a kezelésre a 4. hétig klinikailag nem reagáló betegektől különválasztva értékelték. A 8. hét után engedélyezték a kortikoszteroid fokozatos csökkentését.

A 9. táblázat a CLASSIC I és a GAIN-vizsgálat során kiváltott remisszió gyakoriságát és a kezelésre reagáló betegek részarányát összegezi.

**9. táblázat: Klinikai remisszió és reakció indukció
(a betegek százaléka)**

	CLASSIC I: Infliximab-naív betegek			GAIN: Infliximabbal már kezelt betegek	
	Placebo N=74	Trudexa 80/40 mg N=75	Trudexa 160/80 mg N=76	Placebo N=166	Trudexa 160/80 mg N=159
4. hét					
Klinikai remisszió	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klinikai válasz (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Az összes p-érték a Trudexa *versus* placebo kezelés során regisztrált részarányok páronkénti összehasonlításaira vonatkozik.

* p < 0,001

** p < 0,01

A 160/80 mg, illetve a 80/40 mg dózisú indukciós kezelések után a 8. héten hasonló remissziós rátát regisztráltak; a 160/80 mg dózisokkal kezelt csoportban gyakrabban észleltek mellékhatásokat.

A CHARM-vizsgálat 4. hetében a betegek 58%-án (499/854 betegen) mutatkozott klinikai hatás; a primer elemzést ezeknek a résztvevőknek az eredményein végezték el. A kezelésre a 4. héten klinikailag reagáló betegek 48%-át korábban már kezelték más TNF-antagonistával. A tartós remissziót elért, illetve a kezelésre reagáló betegek részarányát a 10. táblázat mutatja be. A klinikai remisszióban lévő betegek részaránya viszonylag állandó maradt, függetlenül a TNF -antagonista expozíciótól.

**10. táblázat: A klinikai remisszió és válasz fenntartása
(betegek százaléka)**

	Placebo	40 mg Trudexa minden második héten	40 mg Trudexa hetente
26. hét	N=170	N=172	N=157
Klinikai remisszió	17%	40%*	47%*
Klinikai válasz (CR-100)	27%	52%*	52%*
Szteroid-kezelés nélkül is ≥ 90 napja remisszióban lévő betegek ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
56. hét	N=170	N=172	N=157
Klinikai remisszió	12%	36%*	41%*
Klinikai válasz (CR-100)	17%	41%*	48%*
Szteroid-kezelés nélkül is ≥ 90 napja remisszióban lévő betegek ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* p < 0,001 Trudexa-val *versus* placebóval kezelt csoportokban regisztrált részarányok páronkénti összehasonlítása

** p < 0,02 Trudexa-val *versus* placebóval kezelt csoportokban regisztrált részarányok páronkénti összehasonlítása

^a A vizsgálat kezdetekor kortikoszteroidokkal kezelt betegek közül.

A kezelésre a 4. hétig nem reagáló betegek közül a fenntartó Trudexa-kezelésben részesülők 43%-án, míg a placebo-kezelésben részesülők 30%-án jelentkezett terápiás hatás a 12. hétig. Ezek az eredmények amellet szólnak, hogy egyes, a kezelésre a 4. hétig nem reagáló betegek fenntartó

kezelését előnyös lehet a 12. hétig folytatni. A kezelést a 12. héten túl is folytatva már nem nőtt számottevően a kezelésre reagálók részaránya (lásd 4.2 pont).

Életminőség

A CLASSIC I és a GAIN-vizsgálatokban statisztikailag szignifikáns javulást értek el a betegség-specifikus Gyulladásos bélbetegség kérdőív (IBDQ – Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) összpontszámában a kezelés 4. hetében azoknál a betegeknél, akiket a véletlenszerűen a Trudexa 80/40 mg, illetve Trudexa 160/80 mg csoportokba soroltak be, a placebo-csoportba sorolt betegekével összehasonlítva, és ezt észlelték a CHARM-vizsgálat során is a 26. és az 56. héten az adalimumabbal, illetve placebóval kezelt betegcsoportokban.

Immunogenitás

Adalimumab-ellenes antitestek képződése az adalimumab clearance-ének növekedésével és a hatékonyságának csökkenésével jár. Az adalimumab-ellenes antitestek jelenléte és a mellékhatások között nincs nyilvánvaló összefüggés.

Az I., II., és III. vizsgálatokban a betegeknél a 6. – 12. hónapok közötti időszakban különböző időpontokban vizsgálták az adalimumab-ellenes antitesteket. A pivotál vizsgálatokban, 1053-ból 58 betegben (5,5%) találtak adalimumab-ellenes antitesteket a Trudexa-val kezelt csoportban, míg ez az arány 2/370 (0,5%) volt a placebo-csoportban. Az egyidejűleg metotrexátot nem kapó betegeknél az incidencia 12,4% volt, az adalimumabot a metotrexát mellé kiegészítésként kapóknál észlelt 0,6%-os incidenciához képest.

Az arthritis psoriaticában szenvedő betegek esetében 376 közül 38 adalimumabbal kezelt betegben (10%) mutattak ki adalimumab-ellenes antitesteket. Metotrexátot egyidejűleg nem kapó betegeknél az incidencia 13,5% volt (24/178 beteg), az adalimumabot a metotrexát mellé kiegészítésként kapóknál észlelt 7%-kal (14/198) szemben.

A 269 adalimumabbal kezelt, Crohn-betegségben szenvedő beteg közül 7 (2,6%) szérumban mutattak ki adalimumab-elleni antitesteket.

Az immunogenitási vizsgálatok termék-specifikusak, így az antitest-ráták összehasonlítása más termékekével nem helyes.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

40 mg adalimumab egyszeri subcutan beadását követően a gyógyszer felszívódása és eloszlása lassú volt, a szérumban a csúcskoncentrációt csak a beadást követő 5. napon érte el. A szer átlagos abszolút biohasznosulása, 40 mg adalimumab subcutan beadását követően, három vizsgálat eredményei alapján 64% volt. 0,25 mg/kg-tól 10 mg/kg-ig terjedő dózis egyszeri intravénás beadását követően a szérumban koncentráció a dózissal részarányos volt. 0,5 mg/kg-os dózis (~40 mg) beadását követően, a clearance 11 és 15 ml/óra között, az eloszlási térfogat (V_{ss}) 5-6 liter között változott, míg az átlagos fél életidő megközelítőleg két hét volt. Az adalimumab synovialis folyadékban mérhető koncentrációja néhány rheumatoid arthritisben szenvedő beteg vizsgálata alapján, a szérumban-koncentráció 31-96%-a volt.

Rheumatoid arthritis (RA) betegeknél minden második héten subcutan beadott 40 mg Trudexa után az átlagos steady-state koncentráció megközelítőleg 5 µg/ml volt metotrexát nélkül adva, míg metotrexáttal együtt alkalmazva ez az érték 8-9 µg/ml volt. Az adalimumab steady-state szérumban-koncentrációja csaknem részarányosan nőtt a dózis, kéthetenként illetve hetenként adott, 20, 40 illetve 80 mg-ra való emelésével.

Crohn-betegségben szenvedő betegeknél a Trudexa 80 mg-os telítő adagja a 0. héten, majd 40 mg a 2. héten kb. 5,5 µg/ml-es minimális adalimumab szérumszintet eredményez az indukció időszakában. A 0. héten 160 mg-os telítő dózist, majd az 1. héten 80 mg Trudexa-t adva az adalimumab minimális

szérumszintje kb. 12 µg/ml-et ér el az indukció időszakában. Megközelítőleg 7 µg/ml egyensúlyi minimális szérumszintet mértek olyan Crohn-betegségben szenvedő betegeknél, akik minden második héten 40 mg Trudexa-t kaptak fenntartó adagként.

Ezerháromszáz RA beteg bevonásával végzett populációs farmakokinetikai vizsgálatokból származó adatok alapján derült ki, hogy a testsúly növekedésével nő az adalimumab clearance. A testsúlykülönbség korrekciója után úgy látszik, a nemnek és az életkornak minimális hatása van az adalimumab clearance-ére. A szérumban mérhető szabad-adalimumab koncentráció (az adalimumabnak az anti-adalimumab antitestekhez (AAA) nem kötött frakciója) alacsonyabbnak bizonyult olyan betegek esetében, akiknél mérhető az AAA-k szintje. A Trudexa-t nem vizsgálták gyermekeken, máj, illetve vesekárosodásban szenvedő betegeken.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Egyszeri dózisu toxicitási, ismételt dózisu toxicitási és genotoxicitási nem klinikai vizsgálatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre.

Majmokon folytattak vizsgálatot a gyógyszernek az embrionális-magzati fejlődésre, illetve a perinatalis fejlődésre gyakorolt hatásának felmérésére, aminek során 0,30 mg/kg illetve 100 mg/kg dózisu adalimumabot adtak majmoknak (csoportonként 9-17 majom volt), a magzati károsodás minden jele nélkül. Carcinogenitási vizsgálatok, illetve fertilitás és postnatalis toxicitási vizsgálatok nem történtek a megfelelő kísérleti modell hiánya miatt, tekintettel arra, hogy az adalimumabnak korlátozott a keresztreaktivitása rágszáló TNF-vel, illetve a rágszálókból neutralizáló antitestek képződnek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mannit,
citromsav-monohidrát,
trinátrium-citrát,
nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát,
dinátrium-hidrogén-foszfát-dihidrát,
nátrium-klorid,
poliszorbát 80,
nátrium-hidroxid,
injekcióhoz való víz.

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

18 hónap

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).

A gyógyszert a külső csomagolásban kell tartani. Nem fagyasztható.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A Trudexa 40 mg oldatos injekció egyszer használatos injekciós üvegben (I. típusú üveg) van, amely gumidugóval, rollnizott alumínium kupakkal és lepattintható védőlappal van lezárva.

Csomagolási egység:

1 injekciós üveg (0,8 ml steril oldat), 1 üres steril injekciós fecskendő védő tasakban és 2 alkoholos törölkendő, bliszterfóliában.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Nagy-Britannia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA (I)

EU/1/03/257/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

2003. szeptember 1.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

{ÉÉÉÉ/HH}

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Trudexa 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

40 mg adalimumab 0,8 ml-es, egyadagos, előretöltött fecskendőben.

Az adalimumab egy rekombináns humán monoklonális antitest, melyet kínai hörcsög petefészek sejtekben állítanak elő.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Rheumatoid arthritis

Metotrexáttal együtt adagolva javallott:

- közepsúlyos, illetve súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedő felnőtt betegek kezelésére, ha a betegséget befolyásoló reumaellenes szerek (disease-modifying antirheumatic drugs), beleértve a metotrexátot, nem hatásosak.
- súlyos, aktív és progresszív rheumatoid arthritis betegségben szenvedő felnőttek kezelésére, akiket előzőleg még nem kezeltek metotrexáttal.

A Trudexa metotrexát-intolerancia esetén, vagy ha a folyamatos metotrexát-kezelés nem megfelelő, monoterápiaként is alkalmazható.

A Trudexa csökkenti a röntgen felvétellel kimutatott ízületi károsodás progressziójának mértékét és javítja a fizikai funkciókat, ha metotrexáttal kombinálva kerül alkalmazásra.

Arthritis psoriatica

Trudexa javasolt felnőttkori aktív és progresszív arthritis psoriatica kezelésére, ha a betegséget befolyásoló reumaellenes szerek (disease-modifying antirheumatic drugs) használata nem járt terápiás sikerrel.

Spondylitis ankylopoetica

Trudexa felnőttkori súlyos aktív spondylitis ankylopoetica kezelésére javallott, ha a beteg hagyományos kezelésre nem megfelelő módon reagál.

Crohn-betegség

A Trudexa súlyos, aktív Crohn-betegség kezelésére javallott olyan betegeknél, akik nem reagáltak a kortikoszteroidokkal és/vagy immunszuppresszív szerrel végzett teljes és adekvát kúrára, vagy akik nem tolerálják ezeket a szereket vagy akiknél e szerek alkalmazása orvosi szempontból ellenjavallt. Indukciós kezelésként a Trudexa-t kortikoszteroiddal együtt kell adni. A Trudexa adható

monoterápiaként kortikoszteroid intolerancia esetén, vagy ha a kortikoszteroid-kezelés folytatólagosan nem alkalmazható (lásd 4.2 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Trudexa-val történő kezelést csak olyan szakorvos kezdhet el, illetve folytathat, aki jártas a rheumatoid arthritis, az arthritis psoriatica, a spondylitis ankylopoetica, és a Crohn-betegség diagnosztikájában és kezelésében. A Trudexa-val kezelt betegek egy készenléti adatlapot kapnak.

A helyes injekciós technika elsajátítása után a betegek, ha az orvos úgy ítéli meg, akár önmaguknak is beadhatják a Trudexa-t, szükség szerinti orvosi ellenőrzés mellett.

A Trudexa-kezelés ideje alatt optimalizálni kell a más szerek (pl. kortikoszteroidok és/vagy immunmodulánsok) alkalmazásával végzett terápiát.

Felnőttek

Rheumatoid arthritis

A Trudexa javasolt dózisa rheumatoid arthritisben szenvedő felnőttek esetében 40 mg adalimumab, kéthetente egy alkalommal egy adagban subcutan injekció formájában. A metotrexát folytatása javasolt a Trudexa-val való kezelés ideje alatt.

Glükokortikoidok, szalicilátok, nem-szteroid gyulladáscsökkentők, illetve analgetikumok adása is folytatható a Trudexa-kezelés ideje alatt. A metotrexáton kívüli más, betegséget befolyásoló reumaellenes szerekkel való együttes szedést illetően lásd a 4.4 és az 5.1 pontokat.

Monoterápiában, olyan betegek esetében, akiknél hatáscsökkenés mutatkozik, jó eredmény érhető el a dózis hetenkénti 40 mg-ra való emelésével.

Arthritis psoriatica és spondylitis ankylopoetica

A Trudexa ajánlott adagja arthritis psoriaticában és spondylitis ankylopoetica eseteiben 40 mg adalimumab kéthetente egy alkalommal subcutan injekcióban.

A fenti összes javallat esetén a rendelkezésre álló adatok alapján a klinikai válasz általában 12 héten belül elérhető a kezeléssel. Olyan betegek esetében, akik ezen idő alatt nem reagálnak a kezelésre, a terápia folytatása alaposan megfontolandó.

Crohn-betegség

A Trudexa javasolt adagolása súlyos Crohn-betegségben szenvedő felnőttek indukciós kezelésére 80 mg a 0. héten, majd 40 mg a 2. héten. Ha hamarabb szükséges elérni a terápiás hatást, akkor a készítmény alkalmazható a 0. héten 160 mg (a dózis beadható 4 injekcióban egyetlen napon, vagy napi 2 injekcióban két egymást követő napon), a 2. héten 80 mg dózisban annak tudatában, hogy az indukciós kezelés során nagyobb a mellékhatások kockázata.

Az indukciós kezelést követően a javasolt adag 40 mg minden második héten, subcután injekcióban. Ha a betegnél abbahagyták a Trudexa alkalmazását, és kiújulnak a betegség okozta panaszok és tünetek, újramezhető a Trudexa adása. Kevés a tapasztalat a kezelés újramezdésével, ha az előző dózis beadása után 8 hétnél hosszabb idő telt el.

A fenntartó kezelés során a kortikoszteroidokat a klinikai irányelvekkel összhangban fokozatosan csökkenteni lehet.

Azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés 4. hetéig nem jelentkezik terápiás hatás, előnyös lehet a fenntartó kezelést folytatása a 12. hétig. A kezelésre ennyi idő alatt sem reagáló betegek esetében körültekintően át kell gondolni a terápia folytatását.

Idős betegek

Az adagolás megváltoztatása nem szükséges.

Gyermekek és serdülők

Gyermekek esetében nincs tapasztalat.

Csökkent vese- illetve májműködés

Ezen betegpopulációkban nem állnak rendelkezésre adatok, így dózisa javaslat nem tehető.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Aktív tuberkulózis vagy más súlyos fertőzés, mint szepszis vagy opportunist fertőzések (lásd 4.4 pont).

Középsúlyos, súlyos szívelégtelenség (NYHA III/IV) (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Fertőzések

A Trudexa-val való kezelés előtt, alatt és után a betegek szoros megfigyelése szükséges a fertőzések, beleértve a tuberkulózis észlelését. Tekintettel arra, hogy az adalimumab teljes eliminációja akár öt hónapot vehet igénybe, a megfigyelés ezen idő alatt is szükséges.

Trudexa-val való kezelés nem kezdhető aktív fertőzésben szenvedő betegek esetében, beleértve a krónikus és lokális fertőzéseket is, amíg a fertőzés nem gyógyul meg.

Szoros megfigyelés alatt kell tartani azokat a betegeket, akiknél a Trudexa-val való kezelés során alakul ki új fertőzés. A Trudexa-val való kezelést abba kell hagyni, olyan esetekben, amikor súlyos fertőzés alakul ki mindaddig, míg a fertőzés meg nem gyógyul. Az orvos különös gonddal döntsön a Trudexa adása mellett olyan betegek esetében, akiknek az anamnézisében visszatérő, gyakori fertőzések illetve fertőzésekre való hajlamosító tényező szerepel, az immunosuppresszív szerek egyidejű alkalmazását is beleértve.

Súlyos fertőzéseket, sepsist, tuberkulózist és más oportunist fertőzéseket, haláleseteket is leírtak Trudexa-val való kezelés során.

Súlyos fertőzések:

A klinikai vizsgálatok Trudexa-t kapó betegeknél a súlyos fertőzések fokozott kockázatát igazolták. Ezt a megállapítást a forgalomba hozatalt követő jelentések is alátámasztják. Különösen nagy jelentőségűek az olyan fertőzések, mint a pneumonia, a pyelonephritis, a szeptikus arthritis, valamint a septicæmia.

Tuberkulózis:

Vannak tuberkulózisról szóló beszámolók a Trudexa-val kezelt betegeknél. Megjegyzendő, hogy a beszámolók zömében a tuberkulózis extrapulmonális, azaz disszeminált volt.

A Trudexa-val való kezelés megkezdése előtt minden beteget meg kell vizsgálni aktív és inaktív (látens) tuberkulózis irányában. A vizsgálat során fel kell venni a beteg részletes kórtörténetét, különös tekintettel a tuberkulózisra vonatkozóan. Tisztázni kell, hogy a beteg kapcsolatban állt-e bármikor aktív tuberkulózisban szenvedő beteggel, illetve a múltban vagy jelenleg immunszuppresszív kezelés alatt áll-e. Minden beteg esetében a megfelelő szűrő vizsgálatok pl. tuberkulin bőrteszt és mellkasröntgen elvégzése szükséges (helyi irányelvek követendők). A szűrővizsgálatok elvégzésének tényét fel kell tüntetni a készenléti adatlapon.

A kezelést indikáló orvosnak számolnia kell az ál-negatív tuberculin bőrteszt lehetőségével is, különösen súlyos, illetve immundeficiens betegek esetében.

Ha a diagnózis aktív tuberkulózis, a Trudexa-kezelést nem szabad elkezdni (lásd 4.3 pont).

Latens tuberkulózis eseteiben, a Trudexa-kezelés megkezdése előtt megfelelő profilaktikus antituberkulotikus kezelést kell indítani a helyi javaslatok figyelembevételével. A Trudexa-kezeléstől várható haszon, illetve a kezelés kockázata ezen esetekben különösen mérlegelendők.

A betegeket külön figyelmeztetni kell arra, hogy ha a Trudexa-kezelés alatt vagy után a tuberkulózisra jellemző tüneteket (pl. tartós köhögés, fogyás, kisebb fokú láz) észlelnék magukon, azonnal forduljanak orvoshoz.

Egyéb opportunistá fertőzések:

A Trudexa-kezelés során súlyos, heves lefolyású opportunistá fertőzések – pl. *Pneumocystis carinii* pneumonia, disszeminált histoplasmosis, listeriosis, valamint aspergillosis – kialakulásáról számoltak be.

Ha a Trudexa-val kezelt betegen általános állapotromlást tükröző vagy fertőzésre utaló, huzamosan fennálló/atípusos panaszok/tünetek észlelhetők, akkor opportunistá fertőzés lehetőségét is számításba kell venni.

Hepatitis B reaktiválódása

TNF-antagonistákat (többek között Trudexa-t) kapó, hepatitis B idült vírushordozó betegeknél a hepatitis B reaktiválódása fordult elő. Néhány esetben ez halálhoz vezetett. A HBV fertőzés által veszélyeztetett betegeknél a Trudexa-kezelés elkezdése előtt meg kell vizsgálni, hogy van-e korábbi HBV fertőzésre utaló bizonyíték. A Trudexa terápiára szoruló HBV hordozókat a kezelés ideje alatt, illetve a befejezését követő néhány hónapon keresztül gondosan meg kell figyelni, hogy jelentkeznek-e rajtuk aktív HBV fertőzésre utaló panaszok és tünetek. A HBV hordozóknak a HBV reaktiválódásának megelőzése céljából végzett TNF-antagonista és antiretrovirális szer kombinációjával végzett kezeléséről nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok. Azoknál a betegeknél, akiknél a HBV reaktiválódása alakul ki, abba kell hagyni a Trudexa adását, és hatékony antiretrovirális szer adását, valamint megfelelő szupportív kezelést kell kezdeni.

Neurológiai vonatkozások

A TNF-antagonisták, beleértve a Trudexa-t, néhány esetben összefüggésbe kerültek központi idegrendszeri demyelinizációs betegség klinikai szimptomáinak és/vagy radiológiai bizonyítékának új megjelenésével vagy súlyosbodásával. A gyógyszert felíró orvosnak különös gonddal kell eljárnia, olyan esetekben, amikor Trudexa-kezelés lehetősége felmerül régi vagy friss demyelinizációs központi idegrendszeri betegségben szenvedő betegeknél.

Allergiás reakciók

A klinikai vizsgálatok során subcutan alkalmazott Trudexa mellett nem tapasztaltak súlyos allergiás mellékhatásokat. Enyhe allergiás reakciók is csak ritka esetben fordultak elő a Trudexa-val végzett klinikai vizsgálatok során. A Trudexa posztmarketing alkalmazása során nagyon ritkán jelentettek súlyos allergiás reakciót, beleértve az anafilaxiát. Ha anafilaxiás vagy más súlyos allergiás reakció előfordulna, a Trudexa adását azonnal abba kell hagyni, és a megfelelő kezelést kell elkezdeni.

A fecskendő tűvédő kupakja természetes gumit (latex) tartalmaz. Ez súlyos allergiás reakciót válthat ki latexre érzékeny betegeknél.

Immunszuppresszió

Rheumatoid arthritisben szenvedő, Trudexa-val kezelt 64 beteg vizsgálata során nem tapasztaltak csökkent késői típusú hyperszenzitivitási reakciót, alacsonyabb immunglobulin szinteket, illetve nem észleltek változást az effektor-T és B sejtek, és NK-sejtek, monocyták/macrophagok és neutrophilek számában.

Malignus és lymphoproliferatív betegségek

A TNF-gátlókkal végzett klinikai vizsgálatok során a TNF-gátlót kapott betegek körében nagyobb számban észleltek malignomákat, beleértve a lymphomát, mint a kontroll-csoport betegeinél. Ez azonban ritkán fordult elő. A kockázat megítélését tovább nehezíti, hogy a lymphoma kialakulásának szempontjából alapvetően veszélyeztetettebbek azok a rheumatoid arthritisben szenvedő betegek, akiknek régóta fennálló, fokozott aktivitású, gyulladásos betegségük van. Jelenlegi ismereteink szerint a TNF-gátlókkal kezelt betegeknél a lymphoma vagy más malignus betegségek kialakulásának lehetséges rizikója nem zárható ki.

Ezidáig nem végeztek vizsgálatokat Trudexa-kezeléssel olyan betegeken, akiknek kórtörténetében malignitás szerepelt, vagy a kezelés alatt malignus folyamatok jelentkeztek. Ezért ezen betegek Trudexa-kezelésbe való bevonásának mérlegelésekor fokozott elővigyázatosság szükséges (lásd 4.8 pont).

Egy másik TNF-elleni szer, az infliximab hatásait közép-súlyos-súlyos idült obstruktív tüdőbetegségben (COPD) értékelték egy előzetes klinikai vizsgálattal. Az infliximabbal kezelt betegeken több rosszindulatú (javarészt tüdő-, fej-, vagy nyaki) daganatot észleltek, mint a kontroll-csoportban. A kórelőzmény alapján mindegyik beteg erős dohányos volt. Ennélfogva, COPD-ban szenvedő, valamint az erős dohányzás miatt rosszindulatú daganat kialakulása szempontjából fokozottan veszélyeztetett betegeken körültekintően kell alkalmazni a TNF-antagonistákat.

Hematológiai reakciók

TNF gátló szerek használata kapcsán ritkán pancytopeniáról számoltak be, beleértve az aplasticus anaemiát is. A Trudexa kapcsán ritkán számoltak be hematológiai mellékhatásokról, köztük a klinikailag jelentős cytopeniáról (pl. thrombocytopenia, leukopenia). Minden betegnél javasolt az azonnali orvosi felügyelet, amennyiben Trudexa-kezelés alatt a vérképváltozásra utaló jelek és tünetek jelentkeznek (pl. állandósult láz, véraláfutások, vérzés, sápadtság). A Trudexa-kezelés megszakítását fontolóra kell venni, ha a betegnél igazolt, jelentős hematológiai eltérések vannak.

Védőoltások

Egy vizsgálat 226 rheumatoid arthritises, adalimumabbal vagy placebóval kezelt résztvevőjén hasonló antitest-választ figyeltek meg a *Pneumococcus* 23 szerotípusát tartalmazó standard oltóanyaggal, valamint a trivalens influenza vírus vakcinával szemben. Nincs adat arról, hogy Trudexa-val kezelt betegek élő kórokozót tartalmazó vakcinával végzett védőoltása esetén bekövetkezhessen-e a fertőzés

másodlagos transzmissziója. A Trudexa-val kezelt betegeknek – élő kórokozót tartalmazó vakcinák kivételével – adható egyidejűleg védőoltás.

Pangásos szívelégtelenség

Egy másik TNF- antagonistával végzett klinikai vizsgálat során a pangásos szívelégtelenség súlyosbodását illetve a pangásos szívelégtelenséggel összefüggésben levő halálesetek számának növekedését tapasztalták. A pangásos szívelégtelenség súlyosbodásáról szintén beszámoltak Trudexa-val kezelt betegeknél. A Trudexa-t csak fokozott óvatossággal szabad használni enyhe szívelégtelenségben (NYHA I/II) szenvedők kezelésére. A Trudexa kontraindikált a közép-súlyos-súlyos szívelégtelenség eseteiben (lásd 4.3 pont). A Trudexa-kezelést fel kell függeszteni minden olyan beteg esetében, akinél a pangásos szívelégtelenség rosszabbodása, illetve új tünet megjelenése tapasztalható.

Autoimmun folyamatok

A Trudexa-val való kezelés során auto-antitestek képződése előfordulhat. A Trudexa hosszútávú hatása az autoimmun betegségek kialakulására nem ismert. Ha a Trudexa alkalmazása után lupus-szerű szindrómára utaló tünetek jelentkeznek, továbbá kettős szálú DNS elleni antitestek jelennek meg, akkor nem szabad folytatni a Trudexa adását (lásd 4.8 pont).

TNF-antagonisták és anakinra együttese

Klinikai vizsgálatokban súlyos fertőzéseket tapasztaltak előnyösebb klinikai hatás nélkül anakinra és egy másik TNF-antagonista, az etanercept együttes adásakor, amennyiben a kombinált kezelés hatását az önmagában adagolt etanercept hatásával hasonlították össze. Az etanercept és anakinra kombinációs kezelésnél észlelt mellékhatások természete miatt hasonló toxicitás várható az anakinra és más TNF-antagonista kombinációnál is. Ezért az adalimumab és anakinra kombináció adása nem javasolt.

Sebészet

Sebészeti beavatkozások során Trudexa-val kezelt betegek körében biztonságossági tapasztalatok korlátozottan állnak rendelkezésre. Az adalimumab hosszú felezési idejét a tervezett műtéti beavatkozás során figyelembe kell venni. Trudexa-kezelés alatt műtéti beavatkozást igénylő beteget infekció tekintetében szorosan monitorizálni kell és megfelelő módon kell ellátni. Korlátozottak az ízületi plasztikai beavatkozások során Trudexa-val kezelt betegek körében a biztonságossági tapasztalatok.

Vékonybél-elzáródás

A Crohn-betegség miatt végzett kezelés hatástalansága műtéti kezelést igénylő, heges szűkület jelenlétére utalhat. A rendelkezésre álló adatok alapján a Trudexa nem idéz elő bélszűkületet, és nem is súlyosbítja a már kialakult stricturát.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A Trudexa-t vizsgálták monoterápiában, illetve metotrexát kombinációban szedő rheumatoid arthritises, valamint arthritis psoriaticában szenvedő betegek köreiben is. Ha a Trudexa-t kombinációban adták metotrexáttal az antitestképződés alacsonyabb volt (< 1%), mint monoterápiában. A Trudexa metotrexát nélküli alkalmazása fokozott antitestképződést, továbbá az adalimumab-clearance fokozódását és a hatékonyság csökkenését eredményezte (lásd 5.1 pont).

4.6 Terhesség és szoptatás

Az adalimumabbal kapcsolatban nincsenek terhességre vonatkozó klinikai adatok.

Majmokban végzett fejlődés toxicitási vizsgálat során anyai, illetve embriótoxicitásra vagy teratogenitásra utaló eltérést nem észleltek. Az adalimumab postnatalis toxicitást okozó, illetve termékenységet befolyásoló hatására vonatkozó preklinikai adatok nem állnak rendelkezésre (lásd 5.3 pont).

A TNF-alfa gátlást okozó hatása miatt, a terhesség alatt adott adalimumab befolyásolhatja az újszülött normális immunreakcióit. Az adalimumab alkalmazása nem javasolt terhességben. Fogamzásképes nőbetegek esetében fokozottan ajánlott a fogamzásgátlás a Trudexa-kezelés alatt, illetve az utolsó kezelést követő öt hónapban.

A szoptatás alatti kezelésről

Nem ismert, hogy az adalimumab kiválasztódik-e az anyatejbe illetve, hogy felszívódik-e a tápcsatornából.

Tekintettel arra, hogy a humán immunglobulinok kiválasztódnak az anyatejbe, az utolsó Trudexa-kezelést követően legalább öt hónapon keresztül szoptatni nem szabad.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Klinikai vizsgálatok

A Trudexa-t 5293 beteg bevonásával tanulmányozták kontrollált és nyílt vizsgálatokban, legfeljebb 60 hónapig. Ezekbe a vizsgálatokba rövidebb vagy hosszabb ideje rheumatoid arthritisben és arthritis psoriaticában és spondylitis ankylopoeticában, vagy Crohn-betegségbenszenvedő betegeket választottak be. Az 1. táblázat adatai az (I – IX, CLASSIC I, GAIN és CHARM) kontrollált vizsgálatokon (leírásuk az 5.1 pontban) alapulnak, melyek során 3271 beteg részesült Trudexa-kezelésben és 1809 beteg kapott placebót, vagy aktív összehasonlító gyógyszert az ellenőrzött periódusban.

Azon betegek aránya, akik az I – IX, CLASSIC I, GAIN és CHARM vizsgálatok kettős-vak, kontrollált részében nemkívánatos események miatt abbahagyták a kezelést, a Trudexa-val kezelt betegcsoportban 5,7% volt, míg a kontroll kezelt betegeknél 5,3% volt.

Nemkívánatos események, amelyek az I - IX, CLASSIC I, GAIN és CHARM vizsgálatokban klinikailag vagy laboratóriumiilag valószínűsíthetően oki összefüggésben vannak az adalimumab alkalmazásával, szervrendszer és gyakoriság szerint (nagyon gyakori $\geq 1/10$; gyakori $\geq 1/100 - < 1/10$; nem gyakori $\geq 1/1000 - < 1/100$ és ritka $< 1/1000$) csoportosítva szerepelnek az 1. táblázatban. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat
A klinikai vizsgálatok során tapasztalt nemkívánatos hatások

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	gyakori	alsó légúti fertőzések (beleértve pneumonia, bronchitis), vírusfertőzések (beleértve influenza, herpeszvírus-fertőzések), candidiasis, baktérium-fertőzések (beleértve húgyúti fertőzések), felső légúti fertőzés
	nem gyakori	szepszis, opportunistá fertőzések (beleértve tuberkulózis, histoplasmosis), tályog, ízületi fertőzés, sebfertőzés, bőrfertőzés (beleértve cellulitis és impetigo), felületes gombafertőzések (beleértve bőr-, köröm-, és lábgombásodás)
	ritka	fasciitis necrotisans, vírusos meningitis, diverticulitis
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	nem gyakori	bőr papilloma
	ritka	lymphoma, parenchymás szervek daganatai (beleértve emlő-, petefészek-, heretumor), a bőr laphámrákja
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	gyakori	lymphopenia
	nem gyakori	neutropenia (beleértve agranulocytosis), leukopenia, thrombocytopenia, anémia, lymphadenopathia, leukocytosis,
	ritka	pancytopenia, idiopathiás thrombocytopeniás purpura
Immunrendszeri betegségek és tünetek	nem gyakori	szisztémás lupus erythematosus, angioödéma, gyógyszer érzékenység, szezonális allergia
	ritka	szérumbetegség
Endokrin betegségek és tünetek	ritka	pajzsmirigy-betegség (beleértve golyva)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	nem gyakori	hypokalaemia, hyperlipidaemia, étvágyzavarok (beleértve anorexia), hyperuricaemia, hypercalcaemia
	ritka	

Pszichiátriai kórképek	nem gyakori	hangulatzavarok, szorongás (beleértve idegesség és agitatio)
Idegrendszeri betegségek és tünetek	gyakori	szédülés (beleértve vertigo), fejfájás, neurológiai érzészavarok (beleértve paraesthesia),
	nem gyakori	syncope, migrén, tremor, alvászavarok
	ritka	sclerosis multiplex
Szembetegségek és szemészeti tünetek	gyakori	a szem fertőzése, irritációja, vagy gyulladása
	nem gyakori	látás zavarok, a szem érzés zavarai,
	ritka	panophthalmitis, iritis, glaukóma
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	nem gyakori	tinnitus, fülpanaszok (beleértve fájdalom és duzzanat)
	ritka	halláscsökkenés
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	nem gyakori	szívritmuszavarok, tachycardia, palpitatio
	ritka	szívmegállás, koszorúér-elégtelenség, angina pectoris, pericardialis folyadékgyülem
Érbetegségek és tünetek	nem gyakori	hipertónia, bőrpír, haematoma
	ritka	érelzáródás, aortaszűkület, thrombophlebitis, aortaaneurysma
Légzőszervi, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	gyakori	köhögés, nasopharyngealis fájdalom
	nem gyakori	asztma, nehézlégzés, diszfónia, orrdugulás
	ritka	tüdővízenyő, garatvízenyő, pleuralis folyadékgyülem, pleuritis
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	gyakori	hasmenés, hasi fájdalom, stomatitis és szájfekély, émelygés
	nem gyakori	végbélvérzés, gastritis, hányás, dyspepsia, haspuffadás, székrekedés

	ritka	bélszűkület, colitis, enteritis, oesophagitis
Máj és epebetegségek illetve tünetek	gyakori	májenzimek aktivitásának fokozódása
	ritka	májnekrosis, hepatitis
Bőr és a bőralatti szövetek betegségei és tünetei	gyakori	bőrkiütés, dermatitis és ekcéma, pruritus, hajhullás
	nem gyakori	csalánkiütés, psoriasis, ecchymosis és fokozott suffusio, purpura
	ritka	erythema multiforme, panniculitis
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei	gyakori	csont- és izomfájdalom
	ritka	rhabdomyolysis
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	nem gyakori	haematuria, vesekárosodás, húgyhólyag- és húgycsőpanaszok
	ritka	proteinuria, vesefájdalom
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	nem gyakori	a menstruációs ciklus és a méhvérvzés rendellenességei
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	nagyon gyakori	helyi reakció a beadás helyén (beleértve fájdalom, duzzadás, bőrpír vagy viszketés)
	gyakori	láz, fáradtság (beleértve gyengeség és rossz közérzet)
	nem gyakori	mellkasi fájdalom, ödéma, influenzaszerű betegség
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei	nem gyakori	fokozott kreatin-foszfokináz-aktivitás a szérumban, megnyúlt aktivált parciális thromboplastin idő, autoantitestek megjelenése
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	nem gyakori	baleseti sérülés, sebgyógyulási zavar

Beadást követő helyi reakció

A 12 kontrollált vizsgálatban, a Trudexa-val kezelt betegek 16%-ánál alakult ki lokális reakció az injekció helyén (bőrpír és/vagy viszketés, véraláfutás, fájdalom vagy duzzadás), míg a placebo vagy

aktív kontroll csoportban a betegek 10%-ánál. A helyi reakciók általában nem tették szükségessé a kezelés felfüggesztését.

Fertőzések

A tizenkét kontrollált vizsgálatban a fertőzések arányszáma a Trudexa-val kezelt csoportban beteg évenként 1,49 volt, míg beteg évenként 1,42 volt a placebo és az aktív kontroll kezelt betegcsoportjában. A fertőzések döntő többsége felső légúti infekció, bronchitis és húgyúti fertőzés volt. A Trudexa-kezelést a fertőzés megszűnését követően a betegek nagy részénél folytatni lehetett.

A súlyos fertőzések incidenciája 0,03 volt beteg évenként a Trudexa-t kapottak csoportjában, míg 0,03 volt beteg évenként a placebóval és az aktív kontroll kezelt betegek csoportjában.

A Trudexa-val végzett kontrollált és a nyílt vizsgálatokban súlyos fertőzésekről (beleértve halálos kimenetelű fertőzést, amely csak ritkán fordult elő) számoltak be többek között tuberkulózisról (miliaris és extrapulmonális előfordulással) és invazív opportunist fertőzésekről (pl. disszeminált histoplasmosis, *Pneumocystis carinii* pneumonia, aspergillosis és listeriosis). A tuberkulózisos megbetegedések többsége a Trudexa – kezelés első 8 hónapjában következett be és korábbi betegség kiújulásaként manifesztálódhatott.

Roszzindulatú és lymphoproliferatív betegségek

A Trudexa hatásait közepes-erős aktivitású rheumatoid arthritisben, arthritis psoriaticában, spondylitis ankylopoeticában, vagy Crohn-betegségben szenvedő betegeken értékelő 10, legalább 12 hét időtartamú vizsgálat (I - IX és CHARM) kontrollált szakaszaiban a következőképpen alakult a rosszzindulatú daganatok gyakorisága (a lymphoma és a nem melanomás bőrrák kivételével): az 1000 beteg-évre számított gyakoriság (95%-os konfidencia intervallum) a 2887 Trudexa-val kezelt beteg esetében 5,7 (3,3, 10,1), míg az 1570 fős kontroll-csoportban 4,1 (1,5, 10,9) volt. (A kezelés medián időtartama a Trudexa-csoportban 5,7 hónap, a kontroll-csoportban 5,5 hónap volt.) A nem melanomás bőrrák 1000 beteg-évre számított gyakorisága (95%-os konfidencia intervallum) – ugyanebben a sorrendben – 7,6 (4,7, 12,4), illetve 2,0 (0,5, 8,2) volt. Ezek közül a bőrrákok közül, a squamosus sejt carcinoma 1000 beteg-évre számított gyakorisága (95%-os konfidencia intervallum) – a Trudexa-csoportban 2,4 (1,0, 5,7). A kontroll-csoportban ez a daganat nem fordult elő. A lymphomák 1000 beteg-évre vetített gyakorisága (95%-os konfidencia intervallum) a Trudexa-val kezelt betegek körében 1,0 (0,2, 3,8), a kontrollok esetében 1,0 (0,1, 7,3) volt.

Tíz vizsgálat (I - IX és a CHARM) kontrollos szakaszainak és a vizsgálatok folyamatban lévő nyílt kiterjesztéseinek összevont értékelésekor összesen 4843 beteg kb. 2,6 év medián időtartama – több mint 13 000 beteg-év kezelés - során a (lymphomát és a nem melanomás bőrrákot figyelmen kívül hagyva) rosszzindulatú daganatok 1000 beteg-évre számított gyakorisága 13,6 volt. A nem melanomás bőrrák 1000 beteg-évre vetített, megfigyelt aránya kb.9,0, míg a lymphomáké 1,2 volt.

A Trudexa forgalomba hozatala (2003. január) után, javarészt rheumatoid arthritises betegeken szerzett tapasztalatok alapján, a rosszzindulatú daganatok bejelentett gyakorisága kb. 1,7/1000 beteg-év – a lymphomákat és a nem melanomás bőrrákot figyelmen kívül hagyva. Az utóbbiak 1000 beteg-évre számított gyakorisága (sorrendben) 0,2, illetve 0,4 (lásd a 4.4 pontban).

Autoantitestek

A betegektől vett vérsavó mintákban különböző időpontokban vizsgálták az autoantitesteket az I - V. rheumatoid arthritis vizsgálatokban. Ezekben a vizsgálatokban, a negatív kiindulási antinukleáris antitest titerrel rendelkező betegek közül a Trudexa-val kezelt 11,9%-ánál, míg a placebo és aktív kontroll kezelt betegek 8,1%-ánál fejlődött ki antinukleáris antitest titer pozitivitás a 24. hétre. Az összes rheumatoid arthritis és arthritis psoriatica vizsgálatban a 3441 Trudexa-val kezelt beteg közül 2-nél alakultak ki újonnan fellépő lupus-szerű szindróma klinikai jelei. A beteg állapota javult, amint a kezelést abbahagyták. Egy beteg esetében sem alakult ki lupus-nephritis vagy központi idegrendszeri

tünet.

Májenzim emelkedések

Rheumatoid arthritis klinikai vizsgálatok: A kontrollált rheumatoid arthritis klinikai vizsgálatokban (I - IV vizsgálatok) az ALT fokozódása hasonló volt az adalimumab-mal kezelt betegekben és a placebo-csoportban. A rheumatoid arthritis korai szakaszában lévő betegekben (a betegség időtartama kevesebb mint 3 év) (V. vizsgálat) az ALT fokozódása sokkal gyakoribb volt a kombinált kezelési ágon (Trudexa/metotrexát), mint a metotrexát vagy a Trudexa monoterápia ágakon.

Arthritis psoriatica klinikai vizsgálatok: Az ALT fokozódása gyakoribb volt az arthritis psoriaticában szenvedő betegekben (VI - VII vizsgálatok), mint a rheumatoid arthritis klinikai vizsgálatok betegeiben.

Az összes vizsgálatban (I - VII) a magasabb ALT-vel rendelkező betegek tünetmentesek voltak, a legtöbb esetben az emelkedés átmeneti volt és megszűnt a folyamatos kezelés során.

Crohn-betegségben végzett klinikai vizsgálatok: A kontrollált klinikai vizsgálatok során adalimumabbal vagy placebóval kezelt betegekben hasonló mértékű volt az ALT aktivitás fokozódása.

További mellékhatások a postmarketing megfigyelésekben, vagy IV-es fázisú klinikai vizsgálatokban

További mellékhatások (2. táblázat), melyeket postmarketing megfigyelések során vagy **IV-es fázisú** klinikai vizsgálatokban tapasztaltak:

2. táblázat

Nemkívánatos hatások postmarketing megfigyelésekben és IV-es fázisú klinikai vizsgálatokban

Szervrendszer	Mellékhatások
Máj-, epebetegségek	hepatitis B reaktivációja
Idegrendszeri betegségek	demyelinisációs betegségek (pl. neuritis optica)
Légzőszervi, mellkasi és mediastinalis betegségek	intersticiális tüdőbetegségek, beleértve pulmonalis fibrosis
A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei	cutan vasculitis
Immunrendszeri betegségek	anafilaxia

4.9 Túladagolás

A klinikai vizsgálatok során nem észleltek dózis - korlátozó toxicitás jeleket. A legmagasabb vizsgált dózis az intravénásan beadott 10 mg/kg-os dózis többszöröse volt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szelektív immunszuppresszív szerek. ATC kód: L04AA17

Hatásmechanizmus

Az adalimumab specifikusan kötődik a TNF-hez és semlegesíti a TNF biológiai hatását, megakadályozva a TNF interakcióját a p55 és p75 sejtfelszíni TNF receptorokkal.

Továbbá az adalimumab módosítja a biológiai válaszokat, melyeket a TNF indukál, illetve szabályoz, beleértve a leukocyták vándorlásáért felelős adhéziós molekulák szintjeinek változtatását (ELAM-1, VCAM-1 és ICAM-1, melyek IC_{50} értékei $1-2 \times 10^{-10}$ M)

Farmakodinámiás hatás

A rheumatoid arthritisben szenvedő betegek Trudexa-val való kezelését követően gyors csökkenés tapasztalható az akut fázis fehérjék (C reaktív protein-CRP), a süllyedés, illetve a citokinek (IL-6) szintjeiben összehasonlítva a kezelés előtti kiindulási értékekkel. A porcszövet pusztulását eredményező szöveti remodelingért felelős matrix metalloproteinázok (MMP-1 és MMP-3) szérumszintjeiben is csökkenés tapasztalható a Trudexa alkalmazása után. A Trudexa-val kezelt betegeknél rendszerint a krónikus gyulladás hematológiai leleteiben is javulás tapasztalható.

A CRP-szint gyors ütemű csökkenését Crohn-betegségben szenvedő betegeknél is megfigyelték.

Klinikai vizsgálatok

Rheumatoid arthritis

A Trudexa-t több mint 3000 betegen vizsgálták az összes rheumatoid arthritises klinikai vizsgálatok során. Néhány beteg legfeljebb 60 hónapig tartó kezelést kapott. A Trudexa-kezelés biztonságosságát és hatásosságát rheumatoid arthritis indikációban öt randomizált, kettősvak, jól-kontrollált vizsgálatnál mérték fel.

Az I. vizsgálatban 271 beteget értékelték. A résztvevők mind középsúlyos-súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedő 18 éves és 18 évesnél idősebb betegek voltak, akiknél legalább egy betegséget befolyásoló reumaellenes gyógyszer nem járt eredménnyel és a metotrexát heti 12,5-25 mg-os (10 mg metotrexát intolerancia esetén) dózisaival sem lehetett kielégítő hatást elérni, és azok a betegek, akik tartósan heti 10-25 mg dózisban kaptak metotrexátot. A vizsgálat során 20, 40 illetve 80 mg Trudexa-t vagy placebo-t kaptak minden második héten, 24 héten át.

A II. vizsgálatban 544 beteget értékelték. A betegek mind középsúlyos-súlyos rheumatoid arthritisben szenvedtek, 18 éves és 18 évesnél idősebb betegek, esetükben legalább egy betegséget befolyásoló reumaellenes gyógyszer alkalmazása nem járt eredménnyel. Húsztól 40 mg Trudexa-t kaptak subcutan injekció formájában minden második héten, placeboval az alternáló heteken vagy minden héten 26 héten át; illetve placebo-t kaptak minden héten azonos időtartamban. Egyéb betegséget befolyásoló reumaellenes gyógyszert nem kaphattak.

A III. vizsgálatban 619 beteget értékelték. A betegek mind középsúlyos-súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedtek, 18 éves és 18 évesnél idősebb betegek, esetükben hetente 12,5 mg-tól 25 mg-ig (metotrexát intolerancia esetén 10 mg) terjedő dózisban szedett metotrexát elégtelennek bizonyult és azok a betegek, akik tartósan hetente 10 mg-tól 25 mg-ig terjedő dózisban szedték a metotrexátot. Ebben a vizsgálatban a betegeket három csoportra osztották. Az első csoportba tartozók placebo injekciót kaptak minden héten 52 héten át. A második csoport tagjai 20 mg Trudexa-t kaptak hetente 52 héten át. A harmadik csoport 40 mg Trudexa-t kapott minden második héten és placebo injekciót az alternáló heteken. Ezt követően a betegeket egy nyílt, kiterjesztett fázisba választották be, melynek során kéthetente 40 mg Trudexa-t kaptak, legfeljebb 60 hónapig.

A IV. vizsgálat elsősorban a kezelés biztonságosságát volt hivatott felmérni. Ebben a vizsgálatban 636 középsúlyos-súlyos rheumatoid arthritisben szenvedő, 18 éves és 18 évesnél idősebb beteget vontak be. A vizsgálatban részt vevő betegek vagy soha nem szedtek betegséget befolyásoló reumaellenes szereket, vagy a korábban alkalmazott anti-rheumás kezelésüket folytatták, ha a kezelés legalább 28 napig változatlan volt. A kezeléseket metotrexát, leflunomid, hidroxiklorokin, szulfaszalazin és/vagy arany sók alkalmazását foglalták magukba. A betegeket 40 mg Trudexa vagy placebo adására randomizálták, a kezelést minden második héten 24 héten át kapták.

Az V. vizsgálatban felnőtt, 799 közép súlyos-súlyos, aktív korai (betegség kezdete < 9 hónap) rheumatoid arthritisben szenvedő, methotrexáttal még nem kezelt beteget vizsgáltak. A vizsgálat 104 hétig tartó időszaka alatt a kéthetente egyszer metotrexát kombinációban adott 40 mg Trudexa, 40 mg Trudexa monoterápia, illetve metotrexát monoterápia hatását vizsgálták arra vonatkozóan, hogy a betegség jelei, megjelenése, illetve reumatoid arthritisben az ízületi károsodás előrehaladásának folyamata csökken-e.

Az I., II., és III. vizsgálatokban az elsődleges végpont, míg a IV. vizsgálatban a másodlagos végpont azon betegek százalékos aránya volt, akik a 24 illetve 26 hét leteltével egy ACR 20-as választ produkáltak. Az V. vizsgálatban az elsődleges végpont az ACR 50 válasz adó betegek százalékos aránya volt a vizsgálat 52. hetében. A III. és V. vizsgálatban másik elsődleges végpontot jelentett 52 hét után a betegség progressziójának lassulása (röntgenfelvételek alapján). A III. vizsgálatban elsődleges végpont volt még az életminőség megváltozása.

ACR válasz

Az ACR 20, 50 vagy 70-es választ produkáló Trudexa-kezelt betegek százalékos aránya állandó volt az I., II., és III. vizsgálatokban. Minden második héten adott 40 mg-os dózissal elért eredmények összefoglalása található a 3. táblázatban.

**3. táblázat: ACR válasz placebo-kontrollós vizsgálatokban
(Betegek százaléka)**

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

^aI. vizsgálat 24. héten, II. vizsgálat 26. héten, III. vizsgálat 24. és 52. héten

^b40 mg Trudexa minden második héten alkalmazva

^cMTX = metotrexát

**p < 0,01, Trudexa kontra placebo

NA: nincs adat

Az I - IV. vizsgálatokban az ACR választ alkotó kritériumok (duzzadt és érzékeny ízületek száma, a beteg és az orvos értékelése a betegség aktivitásáról és a fájdalomról, rokkantsági index (HAQ), CRP (mg/dl) értéke) mindegyike egyénileg is javulást mutatott 24 illetve 26 hét elteltével a placebo csoporthoz képest. A III vizsgálatban ez a javuló tendencia 52 héten át tartott. Ezt követően az ACR válasz mértéke a nyílt, kiterjesztett fázisban is a betegek nagyobb részében a 104. hétig fennmaradt. A 207 beteg közül 60 hónapig 114 továbbra is kapott minden második héten 40 mg Trudexa-t. Közülük sorrendben 86, 72 és 41 betegnél volt ACR 20/50/70-es válasz a 60. hónapban.

A IV. vizsgálatban, a Trudexa-val és a standard terápiával kezelt betegek szignifikánsan jobb ACR 20-as választ értek el mint a placeboval és a terápiával kezelték (p < 0,001).

Az I - IV. vizsgálatban, a Trudexa-val kezelt betegek statisztikailag szignifikánsan jobb ACR 20-as és 50-es választ értek el a placebo csoporttal összehasonlítva, már egy vagy két héttel a vizsgálat kezdete után.

Az V. vizsgálatban, amelybe korábbi metotrexát kezelés nélkül korai rheumatoid arthritises betegeket vontak be, a kombinációs kezelés metotrexáttal gyorsabb és jelentősen nagyobb ACR választ adott, mint a metotrexát, vagy a Trudexa monoterápia az 52. héten és a hatás fennmaradt a 104. hétig (lásd 4. táblázat).

4. táblázat: ACR válasz az V. vizsgálatban (a betegek százaléka)

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

a = a p-érték a metotrexát monoterápia és a Trudexa/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján Mann-Whitney U teszt szerint

b = a p-érték a Trudexa monoterápia és a Trudexa/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján Mann-Whitney U teszt szerint

c = a p-érték a Trudexa monoterápia és a metotrexát monoterápia páros összehasonlítása alapján Mann-Whitney U teszt szerint

Az 52. héten a Trudexa/metotrexát kombinációval kezelt betegek 42,9%-a klinikai remissióba került (DAS28 < 2,6) összehasonlítva a metotrexát monoterápiát kapó 20,6% és Trudexa monoterápiában részesült 23,4% beteggel. A Trudexa/metotrexát kombinációs terápia klinikailag és statisztikailag jobb volt, mint a metotrexát ($p < 0,001$) és Trudexa monoterápia ($p < 0,001$), a betegek alacsony betegség szintet értek el amennyiben korai mérsékelt-súlyos rheumatoid arthritisük volt. A két monoterápiás karon kapott válasz hasonló volt ($p = 0,447$).

Radiológiai válasz

A III vizsgálatban, amelyben a Trudexa-val kezelt betegek rheumatoid arthritise átlagosan 11 éve fennállt, az ízületek szerkezeti károsodását radiológiaiilag értékelték és a változást módosított teljes Sharp pontértékkel és összetevőivel az eróziós pontértékkel és az ízületi rés beszűkülésének pontértékével fejezték ki. Trudexa-val/metotrexáttal kezelt betegeknél szignifikánsan kisebb mértékű radiológiai progressziót mutattak ki, mint a 6 és 12 hónapig csak metotrexáttal kezelt betegeknél (lásd 5. táblázat). A nyílt, kiterjesztett fázis adatai jelzik, hogy a strukturális károsodás progressziójának csökkent mértéke 60 hónapig fenntartható a betegek egy részénél. Az eredetileg minden második héten 40 mg Trudexa-val kezelt 207 beteg közül 113-at értékelték radiológiaiilag az 5. évnél. Közülük 66 betegnél nem észlelték a strukturális károsodás progresszióját, melynek definíciója a Teljes Sharp pontértékben bekövetkezett 0 vagy még alacsonyabb változás volt.

5. táblázat: A III vizsgálatban észlelt radiológiai változások átlaga 12 hónapot követően

	Placebo/ MTX ^a	TRUDEXA/MTX 40 mg kéthetente	Placebo/MTX- TRUDEXA/MTX (95%-os konfidencia intervallum)	P-érték
Teljes Sharp pontérték	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c

Eróziós pontérték	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
JSN ^d pontérték	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^ametotrexát

^b95%-os konfidencia intervallum a metotrexát és a Trudexa score változása közötti különbségre

^crank analízis alapján

^dÍzületi rés beszűkülése (JSP-Joint Space Narrowing)

Az V. vizsgálatban az ízületi károsodást radiológiailag is megerősítették és módosított teljes Sharp pontokban fejezték ki (lásd 6. tábl.).

6. táblázat: Radiográfiás átlagos változások az 52. héten az V. vizsgálatban

	MTX n=257 (95%-os konfidencia intervallum)	Trudexa n=274 (9%- os konfidencia intervallum)	Trudexa/MTX n=268 (95%- os konfidencia intervallum)	p-érték ^a	p-érték ^b	p-érték ^c
Teljes Sharp pont	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Eróziós pont	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 pont	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

a = a p-érték a metotrexát monoterápia és a Trudexa/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján Mann-Whitney U teszt szerint

b = a p-érték a Trudexa monoterápia és a Trudexa/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján Mann-Whitney U teszt szerint

c = a p-érték a Trudexa monoterápia és a metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján Mann-Whitney U teszt szerint

Ötvenké, illetve 104 hétig tartó kezelés után a progresszió nélküli betegek százaléka (a módosított total Sharp pont alapértéke < 0,5-től való eltérés) jelentősen magasabb volt a Trudexa/metotrexát kombinációs kezelésben részesült betegeknél (63,8%, illetve 61,2%) összehasonlítva a metotrexát monoterápia eredményével (37,4% és 33,%, p < 0,001) és Trudexa monoterápiával (50,7%, p < 0,002 és 44,5%, p < 0,001).

Életminőség és fizikai aktivitás

Az Egészség felmérő kérdőív (Health Assessment Questionnaire-HAQ) rokkantsági indexének segítségével a négy eredeti vizsgálatban vizsgálták az egészség-függő életminőséget és fizikális működést, illetve a III. vizsgálatban ez egy előre megállapított elsődleges végpontja volt a vizsgálatnak az 52. héten. A Trudexa, adagolási módtól és dózistól függetlenül, a vizsgálatok mindegyikében a vizsgált hat hónap alatt statisztikailag szignifikáns javulást eredményezett a HAQ rokkantsági indexében a placebóval összehasonlítva és a III. vizsgálatban ugyanezt észlelték az 52. héten. A Rövid egészségfelmérés (Short Form Health Survey (SF 36)) eredményei is alátámasztják a fentiakat, hogy a Trudexa, függetlenül az adagolás módjától és dózisától mind a négy vizsgálatban javulást mutatott. A fizikális komponensre (PCS) adott értékek, illetve a másodhetente alkalmazott 40 mg-os dózis esetében a fájdalmat valamint a vitalitást mérő értékek is statisztikailag szignifikáns javulást mutattak a placebóhoz képest. A krónikus betegségek terápiájának funkcionális felmérését szolgáló kérdőívben a fáradtságra adott értékek alapján statisztikailag jelentős javulás állapítható meg mindhárom vizsgálatban, amelyben ezt kiértékeltek (I., III., IV. vizsgálatok).

A III. vizsgálatban a nyílt kezelés során a fizikai funkció 260 héten (60 hónap) keresztül fenntartható volt. Az életminőség javulását legfeljebb 156 hétig (36 hónap) mérték, és a javulás ezalatt az idő alatt fennmaradt.

Az V. vizsgálatban az 52. héten a HAQ rokkantsági indexben és az SF 36 fizikai összetevőiben mutatózó javulás nagyobb volt ($p < 0,001$) a Trudexa/metotrexát kombinációs kezelést kapott csoportban, mint a metotrexát és Trudexa monoterápiákban. Ezek a változások a 104. hétig fennálltak.

Arthritis psoriatica

A 40 mg Trudexa hatását kéthetenkénti egyszeri adagolással közép-súlyos – súlyos aktív arthritis psoriaticában szenvedő betegeken vizsgálták 2 placebo kontrollált vizsgálatban, a VI. és VII. vizsgálatban. A VI. vizsgálat 24 hét időtartammal folyt, 313 felnőtt, nem-szteroid gyulladáscsökkentőre nem reagáló beteg vett részt benne, akiknek kb. 50%-a metotrexátot kapott. A 12 hétig tartó VII. vizsgálatban 100 olyan beteget kezeltek, akik nem megfelelő választ adtak a DMARD kezelésre.

A betegek kis száma miatt nincs meggyőző bizonyíték a Trudexa hatékonyságára spondylitis ankylopoetica-szerű psoriasisos arthropathiában (lásd 7. táblázat).

7. táblázat: ACR válasz placebo-kontrollált arthritis psoriaticában (betegek százaléka)

	VI. vizsgálat		VII. vizsgálat	
Válasz	Placebo (N=162)	Trudexa (N=151)	Placebo (N=49)	Trudexa (N=51)
ACR 20				
12. hét	14%	58%***	16%	39%*
24. hét	15%	57%***	N/A	N/A
ACR 50				
12. hét	4%	36%***	2%	25%***
24. hét	6%	39%***	N/A	N/A
ACR 70				
12. hét	1%	20%***	0%	14%*
24. hét	1%	23%***	N/A	N/A

*** = $p < 0,001$ minden összehasonlításra Trudexa és placebo között

* = $p < 0,05$ minden összehasonlításra Trudexa és placebo között

N/A nincs adat

A VI. vizsgálatban az ACR válaszok hasonlóak voltak az alkalmazott metotrexát kombinációtól függetlenül (vele vagy nélküle).

A Trudexa-val kezelt betegek a fizikai funkcióban javulást értek el, amit a HAQ és az SF 36 vizsgálatok is igazoltak a kiindulási szinttől (base-line) a 24. hétig.

Spondylitis ankylopoetica

A 40 mg Trudexa hatását kéthetenkénti egyszeri adagolással 393 aktív spondylitis ankylopoeticában szenvedő olyan betegen vizsgálták két, randomizált, 24 hetes, kettős-vak, placebo-kontrollált vizsgálatban (betegség aktivitásának átlagos pontértéke [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] 6,3% volt mindegyik csoportban), akik nem adtak megfelelő választ a szokásos kezelésre. 79 beteg (20,1%) kezelését megszakítás nélkül, a betegséget befolyásoló reumaellenes szerekkel folytatták, és 37 beteget (9,4%) glükokortikoidokkal kezeltek. A vak szakaszt egy nyílt vizsgálati fázissal folytatták, amelynek során a betegek kéthetenkénti subcutan 40 mg Trudexa-t kaptak, további 28 héten keresztül. Azok a betegek, akik nem érték el az ASAS 20-at ($n = 215$, 54,7%) a 12.

vagy a 16. vagy a 20. hétre a nyílt, kéthetente 40 mg adalimumab subcutan kezelésből korai kizárásra kerültek, és ezután nem reagálóként dolgozták fel a kettős-vak statisztikai elemzés során.

Egy 315 betegen végzett nagyobb klinikai vizsgálatban (VIII) az eredmények a spondylitis ankylopoetica jeleinek és tüneteinek statisztikailag szignifikáns javulását mutatták a Trudexa-val kezelt betegek körében, a placebóval kezeltékhez képest. Szignifikáns hatást először a 2. héten észleltek, ami 24 héten keresztül fennmaradt (8. táblázat).

8. táblázat – Hatásosságot mutató válaszreakciók placebo-kontrollos AS vizsgálatban – VIII. vizsgálat
Jelek és tünetek csökkenése

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

***, ** Statisztikailag szignifikáns különbség ($p < 0,001$, $< 0,01$) a Trudexa és a placebo- csoportok között a 2, 12 és 24. hétben is

^a ASsessments in Ankylosing Spondylitis (értékelés spondylitis ankylopoeticában) (ASAS értékeket [20, 50, 70] elérők aránya)

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BAS Betegség Aktivitási Index)

Trudexa-val kezelt betegek szignifikánsan nagyobb mértékű javulást mutattak a 12. héten, mind a SF36-ban, mind az Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL) (Spondylitis ankylopoetica Életminőség Kérdőív) alapján, ami 24 héten keresztül fennmaradt.

Hasonló trendeket (nem minden esetben statisztikailag szignifikáns) észleltek egy kisebb, 82 aktív spondylitis ankylopoeticában szenvedő beteg bevonásával végzett randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban (IX).

Crohn-betegség

A Trudexa biztonságosságát és hatékonyságát több mint 1400, közép-súlyos-súlyos aktivitású Crohn-betegségben (CDAI [Crohn's Disease Activity Index – Crohn-betegség aktivitási index] $\geq 220 - \leq 450$) szenvedő betegen értékelték randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban. A beválasztott betegek közül 478 (32%) betegsége a javallatokban meghatározott populációnak (lásd 4.1 pont)

megfelelően súlyos volt (CDAI pontszám > 300 és kortikoszteroidokat és/vagy immunszuppresszív szereket is kaptak egyidejűleg). Az aminoszalicilátok, kortikoszteroidok és/vagy immunmodulánsok alkalmazását változatlan dózisban engedélyezték; e szereket legalább egyikét a betegek 79%-a továbbra is kapta.

A klinikai remisszió indukcióját (meghatározás szerint CDAI < 150) két vizsgálat (a CLASSIC I és a GAIN) értékelte. A CLASSIC I vizsgálatban 299, TNF-antagonistával korábban még nem kezelt beteget soroltak véletlenszerűen a négy terápiás csoport valamelyikébe (placebo-kezelés a 0. és a 2. héten; 160 mg Trudexa a 0. és 80 mg a 2. héten; 80 mg Trudexa a 0. és 40 mg a 2. héten; 40 mg Trudexa a 0. és 20 mg a 2. héten). A GAIN-vizsgálatban 325 beteget, akinél hatástalanná vált az infliximab, vagy infliximab-intolerancia állt fenn, véletlenszerű besorolás alapján a 0. héten 160 mg, illetve a 2. héten 80 mg Trudexa-val vagy a 0. és a 2. héten adott placebóval kezelték. A primer nem reagálókat kizárták a vizsgálatokból, ezért ezeket a betegeket a továbbiakban nem értékelték.

A klinikai remisszió fenntartását a CHARM-vizsgálat értékelte. Ennek során 854 beteget kezeltek nyílt vizsgálati elrendezésben, a 0. héten 80 mg, a 2. héten 40 mg dózissal. A 4. héten a résztvevőket véletlenszerűen sorolták be minden második héten 40 mg dózissal, hetente 40 mg dózissal vagy placebóval kezelt csoportba, összességében 56 hetes vizsgálati időtartammal. A kezelés 4. hetében a klinikailag reagáló (a CDAI $\geq$ 70 pontos csökkenése) betegek csoportját rétegezték, és eredményeiket a kezelésre a 4. hétig klinikailag nem reagáló betegektől különválasztva értékelték. A 8. hét után engedélyezték a kortikoszteroid fokozatos csökkentését.

A 9. táblázat a CLASSIC I és a GAIN-vizsgálat során kiváltott remisszió gyakoriságát és a kezelésre reagáló betegek részarányát összegezi.

**9. táblázat: Klinikai remisszió és reakció indukció
(a betegek százaléka)**

	CLASSIC I: Infliximab-naív betegek			GAIN: Infliximabbal már kezelt betegek	
	Placebo N=74	Trudexa 80/40 mg N=75	Trudexa 160/80 mg N=76	Placebo N=166	Trudexa 160/80 mg N=159
4. hét					
Klinikai remisszió	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klinikai válasz (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Az összes p-érték a Trudexa versus placebo kezelés során regisztrált részarányok páronkénti összehasonlításaira vonatkozik.

* p < 0,001

** p < 0,01

A 160/80 mg, illetve a 80/40 mg dózisú indukciós kezelések után a 8. héten hasonló remissziós rátát regisztráltak; a 160/80 mg dózisokkal kezelt csoportban gyakrabban észleltek mellékhatásokat.

A CHARM-vizsgálat 4. hetében a betegek 58%-án (499/854 betegen) mutatkozott klinikai hatás; a primer elemzést ezeknek a résztvevőknek az eredményein végezték el. A kezelésre a 4. héten klinikailag reagáló betegek 48%-át korábban már kezelték más TNF-antagonistával. A tartós remissziót elért, illetve a kezelésre reagáló betegek részarányát a 10. táblázat mutatja be. A klinikai remisszióban lévő betegek részaránya viszonylag állandó maradt, függetlenül a TNF -antagonista expozíciótól.

**10. táblázat: A klinikai remisszió és válasz fenntartása
(betegek százaléka)**

	Placebo	40 mg Trudexa minden második héten	40 mg Trudexa hetente
26. hét	N=170	N=172	N=157
Klinikai remisszió	17%	40%*	47%*
Klinikai válasz (CR-100)	27%	52%*	52%*
Szteroid-kezelés nélkül is ≥ 90 napja remisszióban lévő betegek ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
56. hét	N=170	N=172	N=157
Klinikai remisszió	12%	36%*	41%*
Klinikai válasz (CR-100)	17%	41%*	48%*
Szteroid-kezelés nélkül is ≥ 90 napja remisszióban lévő betegek ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* $p < 0,001$ Trudexa-val *versus* placebóval kezelt csoportokban regisztrált részarányok páronkénti összehasonlítása

** $p < 0,02$ Trudexa-val *versus* placebóval kezelt csoportokban regisztrált részarányok páronkénti összehasonlítása

^a A vizsgálat kezdetekor kortikoszteroidokkal kezelt betegek közül.

A kezelésre a 4. hétig nem reagáló betegek közül a fenntartó Trudexa-kezelésben részesülők 43%-án, míg a placebo-kezelésben részesülők 30%-án jelentkezett terápiás hatás a 12. hétig. Ezek az eredmények amellet szólnak, hogy egyes, a kezelésre a 4. hétig nem reagáló betegek fenntartó kezelését előnyös lehet a 12. hétig folytatni. A kezelést a 12. héten túl is folytatva már nem nőtt számottevően a kezelésre reagálók részaránya (lásd 4.2 pont).

Életminőség

A CLASSIC I és a GAIN-vizsgálatokban statisztikailag szignifikáns javulást értek el a betegség-specifikus Gyulladásos bélbetegség kérdőív (IBDQ – Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) összpontszámában a kezelés 4. hetében azoknál a betegeknél, akiket a véletlenszerűen a Trudexa 80/40 mg, illetve Trudexa 160/80 mg csoportokba soroltak be, a placebo-csoportba sorolt betegekével összehasonlítva, és ezt észlelték a CHARM-vizsgálat során is a 26. és az 56. héten az adalimumabbal, illetve placebóval kezelt betegcsoportokban.

Immunogenitás

Adalimumab-ellenes antitestek képződése az adalimumab clearance-ének növekedésével és a hatékonyságának csökkenésével jár. Az adalimumab-ellenes antitestek jelenléte és a mellékhatások között nincs nyilvánvaló összefüggés.

Az I., II., és III. vizsgálatokban a betegeknél a 6. – 12. hónapok közti időszakban különböző időpontokban vizsgálták az adalimumab-ellenes antitesteket. A pivotal vizsgálatokban, 1053-ból 58 betegben (5,5%) találtak adalimumab-ellenes antitesteket a Trudexa-val kezelt csoportban, míg ez az arány 2/370 (0,5%) volt a placebo-csoportban. Az egyidejűleg metotrexátot nem kapó betegeknél az incidenciája 12,4% volt, az adalimumabot a metotrexát mellé kiegészítésként kapóknál észlelt 0,6%-os incidenciához képest.

Az arthritis psoriaticában szenvedő betegek esetében 376 közül 38 adalimumabbal kezelt betegben (10%) mutattak ki adalimumab-ellenes antitesteket. Metotrexátot egyidejűleg nem kapó betegeknél az incidenciája 13,5% volt (24/178 beteg), az adalimumabot a metotrexát mellé kiegészítésként kapóknál észlelt 7%-kal (14/198) szemben.

A 269 adalimumabbal kezelt, Crohn-betegségben szenvedő beteg közül 7 (2,6%) szérumban mutattak ki adalimumab-elleni antitesteket.

Az immunogenitási vizsgálatok termék-specifikusak, így az antitest-ráták összehasonlítása más termékekével nem helyes.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

40 mg adalimumab egyszeri subcutan beadását követően a gyógyszer felszívódása és eloszlása lassú volt, a szérumban a csúskoncentrációt csak a beadást követő 5. napon érte el. A szer átlagos abszolút biohasznosulása, 40 mg adalimumab subcutan beadását követően, három vizsgálat eredményei alapján 64% volt. 0,25 mg/kg-tól 10 mg/kg-ig terjedő dózis egyszeri intravénás beadását követően a szérumban a dózissal részarányos volt. 0,5 mg/kg-os dózis (~40 mg) beadását követően, a clearance 11 és 15 ml/óra között, az eloszlási térfogat (V_{ss}) 5-6 liter között változott, míg az átlagos fél élettido megközelítőleg két hét volt. Az adalimumab synovialis folyadékban mérhető koncentrációja néhány rheumatoid arthritisben szenvedő beteg vizsgálata alapján, a szérumban-koncentráció 31-96%-a volt.

Rheumatoid arthritises (RA) betegeknek minden második héten subcutan beadott 40 mg Trudexa után az átlagos steady-state koncentráció megközelítőleg 5 µg/ml volt metotrexát nélkül adva, míg metotrexáttal együtt alkalmazva ez az érték 8-9 µg/ml volt. A adalimumab steady-state szérumban-koncentrációja csaknem részarányosan nőtt a dózis, kéthetenként illetve hetenként adott, 20, 40 illetve 80 mg-ra való emelésével.

Crohn-betegségben szenvedő betegeknek a Trudexa 80 mg-os telítő adagja a 0. héten, majd 40 mg a 2. héten kb. 5,5 µg/ml-es minimális adalimumab szérumszintet eredményez az indukció időszakában. A 0. héten 160 mg-os telítő dózist, majd az 1. héten 80 mg Trudexa-t adva az adalimumab minimális szérumszintje kb. 12 µg/ml-et ér el az indukció időszakában. Megközelítőleg 7 µg/ml egyensúlyi minimális szérumszintet mértek olyan Crohn-betegségben szenvedő betegeknek, akik minden második héten 40 mg Trudexa-t kaptak fenntartó adagként.

Ezerháromszáz RA beteg bevonásával végzett populációs farmakokinetikai vizsgálatokból származó adatok alapján derült ki, hogy a testsúly növekedésével nő az adalimumab clearance. A testsúlykülönbség korrekciója után úgy látszik, a nemnek és az életkornak minimális hatása van az adalimumab clearance-ére. A szérumban mérhető szabad-adalimumab koncentráció (az adalimumabnak az anti-adalimumab antitestekhez (AAA) nem kötött frakciója) alacsonyabbnak bizonyult olyan betegek esetében, akiknél mérhető az AAA-k szintje. A Trudexa-t nem vizsgálták gyermekeken, máj- illetve vesekárosodásban szenvedő betegekben.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Egyszeri dózisu toxicitási, ismételt dózisu toxicitási és genotoxicitási nem klinikai vizsgálatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre.

Majmokon folytattak vizsgálatot a gyógyszernek az embrionális - magzati fejlődésre, illetve a perinatalis fejlődésre gyakorolt hatásának felmérésére, aminek során 0,30 mg/kg illetve 100 mg/kg dózisu adalimumabot adtak majmoknak (csoportonként 9-17 majom volt), a magzati károsodás minden jele nélkül. Carcinogenitási vizsgálatok, illetve fertilitás és postnatalis toxicitási vizsgálatok nem történtek a megfelelő kísérleti modell hiánya miatt, tekintettel arra, hogy az adalimumabnak korlátozott a keresztreaktivitása rágszáló TNF-vel, illetve a rágszálókból neutralizáló antitestek képződnek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mannit,
citromsav-monohidrát,
trinátrium-citrát,
nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát,
dinátrium-hidrogén-foszfát-dihidrát,
nátrium-klorid,
poliszorbát 80,
nátrium-hidroxid,
injekcióhoz való víz.

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

18 hónap

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C - 8°C).

A gyógyszert a külső csomagolásban kell tartani. Nem fagyasztható.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Trudexa 40 mg oldatos injekció egyszer használatos, előretöltött fecskendőben (I. típusú üveg) betegek részére:

Csomagolási egységek:

- 1 előretöltött fecskendő (0,8 ml steril oldat) és egy alkoholos törlőkendővel, bliszterfóliában.
- 2 előretöltött fecskendő (0,8 ml steril oldat) egy-egy alkoholos törlőkendővel, bliszterfóliában.
- 4 előretöltött fecskendő (0,8 ml steril oldat) egy-egy alkoholos törlőkendővel, bliszterfóliában.
- 6 előretöltött fecskendő (0,8 ml steril oldat) egy-egy alkoholos törlőkendővel, bliszterfóliában.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Nagy-Britannia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/03/257/002

EU/1/03/257/003

EU/1/03/257/004

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

2003. szeptember 1.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

{ÉÉÉÉ/HH}

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Trudexa 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben tűvédővel

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

40 mg adalimumab 0,8 ml-es, egyadagos, előretöltött fecskendőben.

Az adalimumab egy rekombináns humán monoklonális antitest, melyet kínai hörcsög petefészek sejtekben állítanak elő.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben tűvédővel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Rheumatoid arthritis

Metotrexáttal együtt adagolva javallott:

- középsúlyos, illetve súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedő felnőtt betegek kezelésére, ha a betegséget befolyásoló reumaellenes szerek (disease-modifying antirheumatic drugs), beleértve a metotrexátot, nem hatásosak.
- súlyos, aktív és progresszív rheumatoid arthritis betegségben szenvedő felnőttek kezelésére, akiket előzőleg még nem kezeltek metotrexáttal.

A Trudexa metotrexát-intolerancia esetén, vagy ha a folyamatos metotrexát-kezelés nem megfelelő, monoterápiaként is alkalmazható.

A Trudexa csökkenti a röntgen felvétellel kimutatott ízületi károsodás progressziójának mértékét és javítja a fizikai funkciókat, ha metotrexáttal kombinálva kerül alkalmazásra.

Arthritis psoriatica

Trudexa javasolt felnőttkori aktív és progresszív arthritis psoriatica kezelésére, ha a betegséget befolyásoló reumaellenes szerek (disease-modifying antirheumatic drugs) használata nem járt terápiás sikerrel.

Spondylitis ankylopoetica

Trudexa felnőttkori súlyos, aktív spondylitis ankylopoetica kezelésére javallott, ha a beteg ahagyományos kezelésre nem megfelelő módon reagált.

Crohn-betegség

A Trudexa súlyos, aktív Crohn-betegség kezelésére javallott olyan betegeknél, akik nem reagáltak a kortikoszteroiddal és/vagy immunszuppresszív szerrel végzett teljes és adekvát kúrára, vagy akik nem

tolerálják ezeket a szereket, vagy akiknél e szerek alkalmazása orvosi szempontból ellenjavallt. Indukciós kezelésként a Trudexa-t kortikoszteroiddal együtt kell adni. A Trudexa adható monoterápiaként kortikoszteroid intolerancia esetén, vagy ha a kortikoszteroid-kezelés folytatólagosan nem alkalmazható (lásd 4.2 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Trudexa-val történő kezelést csak olyan szakorvos kezdhet el, illetve folytathat, aki jártas a rheumatoid arthritis, az arthritis psoriatica a spondylitis ankylopoetica vagy a Crohn-betegség diagnosztikájában és kezelésében. A Trudexa-val kezelt betegek egy készenléti adatlapot kapnak.

A helyes injekciós technika elsajátítása után a betegek, ha az orvos úgy ítéli meg, akár önmaguknak is beadhatják a Trudexa-t, szükség szerinti orvosi ellenőrzés mellett.

A Trudexa-kezelés ideje alatt optimalizálni kell a más szerek (pl. kortikoszteroidok és/vagy immunmodulánsok) alkalmazásával végzett terápiát.

Felnőttek

Rheumatoid arthritis

A Trudexa javasolt dózisa rheumatoid arthritisben szenvedő felnőttek esetében 40 mg adalimumab, kéthetente egy alkalommal egy adagban subcutan injekció formájában. A metotrexát folytatása javasolt a Trudexa-val való kezelés ideje alatt.

Glükokortikoidok, szalicilátok, nem - szteroid gyulladáscsökkentők, illetve analgetikumok adása is folytatható a Trudexa-kezelés ideje alatt. A metotrexáton kívüli más, betegséget befolyásoló reumaellenes szerekkel való együttes szedést illetően lásd a 4.4 és az 5.1 pontokat.

Monoterápiában, olyan betegek esetében, akiknél hatáscsökkenés mutatkozik, jó eredmény érhető el a dózis hetenkénti 40 mg-ra való emelésével.

Arthritis psoriatica és spondylitis ankylopoetica

A Trudexa ajánlott adagja arthritis psoriaticában és spondylitis ankylopoetica eseteiben 40 mg adalimumab kéthetente egy alkalommal subcutan injekcióban.

A fenti összes javallat esetén a rendelkezésre álló adatok alapján a klinikai válasz általában 12 héten belül elérhető a kezeléssel. Olyan betegek esetében, akik ezen idő alatt nem reagálnak a kezelésre, a terápia folytatása alaposan megfontolandó.

Crohn-betegség

A Trudexa javasolt adagolása súlyos Crohn-betegségben szenvedő felnőttek indukciós kezelésére 80 mg a 0. héten, majd 40 mg a 2. héten. Ha hamarabb szükséges elérni a terápiás hatást, akkor a készítmény alkalmazható a 0. héten 160 mg (a dózis beadható 4 injekcióban egyetlen napon, vagy napi 2 injekcióban két egymást követő napon), a 2. héten 80 mg dózisban annak tudatában, hogy az indukciós kezelés során nagyobb a mellékhatások kockázata.

Az indukciós kezelést követően a javasolt adag 40 mg minden második héten, subcután injekcióban. Ha a betegnél abbahagyták a Trudexa alkalmazását, és kiújulnak a betegség okozta panaszok és tünetek, újakezdhető a Trudexa adása. Kevés a tapasztalat a kezelés újakezdésével, ha az előző dózis beadása után 8 hétnél hosszabb idő telt el.

A fenntartó kezelés során a kortikoszteroidokat a klinikai irányelvekkel összhangban fokozatosan csökkenteni lehet.

Azoknál a betegeknel, akiknel csökken a terápiás hatás, előnyös lehet a Trudexa dózis intenzitását heti 40 mg-ra emelni.

Azoknál a betegeknel, akiknel a kezelés 4. hetéig nem jelentkezik terápiás hatás, előnyös lehet a a fenntartó kezelést folytatása a 12. hétig. A kezelésre ennyi idő alatt sem reagáló betegek esetében körültekintően át kell gondolni a terápia folytatását.

Idős betegek

Az adagolás megváltoztatása nem szükséges.

Gyermekek és serdülők

Gyermekek esetében nincs tapasztalat.

Csökkent vese- illetve májműködés

Ezen betegpopulációkban nem állnak rendelkezésre adatok, így dózissra javaslat nem tehető.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Aktív tuberkulózis vagy más súlyos fertőzés, mint szepszis vagy opportunist fertőzések (lásd 4.4 pont).

Középsúlyos, súlyos szívelégtelenség (NYHA III/IV) (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Fertőzések

A Trudexa-val való kezelés előtt, alatt és után a betegek szoros megfigyelése szükséges a fertőzések, beleértve a tuberkulózis észlelését. Tekintettel arra, hogy az adalimumab teljes eliminációja akár öt hónapot vehet igénybe, a megfigyelés ezen idő alatt is szükséges.

Trudexa-val való kezelés nem kezdhető aktív fertőzésben szenvedő betegek esetében, beleértve a krónikus és lokális fertőzéseket is, amíg a fertőzés nem gyógyul meg.

Szoros megfigyelés alatt kell tartani azokat a betegeket, akiknel a Trudexa-val való kezelés során alakul ki új fertőzés. A Trudexa-val való kezelést abba kell hagyni, olyan esetekben, amikor súlyos fertőzés alakul ki mindaddig, míg a fertőzés meg nem gyógyul. Az orvos különös gonddal döntsön a Trudexa adása mellett olyan betegek esetében, akiknek az anamnézisében visszatérő, gyakori fertőzések illetve fertőzésekre való hajlamosító tényező szerepel, az immunosuppresszív szerek egyidejű alkalmazását is beleértve.

Súlyos fertőzéseket, sepsist, tuberculózist és egyéb opportunist fertőzéseket, haláleseteket is leírtak Trudexa-val való kezelés során.

Súlyos fertőzések:

A klinikai vizsgálatokban a Trudexa-t kapó betegeknel a súlyos fertőzések fokozott kockázatát igazolták. Ezt a megállapítást a forgalomba hozatalt követő jelentések is alátámasztják. Különösen nagy jelentőségűek az olyan fertőzések, mint a pneumonia, a pyelonephritis, a szeptikus arthritis, valamint a septicaemia.

Tuberkulózis:

Vannak tuberkulózisról szóló beszámolók a Trudexa-val kezelt betegeknél. Megjegyzendő, hogy a beszámolók zömében a tuberkulózis extrapulmonális, azaz disszeminált volt.

A Trudexa-val való kezelés megkezdése előtt minden beteget meg kell vizsgálni aktív és inaktív (látens) tuberkulózis irányában. A vizsgálat során fel kell venni a beteg részletes kórtörténetét, különös tekintettel a tuberkulózisra vonatkozóan. Tisztázni kell, hogy a beteg kapcsolatban állt-e bármikor aktív tuberkulózisban szenvedő beteggel, illetve a múltban vagy jelenleg immunszuppresszív kezelés alatt áll-e. Minden beteg esetében a megfelelő szűrő vizsgálatok pl. tuberkulin bőrteszt és mellkas röntgen elvégzése szükséges (helyi irányelvek követendők). A szűrővizsgálatok elvégzésének tényét fel kell tüntetni a készenléti adatlapon.

A kezelést indikáló orvosnak számolnia kell az ál - negatív tuberculin bőrteszt lehetőségével is, különösen súlyos, illetve immundeficiens betegek esetében.

Ha a diagnózis aktív tuberkulózis, a Trudexa-kezelést nem szabad elkezdni (lásd 4.3 pont).

Latens tuberkulózis eseteiben, a Trudexa-kezelés megkezdése előtt megfelelő profilaktikus antituberkulotikus kezelést kell indítani a helyi javaslatok figyelembevételével. A Trudexa-kezeléstől várható haszon, illetve a kezelés kockázata ezen esetekben különösen mérlegelendők.

A betegeket külön figyelmeztetni kell arra, hogy ha a Trudexa-kezelés alatt vagy után a tuberkulózisra jellemző tüneteket (pl. tartós köhögés, fogyás, kisebb fokú láz) észlelnek magukon, azonnal forduljanak orvoshoz.

Egyéb opportunistá fertőzések:

A Trudexa-kezelés során súlyos, heves lefolyású opportunistá fertőzések – pl. *Pneumocystis carinii* pneumonia, disszeminált histoplasmosis, listeriosis, valamint aspergillosis – kialakulásáról számoltak be.

Ha a Trudexa-val kezelt betegen általános állapotromlást tükröző vagy fertőzésre utaló, huzamosan fennálló/atípusos panaszok/tünetek észlelhetők, akkor opportunistá fertőzés lehetőségét is számításba kell venni.

Hepatitis B reaktiválódása

TNF-antagonistákat (többek között Trudexa-t) kapó, hepatitis B idült vírushordozó betegeknél a hepatitis B reaktiválódása fordult elő. Néhány esetben ez halálhoz vezetett. A HBV fertőzés által veszélyeztetett betegeknél a Trudexa-kezelés elkezdése előtt meg kell vizsgálni, hogy van-e korábbi HBV fertőzésre utaló bizonyíték. A Trudexa terápiára szoruló HBV hordozókat a kezelés ideje alatt, illetve a befejezését követő néhány hónapon keresztül gondosan meg kell figyelni, hogy jelentkeznek-e rajtuk aktív HBV fertőzésre utaló panaszok és tünetek. A HBV hordozóknak a HBV reaktiválódásának megelőzése céljából végzett TNF-antagonista és antiretrovirális szer kombinációjával végzett kezeléséről nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok. Azoknál a betegeknél, akiknél a HBV reaktiválódása alakul ki, abba kell hagyni a Trudexa adását, és hatékony antiretrovirális szer adását, valamint megfelelő szupportív kezelést kell kezdeni.

Neurológiai vonatkozások

A TNF-antagonisták, beleértve a Trudexa-t, néhány esetben összefüggésbe kerültek központi idegrendszeri demyelinizációs betegség klinikai szimptomáinak és/vagy radiológiai bizonyítékának új megjelenésével vagy súlyosbodásával. A gyógyszert felíró orvosnak különös gonddal kell eljárnia, olyan esetekben, amikor Trudexa-kezelés lehetősége felmerül régi vagy friss demyelinizációs központi idegrendszeri betegségben szenvedő betegeknél.

Allergiás reakciók

A klinikai vizsgálatok során subcutan alkalmazott Trudexa mellett nem tapasztaltak súlyos allergiás mellékhatásokat. Enyhe allergiás reakciók is csak ritka esetben fordultak elő a Trudexa-val végzett klinikai vizsgálatok során. A Trudexa posztmarketing alkalmazása során nagyon ritkán jelentettek súlyos allergiás reakciót, beleértve az anafilaxiát. Ha anafilaxiás vagy más súlyos allergiás reakció előfordulna, a Trudexa adását azonnal abba kell hagyni, és a megfelelő kezelést kell elkezdeni.

A fecskendő tűvédő kupakja természetes gumit (latex) tartalmaz. Ez súlyos allergiás reakciót válthat ki latexre érzékeny betegeknél.

Immunszuppresszió

Rheumatoid arthritisben szenvedő, Trudexa-val kezelt 64 beteg vizsgálata során nem tapasztaltak csökkent késői típusú hyperszenzitivitási reakciót, alacsonyabb immunglobulin szinteket, illetve nem észleltek változást az effektor-T és B sejtek, és NK-sejtek, monocyták/macrophagok és neutrophilek számában.

Malignus és lymphoproliferatív betegségek

A TNF-gátlókkal végzett, kontrollált klinikai vizsgálatok során a TNF-gátlót kapott betegek körében nagyobb számban észleltek malignomákat, beleértve a lymphomát, mint a kontroll-csoport betegeinél. Ez azonban ritkán fordult elő. A kockázat megítélését tovább nehezíti, hogy a lymphoma kialakulásának szempontjából alapvetően veszélyeztetettebbek azok a rheumatoid arthritisben szenvedő betegek, akiknek régóta fennálló, fokozott aktivitású, gyulladásos betegségük van. Jelenlegi ismereteink szerint a TNF-gátlókkal kezelt betegeknél a lymphoma vagy más malignus betegségek kialakulásának lehetséges rizikója nem zárható ki.

Ezidáig nem végeztek vizsgálatokat Trudexa-kezeléssel olyan betegeken, akiknek kórtörténetében malignitás szerepelt, vagy a kezelés alatt malignus folyamatok jelentkeztek. Ezért ezen betegek Trudexa-kezelésbe való bevonásának mérlegelésekor fokozott elővigyázatosság szükséges (lásd 4.8 pont).

Egy másik TNF-elleni szer, az infliximab hatásait közép-súlyos-súlyos idült obstruktív tüdőbetegségben (COPD) értékelték egy előzetes klinikai vizsgálattal. Az infliximabbal kezelt betegeken több rosszindulatú (javarészt tüdő-, fej-, vagy nyaki) daganatot észleltek, mint a kontroll-csoportban. A kórelőzmény alapján mindegyik beteg erős dohányos volt. Ennélfogva, COPD-ban szenvedő, valamint az erős dohányzás miatt rosszindulatú daganat kialakulása szempontjából fokozottan veszélyeztetett betegeken körültekintően kell alkalmazni a TNF-antagonistákat.

Hematológiai reakciók

TNF gátló szerek használata kapcsán ritkán pancytopeniáról számoltak be, beleértve az aplasticus anaemiát is. A Trudexa kapcsán ritkán számoltak be hematológiai mellékhatásokról, köztük klinikailag jelentős cytopeniáról (pl. thrombocytopenia, leukopenia). Minden betegnél javasolt az azonnali orvosi felügyelet, amennyiben Trudexa-kezelés alatt a vérképváltozásra utaló jelek és tünetek jelentkeznek (pl. állandósult láz, véraláfutások, vérzés, sápadtság). A Trudexa-kezelés megszakítását fontolóra kell venni, ha a betegnél igazolt, jelentős hematológiai eltérések vannak.

Védőoltások

Egy vizsgálat 226 rheumatoid arthritises, adalimumabbal vagy placebóval kezelt résztvevőjén hasonló antitest - választ figyeltek meg a *Pneumococcus* 23 szerotípusát tartalmazó standard oltóanyaggal, valamint a trivalens influenza vírus vakcinával szemben. Nincs adat arról, hogy Trudexa-val kezelt betegek élő kórokozót tartalmazó vakcinával végzett védőoltása esetén bekövetkezhessen-e a fertőzés

másodlagos transzmissziója. A Trudexa-val kezelt betegeknek – élő kórokozót tartalmazó vakcinák kivételével – adható egyidejűleg védőoltás.

Pangásos szívelégtelenség

Egy másik TNF- antagonistával végzett klinikai vizsgálat során a pangásos szívelégtelenség súlyosbodását illetve a pangásos szívelégtelenséggel összefüggésben levő halálesetek számának növekedését tapasztalták. A pangásos szívelégtelenség súlyosbodásáról szintén beszámoltak Trudexa-val kezelt betegeknél. A Trudexa-t csak fokozott óvatossággal szabad használni enyhe szívelégtelenségben (NYHA I/II) szenvedők kezelésére. A Trudexa kontraindikált a középsúlyos-súlyos szívelégtelenség eseteiben (lásd 4.3 pont). A Trudexa-kezelést fel kell függeszteni minden olyan beteg esetében, akinél a pangásos szívelégtelenség rosszabbodása, illetve új tünet megjelenése tapasztalható.

Autoimmun folyamatok

A Trudexa-val való kezelés során auto-antitestek képződése előfordulhat. A Trudexa hosszútávú hatása az autoimmun betegségek kialakulására nem ismert. Ha a Trudexa alkalmazása után lupus-szerű szindrómára utaló tünetek jelentkeznek, továbbá kettős szálú DNS elleni antitestek jelennek meg, akkor nem szabad folytatni a Trudexa adását (lásd 4.8 pont).

TNF- antagonisták és anakinra együttadása

Klinikai vizsgálatokban súlyos fertőzéseket tapasztaltak előnyösebb klinikai hatás nélkül anakinra és egy másik TNF-antagonista, az etanercept együttes adásakor, amennyiben a kombinált kezelés hatását az önmagában adagolt etanercept hatásával hasonlították össze. Az etanercept és anakinra kombinációs kezelésnél észlelt mellékhatások természete miatt hasonló toxicitás várható az anakinra és más TNF-antagonista kombinációnál is. Ezért az adalimumab és anakinra kombináció adása nem javasolt.

Sebészet

Sebészeti beavatkozások során Trudexa-val kezelt betegek körében biztonságossági tapasztalatok korlátozottan állnak rendelkezésre. Az adalimumab hosszú felezési idejét a tervezett műtéti beavatkozás során figyelembe kell venni. Trudexa-kezelés alatt műtéti beavatkozást igénylő beteget infekció tekintetében szorosan monitorizálni kell és megfelelő módon kell ellátni. Korlátozottak az ízületi plasztikai beavatkozások során Trudexa-val kezelt betegek körében a biztonságossági tapasztalatok.

Vékonybél-elzáródás

A Crohn-betegség miatt végzett kezelés hatástalansága műtéti kezelést igénylő, heges szűkület jelenlétére utalhat. A rendelkezésre álló adatok alapján a Trudexa nem idéz elő bélszűkületet, és nem is súlyosbítja a már kialakult stricturát.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A Trudexa-t vizsgálták monoterápiában, illetve metotrexát kombinációban szedő rheumatoid arthritises, valamint arthritis psoriaticában szenvedő betegek köreiben is. Ha a Trudexa-t kombinációban adták metotrexáttal az antitestképződés alacsonyabb volt (< 1%), mint monoterápiában. A Trudexa metotrexát nélküli alkalmazása fokozott antitestképződést, továbbá az adalimumab-clearance fokozódását és a hatékonyság csökkenését eredményezte (lásd 5.1 pont).

4.6 Terhesség és szoptatás

Az adalimumabbal kapcsolatban nincsenek terhességre vonatkozó klinikai adatok.

Majmokban végzett fejlődés toxicitási vizsgálat során anyai, illetve embriótoxicitásra vagy teratogenitásra utaló eltérést nem észleltek. Az adalimumab postnatalis toxicitást okozó, illetve termékenységet befolyásoló hatására vonatkozó preklinikai adatok nem állnak rendelkezésre (lásd 5.3 pont).

A TNF-alfa gátlást okozó hatása miatt, a terhesség alatt adott adalimumab befolyásolhatja az újszülött normális immunreakcióit. Az adalimumab alkalmazása nem javasolt terhességben. Fogamzásképes nőbetegek esetében fokozottan ajánlott a fogamzásgátlás a Trudexa-kezelés alatt, illetve az utolsó kezelést követő öt hónapban.

A szoptatás alatti kezelésről

Nem ismert, hogy az adalimumab kiválasztódik-e az anyatejbe illetve, hogy felszívódik-e a tápcsatornából.

Tekintettel arra, hogy a humán immunglobulinok kiválasztódnak az anyatejbe, az utolsó Trudexa-kezelést követően legalább öt hónapon keresztül szoptatni nem szabad.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Klinikai vizsgálatok

A Trudexa-t 5293 beteg bevonásával tanulmányozták kontrollált és nyílt vizsgálatokban, legfeljebb 60 hónapig. Ezekbe a vizsgálatokba rövidebb vagy hosszabb ideje rheumatoid arthritisben és arthritis psoriaticában és spondylitis ankylopoeticában, vagy Crohn-betegségben szenvedő betegeket választottak be. Az 1. táblázat adatai az (I - IX, CLASSIC I, GAIN és CHARM) kontrollált vizsgálatokon (leírásuk az 5.1 pont) alapulnak, melyek során 3271 beteg részesült Trudexa-kezelésben és 1809 beteg kapott placebót, vagy aktív összehasonlítható gyógyszert az ellenőrzött periódusban.

Azon betegek aránya, akik az I - IX, CLASSIC I, GAIN és CHARM vizsgálatok kettős-vak, kontrollált részében nemkívánatos események miatt abbahagyták a kezelést a Trudexa-val kezelt betegcsoportban 5,7% volt, míg a kontroll kezelt betegeknél 5,3% volt.

Nemkívánatos események, amelyek az I - IX, CLASSIC I, GAIN és CHARM vizsgálatokban klinikailag vagy laboratóriumiilag valószínűsíthetően oki összefüggésben vannak az adalimumab alkalmazásával, szervrendszer és gyakoriság szerint (nagyon gyakori $\geq 1/100$ - $< 1/10$; nem gyakori $\geq 1/1000$ - $< 1/100$ és ritka $< 1/1000$) csoportosítva szerepelnek az 1. táblázatban. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat
A klinikai vizsgálatok során tapasztalt nemkívánatos hatások

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	gyakori	alsó légúti fertőzések (beleértve pneumonia, bronchitis), vírusfertőzések (beleértve influenza, herpeszvírus-fertőzések), candidiasis, baktérium-fertőzések (beleértve húgyúti fertőzések), felső légúti fertőzés
	nem gyakori	szepszis, opportunist fertőzések (beleértve tuberkulózis, histoplasmosis), tályog, ízületi fertőzés, sebfertőzés, bőrfertőzés (beleértve cellulitis és impetigo), felületes gombafertőzések (beleértve bőr-, köröm-, és lábgombásodás)
	ritka	fasciitis necrotisans, vírusos meningitis, diverticulitis
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	nem gyakori	bőr papilloma
	ritka	lymphoma, parenchymás szervek daganatai (beleértve emlő-, petefészek-, heretumor), a bőr laphámrákja
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	gyakori	lymphopenia
	nem gyakori	neutropenia (beleértve agranulocytosis), leukopenia, thrombocytopenia, anémia, lymphadenopathia, leukocytosis,
	ritka	pancytopenia, idiopathiás thrombocytopeniás purpura
Immunrendszeri betegségek és tünetek	nem gyakori	szisztémás lupus erythematosus, angioödéma, gyógyszerérzékenység, szezonális allergia
	ritka	szérumbetegség
Endokrin betegségek és tünetek	ritka	pajzsmirigy-betegség (beleértve golyva)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	nem gyakori	hypokalaemia, hyperlipidaemia, étvágyzavarok (beleértve anorexia), hyperuricaemia, hypercalcaemia
	ritka	

Pszichiátriai kórképek	nem gyakori	hangulatzavarok, szorongás (beleértve idegesség és agitatio)
Idegrendszeri betegségek és tünetek	gyakori	szédülés (beleértve vertigo), fejfájás, neurológiai érzészavarok (beleértve paraesthesia),
	nem gyakori	syncope, migrén, tremor, alvászavarok
	ritka	sclerosis multiplex
Szembetegségek és szemészeti tünetek	gyakori	a szem fertőzése, irritációja, vagy gyulladása
	nem gyakori	látás zavarok, a szem érzés zavarai,
	ritka	panophthalmitis, iritis, glaukóma
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	nem gyakori	tinnitus, fülpanaszok (beleértve fájdalom és duzzanat)
	ritka	halláscsökkenés
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	nem gyakori	szívritmuszavarok, tachycardia, palpitatio
	ritka	szívmegállás, koszorúér-elégtelenség, angina pectoris, pericardialis folyadékgyülem
Érbetegségek és tünetek	nem gyakori	hipertónia, bőrpír, haematoma
	ritka	érelzáródás, aortaszűkület, thrombophlebitis, aortaaneurysma
Légzőszervi, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	gyakori	köhögés, nasopharyngealis fájdalom
	nem gyakori	asztma, nehézlégzés, diszfónia, orrdugulás
	ritka	tüdővízenyő, garatvízenyő, pleuralis folyadékgyülem, pleuritis
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	gyakori	hasmenés, hasi fájdalom, stomatitis és szájfekély, émelygés
	nem gyakori	végbélvérzés, gastritis, hányás, dyspepsia, haspuffadás, székrekedés

	ritka	bélszűkület, colitis, enteritis, oesophagitis
Máj és epebetegségek illetve tünetek	gyakori	májenzimek aktivitásának fokozódása
	ritka	májnecrosis, hepatitis
Bőr és a bőralatti szövetek betegségei és tünetei	gyakori	bőrkiütés, dermatitis és ekcéma, pruritus, hajhullás
	nem gyakori	csalánkiütés, psoriasis, ecchymosis és fokozott suffusio, purpura
	ritka	erythema multiforme, panniculitis
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei	gyakori	csont- és izomfájdalom
	ritka	rhabdomyolysis
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	nem gyakori	haematuria, vesekárosodás, húgyhólyag- és húgycsőpanaszok
	ritka	proteinuria, vesefájdalom
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	nem gyakori	a menstruációs ciklus és a méhvérvzés rendellenességei
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	nagyon gyakori	helyi reakció a beadás helyén (beleértve fájdalom, duzzadás, bőrpír vagy viszketés)
	gyakori	láz, fáradtság (beleértve gyengeség és rossz közérzet)
	nem gyakori	mellkasi fájdalom, ödéma, influenzaszerű betegség
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei	nem gyakori	fokozott kreatin-foszfokináz-aktivitás a szérumban, megnyúlt aktivált parciális thromboplastin idő, autoantitestek megjelenése
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	nem gyakori	baleseti sérülés, sebgyógyulási zavar

Beadást követő helyi reakció

A 12 kontrollált vizsgálatban, a Trudexa-val kezelt betegek 16%-ánál alakult ki lokális reakció az injekció helyén (bőrpír és/vagy viszketés, véraláfutás, fájdalom vagy duzzadás), míg a placebo, vagy

aktív kontroll csoportban a betegek 10%-ánál. A helyi reakciók általában nem tették szükségessé a kezelés felfüggesztését.

Fertőzések

A tizenkét kontrollált vizsgálatban a fertőzések arányszáma a Trudexa-val kezelt csoportban beteg-évenként 1,49 volt, míg beteg-évenként 1,42 volt a placebo és az aktív kontroll kezelt beteg csoportjában. A fertőzések döntő többsége felső légúti infekció, bronchitis és húgyúti fertőzés volt. A Trudexa-kezelést a fertőzés megszűnését követően a betegek nagy részénél folytatni lehetett.

A súlyos fertőzések incidenciája 0,03 volt beteg-évenként a Trudexa-t kapottak csoportjában, míg 0,03 volt beteg-évenként a placebóval és az aktív kontroll kezelt betegek csoportjában.

A Trudexa-val végzett kontrollált és a nyílt vizsgálatokban súlyos fertőzésekről (beleértve halálos kimenetelű fertőzést, amely csak ritkán fordult elő) számoltak be többek között tuberkulózisról (miliaris és extrapulmonális előfordulással) és invazív opportunist fertőzésekről (pl. disszeminált histoplasmosis, *Pneumocystis carinii* pneumonia, aspergillosis és listeriosis). A tuberkulózisos megbetegedések többsége a Trudexa-kezelés első 8 hónapjában következett be és korábbi betegség kiújulásaként manifesztálódhatott.

Roszzindulatú és lymphoproliferatív betegségek

A Trudexa hatásait közepes-erős aktivitású rheumatoid arthritisben, arthritis psoriaticában, spondylitis ankylopoeticában vagy Crohn-betegségben szenvedő betegeken értékelő 10, legalább 12 hét időtartamú vizsgálat (I - IX és CHARM) kontrollált szakaszaiban a következőképpen alakult a rosszzindulatú daganatok gyakorisága (a lymphoma és a nem melanomás bőrrák kivételével): az 1000 beteg-évre számított gyakoriság (95%-os konfidencia intervallum) a 2887 Trudexa-val kezelt beteg esetében 5,7 (3,3, 10,1), míg az 1570 fős kontroll-csoportban 4,1 (1,5, 10,9) volt. (A kezelés medián időtartama a Trudexa-csoportban 5,7 hónap, a kontroll-csoportban 5,5 hónap volt.) A nem melanomás bőrrák 1000 beteg-évre számított gyakorisága (95%-os konfidencia intervallum) – ugyanebben a sorrendben – 7,6 (4,7, 12,4), illetve 2,0 (0,5, 8,2) volt. Ezek közül a bőrrákok közül a squamosus sejt carcinoma 1000 beteg-évre számított gyakorisága (95%-os konfidencia intervallum) a Trudexa-csoportban 2,4 (1,0, 5,7). A kontroll-csoportban ez a daganat nem fordult elő. A lymphomák 1000 beteg-évre vetített gyakorisága (95%-os konfidencia intervallum) a Trudexa-val kezelt betegek körében 1,0 (0,2, 3,8), a kontrollok esetében 1,0 (0,1, 7,3) volt.

Tíz vizsgálat (I - IX és a CHARM) kontrollos szakaszainak és a vizsgálatok folyamatban lévő nyílt kiterjesztéseinek összevont értékelésekor összesen 4843 beteg kb. 2,6 év medián időtartama – több mint 13 000 beteg-év kezelés – során a (lymphomát és a nem melanomás bőrrákot figyelmen kívül hagyva) rosszzindulatú daganatok 1000 beteg-évre számított gyakorisága 13,6 volt. A nem melanomás bőrrák 1000 beteg-évre vetített, megfigyelt aránya kb. 9,0, míg a lymphomáké 1,2 volt.

A Trudexa forgalomba hozatala (2003. január) után, javarészt rheumatoid arthritises betegeken szerzett tapasztalatok alapján, a rosszzindulatú daganatok bejelentett gyakorisága kb. 1,7/1000 beteg-év – a lymphomákat és a nem melanomás bőrrákot figyelmen kívül hagyva. Az utóbbiak 1000 beteg-évre számított gyakorisága (sorrendben) 0,2, illetve 0,4 (lásd a 4.4 pontban).

Autoantitestek

A betegektől vett vérsavó mintákban különböző időpontokban vizsgálták az autoantitesteket az I - V. rheumatoid arthritis vizsgálatokban. Ezekben a vizsgálatokban, a negatív kiindulási antinukleáris antitest titerrel rendelkező betegek közül a Trudexa-val kezelt 11,9%-ánál, míg a placebo és aktív kontroll kezelt betegek 8,1%-ánál fejlődött ki antinukleáris antitest titer pozitivitás a 24. hétre. Az összes rheumatoid arthritis és arthritis psoriatica vizsgálatban a 3441 Trudexa-val kezelt beteg közül 2-nél alakultak ki újonnan fellépő lupus-szerű szindróma klinikai jelei. A beteg állapota javult, amint a

kezelést abbahagyták. Egy beteg esetében sem alakult ki lupus-nephritis vagy központi idegrendszeri tünet.

Májenzim emelkedések

Rheumatoid arthritis klinikai vizsgálatok: A kontrollált rheumatoid arthritis klinikai vizsgálatokban (I - IV vizsgálatok) az ALT fokozódása hasonló volt az adalimumab-mal kezelt betegekben és a placebo csoportban. A rheumatoid arthritis korai szakaszában lévő betegekben (a betegség időtartama kevesebb mint 3 év) (V. vizsgálat) az ALT fokozódása sokkal gyakoribb volt a kombinált kezelési ágon (Trudexa/metotrexát), mint a metotrexát vagy a Trudexa monoterápia ágakon.

Arthritis psoriatica klinikai vizsgálatok: Az ALT fokozódása gyakoribb volt az arthritis psoriaticában szenvedő betegekben (VI - VII vizsgálatok), mint a rheumatoid arthritis klinikai vizsgálatok betegeiben.

Az összes vizsgálatban (I - VII) a magasabb ALT-vel rendelkező betegek tünetmentesek voltak, a legtöbb esetben az emelkedés átmeneti volt és megszűnt a folyamatos kezelés során.

Crohn-betegségben végzett klinikai vizsgálatok: A kontrollált klinikai vizsgálatok során adalimumabbal, illetve placebóval kezelt betegekben hasonló mértékű volt az ALT aktivitás fokozódása.

További mellékhatások a posztmarketing megfigyelésekben, vagy IV-es fázisú klinikai vizsgálatokban

További mellékhatások (2. táblázat), melyeket posztmarketing megfigyelések során vagy IV-es fázisú klinikai vizsgálatokban tapasztaltak:

2. táblázat

Nemkívánatos hatások posztmarketing megfigyelésekben és IV-es fázisú klinikai vizsgálatokban

Szervrendszer	Mellékhatások
Máj-, epebetegségek	hepatitis B reaktivációja
Idegrendszeri betegségek	demyelinisációs betegségek (pl. neuritis optica)
Légzőszervi, mellkasi és mediastinalis betegségek	intersticiális tüdőbetegségek, beleértve pulmonalis fibrosis
A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei	cutan vasculitis
Immunrendszeri betegségek	anafilaxia

4.9 Túlادagolás

A klinikai vizsgálatok során nem észleltek dózis-korlátozó toxicitás jeleket. A legmagasabb vizsgált dózis az intravénásan beadott 10 mg/kg-os dózis többszöröse volt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szelektív immunszuppresszív szerek. ATC kód: L04AA17

Hatásmechanizmus

Az adalimumab specifikusan kötődik a TNF-hez és semlegesíti a TNF biológiai hatását, megakadályozva a TNF interakcióját a p55 és p75 sejtfelszíni TNF receptorokkal.

Továbbá az adalimumab módosítja a biológiai válaszokat, melyeket a TNF indukál, illetve szabályoz, beleértve a leukocyták vándorlásáért felelős adhéziós molekulák szintjeinek változtatását (ELAM-1, VCAM-1 és ICAM-1, melyek IC_{50} értékei $1-2 \times 10^{-10}$ M).

Farmakodinámiás hatás

A rheumatoid arthritisben szenvedő betegek Trudexa-val való kezelését követően gyors csökkenés tapasztalható az akut fázis fehérjék (C reaktív protein-CRP), a süllyedés, illetve a citokinek (IL-6) szintjeiben összehasonlítva a kezelés előtti kiindulási értékekkel. A porcszövet pusztulását eredményező szöveti remodelingért felelős matrix metalloproteinázok (MMP-1 és MMP-3) szérumszintjeiben is csökkenés tapasztalható a Trudexa alkalmazása után. A Trudexa-val kezelt betegeknél rendszerint a krónikus gyulladás hematológiai leleteiben is javulás tapasztalható.

A CRP-szint gyors ütemű csökkenését Crohn-betegségben szenvedő betegeknél is megfigyelték.

Klinikai vizsgálatok

Rheumatoid arthritis

A Trudexa-t több mint 3000 betegen vizsgálták az összes rheumatoid arthritis klinikai vizsgálatok során. Néhány beteg legfeljebb 60 hónapig tartó kezelést kapott. A Trudexa-kezelés biztonságosságát és hatásosságát rheumatoid arthritis indikációban öt randomizált, kettősvak, jól-kontrollált vizsgálatnál mérték fel.

Az I. vizsgálatban 271 beteget értékelték. A résztvevők mind középsúlyos-súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedő 18 éves és 18 évesnél idősebb betegek voltak, akiknél legalább egy betegséget befolyásoló reumaellenes gyógyszer nem járt eredménnyel és a metotrexát heti 12,5-25 mg-os (10 mg metotrexát intolerancia esetén) dózisaival sem lehetett kielégítő hatást elérni, és azok a betegek, akik tartósan heti 10-25 mg dózisban kaptak metotrexátot. A vizsgálat során 20, 40 illetve 80 mg Trudexa-t vagy placebót kaptak minden második héten, 24 héten át.

A II. vizsgálatban 544 beteget értékelték. A betegek mind középsúlyos-súlyos rheumatoid arthritisben szenvedtek, 18 éves és 18 évesnél idősebb betegek, esetükben legalább egy betegséget befolyásoló reumaellenes gyógyszer alkalmazása nem járt eredménnyel. Húsz illetve 40 mg Trudexa-t kaptak subcutan injekció formájában minden második héten, placebóval az alternáló heteken vagy minden héten 26 héten át; illetve placebót kaptak minden héten azonos időtartamban. Egyéb betegséget befolyásoló reumaellenes gyógyszert nem kaphattak.

A III. vizsgálatban 619 beteget értékelték. A betegek mind középsúlyos-súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedtek, 18 éves és 18 évesnél idősebb betegek, esetükben hetente 12,5 mg-tól 25 mg-ig (metotrexát intolerancia esetén 10 mg) terjedő dózisban szedett metotrexát elégtelennek bizonyult és azok a betegek, akik tartósan hetente 10 mg-tól 25 mg-ig terjedő dózisban szedték a metotrexátot. Ebben a vizsgálatban a betegeket három csoportra osztották. Az első csoportba tartozók placebo injekciót kaptak minden héten 52 héten át. A második csoport tagjai 20 mg Trudexa-t kaptak hetente 52 héten át. A harmadik csoport 40 mg Trudexa-t kapott minden második héten és placebo injekciót az alternáló heteken. Ezt követően a betegeket egy nyílt, kiterjesztett fázisba választották be, melynek során kéthetente 40 mg Trudexa-t kaptak, legfeljebb 60 hónapig.

A IV. vizsgálat elsősorban a kezelés biztonságosságát volt hivatott felmérni. Ebben a vizsgálatban 636 középsúlyos-súlyos rheumatoid arthritisben szenvedő, 18 éves és 18 évesnél idősebb beteget vontak be. A vizsgálatban részt vevő betegek vagy soha nem szedtek betegséget befolyásoló reumaellenes szereket, vagy a korábban alkalmazott anti-rheumás kezelésüket folytatták, ha a kezelés legalább 28 napig változatlan volt. A kezeléseket metotrexát, leflunomid, hidroxiklorokin, szulfaszalazin és/vagy arany sók alkalmazását foglalták magukba. A betegeket 40 mg Trudexa vagy placebo adására randomizálták, a kezelést minden második héten 24 héten át kapták.

Az V. vizsgálatban felnőtt, 799 közép súlyos-súlyos, aktív korai (betegség kezdete < 9 hónap) rheumatoid arthritisben szenvedő, methotrexáttal még nem kezelt beteget vizsgáltak. A vizsgálat 104 hétig tartó időszaka alatt a kéthetente egyszer metotrexát kombinációban adott 40 mg Trudexa, 40 mg Trudexa monoterápia, illetve metotrexát monoterápia hatását vizsgálták arra vonatkozóan, hogy a betegség jelei, megjelenése, illetve reumatoid arthritisben az ízületi károsodás előrehaladásának folyamata csökken-e.

Az I., II., és III. vizsgálatokban az elsődleges végpont, míg a IV. vizsgálatban a másodlagos végpont azon betegek százalékos aránya volt, akik a 24 illetve 26 hét leteltével egy ACR 20-as választ produkáltak. Az V. vizsgálatban az elsődleges végpont az ACR 50 választ adó betegek százalékos aránya volt a vizsgálat 52. hetében. A III. és V. vizsgálatban másik elsődleges végpontot jelentett 52 hét után a betegség progressziójának lassulása (röntgen felvételek alapján). A III. vizsgálatban elsődleges végpont volt még az életminőség megváltozása.

ACR válasz

Az ACR 20, 50 vagy 70-es választ produkáló Trudexa-kezelt betegek százalékos aránya állandó volt az I., II., és III. vizsgálatokban. Minden második héten adott 40 mg-os dózissal elért eredmények összefoglalása található a 3. táblázatban.

**3. táblázat: ACR válasz placebo-kontrollós vizsgálatokban
(Betegek százaléka)**

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

^aI. vizsgálat 24. héten, II. vizsgálat 26. héten, III. vizsgálat 24. és 52. héten

^b40 mg Trudexa minden második héten alkalmazva

^cMTX = metotrexát

**p < 0,01, Trudexa kontra placebo

NA: nincs adat

Az I-IV. vizsgálatokban az ACR választ alkotó kritériumok (duzzadt és érzékeny ízületek száma, a beteg és az orvos értékelése a betegség aktivitásáról és a fájdalomról, rokkantsági index (HAQ), CRP (mg/dl) értéke) mindegyike egyénileg is javulást mutatott 24 illetve 26 hét elteltével a placebo csoporthoz képest. A III vizsgálatban ez a javuló tendencia 52 héten át tartott. Ezt követően az ACR válasz mértéke a nyílt, kiterjesztett fázisban is a betegek nagyobb részében a 104. hétig fennmaradt. A 207 beteg közül 60 hónapig 114 továbbra is kapott minden második héten 40 mg Trudexa-t. Közülük sorrendben 86, 72 és 41 betegnél volt ACR 20/50/70-es válasz a 60. hónapban.

A IV. vizsgálatban, a Trudexa-val és a standard terápiával kezelt betegek szignifikánsan jobb ACR 20-as választ értek el mint a placeboval és a terápiával kezelték (p < 0,001).

Az I - IV. vizsgálatban, a Trudexa-val kezelt betegek statisztikailag szignifikánsan jobb ACR 20-as és 50-es választ értek el a placebo csoporttal összehasonlítva, már egy vagy két héttel a vizsgálat kezdete után.

Az V. vizsgálatban, amelybe korábbi metotrexát kezelés nélkül korai rheumatoid arthritises betegeket vontak be, a kombinációs kezelés metotrexáttal gyorsabb és jelentősen nagyobb ACR választ adott, mint a metotrexát, vagy a Trudexa monoterápia az 52. héten és a hatás fennmaradt a 104. hétig (lásd 4. táblázat).

4. táblázat: ACR válasz az V. vizsgálatban (a betegek százaléka)

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

a = a p-érték a metotrexát monoterápia és a Trudexa/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján Mann-Whitney U teszt szerint

b = a p-érték a Trudexa monoterápia és a Trudexa/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján Mann-Whitney U teszt szerint

c = a p-érték a Trudexa monoterápia és a metotrexát monoterápia páros összehasonlítása alapján Mann-Whitney U teszt szerint

Az 52. héten a Trudexa/metotrexát kombinációval kezelt betegek 42,9%-a klinikai remissióba került (DAS28 < 2,6) összehasonlítva a metotrexát monoterápiát kapó 20,6% és Trudexa monoterápiában részesült 23,4% beteggel. A Trudexa/metotrexát kombinációs terápia klinikailag és statisztikailag jobb volt, mint a metotrexát ($p < 0,001$) és Trudexa monoterápia ($p < 0,001$), a betegek alacsony betegség szintet értek el amennyiben korai mérsékelt-súlyos rheumatoid arthritisük volt. A két monoterápiás karon kapott válasz hasonló volt ($p = 0,447$).

Radiológiai válasz

A III vizsgálatban, amelyben a Trudexa-val kezelt betegek rheumatoid arthritise átlagosan 11 éve fennállt, az ízületek szerkezeti károsodását radiológiai értékeltek és a változást módosított teljes Sharp pontértékkel és összetevőivel az eróziós pontértékkel és az ízületi rés beszűkülésének pontértékével fejezték ki. Trudexa-val/metotrexáttal kezelt betegeknél szignifikánsan kisebb mértékű radiológiai progressziót mutattak ki, mint a 6 és 12 hónapig csak metotrexáttal kezelt betegeknél (lásd 5. táblázat). A nyílt, kiterjesztett fázis adatai jelzik, hogy a strukturális károsodás progressziójának csökkent mértéke 60 hónapig fenntartható a betegek egy részénél. Az eredetileg minden második héten 40 mg Trudexa-val kezelt 207 beteg közül 113-at értékelték radiológiai az 5. évnél. Közülük 66 betegnél nem észlelték a strukturális károsodás progresszióját, melynek definíciója a Teljes Sharp pontértékben bekövetkezett 0 vagy még alacsonyabb változás volt.

5. táblázat: A III vizsgálatban észlelt radiológiai változások átlaga 12 hónapot követően

	Placebo/ MTX ^a	TRUDEXA/MTX 40 mg kéthetente	Placebo/MTX- TRUDEXA/MTX (95%-os konfidencia intervallum)	P-érték
Teljes Sharp pontérték	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c

Eróziós pontérték	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
JSN ^d pontérték	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^ametotrexát

^b95%-os konfidencia intervallum a metotrexát és a Trudexa score változása közötti különbségre

^crank analízis alapján

^dÍzületi rés beszűkülése (JSP-Joint Space Narrowing)

Az V. vizsgálatban az ízületi károsodást radiológiailag is megerősítették és módosított teljes Sharp pontokban fejezték ki (lásd 6. tábl.).

6. táblázat: Radiográfiás átlagos változások az 52. héten az V. vizsgálatban

	MTX n=257 (95%-os konfidencia intervallum)	Trudexa n=274 (95%-os konfidencia intervallum)	Trudexa/MTX n=268 (95%- os konfidencia intervallum)	p-érték ^a	p-érték ^b	p-érték ^c
Teljes Sharp pont	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Eróziós pont	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 pont	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

a = a p-érték a metotrexát monoterápia és a Trudexa/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján Mann-Whitney U teszt szerint

b = a p-érték a Trudexa monoterápia és a Trudexa/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján Mann-Whitney U teszt szerint

c = a p-érték a Trudexa monoterápia és a metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján Mann-Whitney U teszt szerint

Ötvenkét, illetve 104 hétig tartó kezelés után a progresszió nélküli betegek százaléka (a módosított total Sharp pont alapértéke < 0,5-től való eltérés) jelentősen magasabb volt a Trudexa/metotrexát kombinációs kezelésben részesült betegeknél (63,8%, illetve 61,2%) összehasonlítva a metotrexát monoterápia eredményével (37,4% és 33,%, p < 0,001) és Trudexa monoterápiával (50,7%, p < 0,002 és 44,5%, p < 0,001).

Életminőség és fizikai aktivitás

Az Egészség felmérő kérdőív (Health Assessment Questionnaire-HAQ) rokkantsági indexének segítségével a négy eredeti vizsgálatban vizsgálták az egészség-függő életminőséget és fizikális működést, illetve a III. vizsgálatban ez egy előre megállapított elsődleges végpontja volt a vizsgálatnak az 52. héten. A Trudexa, adagolási módtól és dózistól függetlenül, a vizsgálatok mindegyikében a vizsgált hat hónap alatt statisztikailag szignifikáns javulást eredményezett a HAQ rokkantsági indexében a placebóval összehasonlítva és a III. vizsgálatban ugyanezt észlelték az 52. héten. A Rövid egészségfelmérés (Short Form Health Survey (SF 36)) eredményei is alátámasztják a fentieket, hogy a Trudexa, függetlenül az adagolás módjától és dózisától mind a négy vizsgálatban javulást mutatott. A fizikális komponensre (PCS) adott értékek, illetve a másodhetente alkalmazott 40 mg-os dózis esetében a fájdalmat valamint a vitalitást mérő értékek is statisztikailag szignifikáns javulást mutattak a placebóhoz képest. A krónikus betegségek terápiájának funkcionális felmérését szolgáló kérdőívben a fáradtságra adott értékek alapján statisztikailag jelentős javulás állapítható meg

mindhárom vizsgálatban, amelyben ezt kiértékelték (I., III., IV. vizsgálatok).

A III. vizsgálatban a nyílt kezelés során a fizikai funkció 260 héten (60 hónap) keresztül fenntartható volt. Az életminőség javulását legfeljebb 156 hétig (36 hónap) mérték, és a javulás ezalatt az idő alatt fennmaradt.

Az V. vizsgálatban az 52. héten a HAQ rokkantsági indexben és az SF 36 fizikai összetevőiben mutató javulás nagyobb volt ($p < 0,001$) a Trudexa/metotrexát kombinációs kezelést kapott csoportban, mint a metotrexát és Trudexa monoterápiákban. Ezek a változások a 104. hétig fennálltak.

Arthritis psoriatica

A 40 mg Trudexa hatását kéthetenkénti egyszeri adagolással közép súlyos – súlyos aktív arthritis psoriaticában szenvedő betegeken vizsgálták 2 placebo kontrollált vizsgálatban, a VI. és VII. vizsgálatban. A VI. vizsgálat 24 hét időtartammal folyt, 313 felnőtt, nem-szteroid gyulladáscsökkentőre nem reagáló beteg vett részt benne, akiknek kb. 50%-a metotrexátot kapott. A 12 hétig tartó VII. vizsgálatban 100 olyan beteget kezeltek, akik nem megfelelő választ adtak a DMARD kezelésre.

A betegek kis száma miatt nincs meggyőző bizonyíték a Trudexa hatékonyságára spondylitis ankylopoetica-szerű psoriasisos arthropathiában (lásd 7. táblázat).

7. táblázat: ACR válasz placebo-kontrollált arthritis psoriaticában (betegek százaléka)

	VI. vizsgálat		VII. vizsgálat	
Válasz	Placebo (N=162)	Trudexa (N=151)	Placebo (N=49)	Trudexa (N=51)
ACR 20				
12. hét	14%	58%***	16%	39%*
24. hét	15%	57%***	N/A	N/A
ACR 50				
12. hét	4%	36%***	2%	25%***
24. hét	6%	39%***	N/A	N/A
ACR 70				
12. hét	1%	20%***	0%	14%*
24. hét	1%	23%***	N/A	N/A

*** = $p < 0,001$ minden összehasonlításra Trudexa és placebo között

* = $p < 0,05$ minden összehasonlításra Trudexa és placebo között

N/A nincs adat

A VI. vizsgálatban az ACR válaszok hasonlóak voltak az alkalmazott metotrexát kombinációtól függetlenül (vele vagy nélküle).

A Trudexa-val kezelt betegek a fizikai funkcióban javulást értek el, amit a HAQ és az SF 36 vizsgálatok is igazoltak a kiindulási szinttől (base-line) a 24. hétig.

Spondylitis ankylopoetica

A 40 mg Trudexa hatását kéthetenkénti egyszeri adagolással 393 aktív spondylitis ankylopoeticában szenvedő olyan betegen vizsgálták két, randomizált, 24 hetes, kettős-vak, placebo-kontrollált vizsgálatban (betegség aktivitásának átlagos pontértéke [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] 6,3% volt mindegyik csoportban), akik nem adtak megfelelő választ a szokásos kezelésre. 79 beteg (20,1%) kezelését megszakítás nélkül, a betegséget befolyásoló reumaellenes szerekkel folytatták, és 37 beteget (9,4%) glükokortikoiddal kezeltek. A vak szakaszt egy nyílt vizsgálati fázissal folytatták, amelynek során a betegek kéthetenkénti subcutan 40 mg Trudexa-t kaptak, további 28 héten keresztül. Azok a betegek, akik nem érték el az ASAS 20-at ($n = 215$, 54,7%) a 12.

vagy a 16. vagy a 20. hétre a nyílt, kéthetente 40 mg adalimumab subcutan kezelésből korai kizárásra kerültek, és ezután nem reagálóként dolgozták fel a kettős-vak statisztikai elemzés során.

Egy 315 betegen végzett nagyobb klinikai vizsgálatban (VIII) az eredmények a spondylitis ankylopoetica jeleinek és tüneteinek statisztikailag szignifikáns javulását mutatták a Trudexa-val kezelt betegek körében, a placebóval kezeltékhez képest. Szignifikáns hatást először a 2. héten észleltek, ami 24 héten keresztül fennmaradt (8. táblázat).

8. táblázat – Hatásosságot mutató válaszreakciók placebo-kontrollos AS vizsgálatban – VIII. vizsgálat
Jelek és tünetek csökkenése

Válasz	Placebo N=107	Trudexa N=208
ASAS ^a 20		
2. hét	16%	42%***
12. hét	21%	58%***
14. hét	19%	51%***
ASAS 50		
2. hét	3%	16%***
12. hét	10%	38%***
14. hét	9%	35%***
ASAS 70		
2. hét	0%	7%**
12. hét	5%	23%***
14. hét	8%	24%***
BASDAI ^b 50		
2. hét	4%	20%***
12. hét	16%	45%***
14. hét	15%	42%***

***, ** Statisztikailag szignifikáns különbség ($p < 0,001$, $< 0,01$) a Trudexa és a placebo- csoportok között a 2, 12 és 24. héten is

^a ASsessment in Ankylosing Spondylitis (értékelés spondylitis ankylopoeticában) (ASAS értékeket [20, 50, 70] elérők aránya)

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BAS Betegség Aktivitási Index)

Trudexa-val kezelt betegek szignifikánsan nagyobb mértékű javulást mutattak a 12. héten mind a SF36-ban, mind az Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL) (Spondylitis ankylopoetica Életminőség Kérdőív) alapján, ami 24 héten keresztül fennmaradt.

Hasonló trendeket (nem minden esetben statisztikailag szignifikáns) észleltek egy kisebb, 82 aktív spondylitis ankylopoeticában szenvedő beteg bevonásával végzett randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban (IX).

Crohn-betegség

A Trudexa biztonságosságát és hatékonyságát több mint 1400, közép- és súlyos aktivitású Crohn-betegségben (CDAI [Crohn's Disease Activity Index – Crohn-betegség aktivitási index] ≥ 220 – ≤ 450) szenvedő betegen értékelték randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban. A beválasztott betegek közül 478 (32%) betegsége a javallatokban meghatározott populációnak (lásd 4.1 pont) megfelelően súlyos volt (CDAI pontszám > 300 és kortikoszteroidokat és/vagy immunszuppresszív szereket is kaptak egyidejűleg). Az aminoszalicilátok, kortikoszteroidok és/vagy

immunmodulánsok alkalmazását változatlan dózisban engedélyezték; e szerek legalább egyikét a betegek 79%-a továbbra is kapta.

A klinikai remisszió indukcióját (meghatározás szerint CDAI < 150) két vizsgálat (a CLASSIC I és a GAIN) értékelte. A CLASSIC I vizsgálatban 299, TNF-antagonistával korábban még nem kezelt beteget soroltak véletlenszerűen a négy terápiás csoport valamelyikébe (placebo-kezelés a 0. és a 2. héten; 160 mg Trudexa a 0. és 80 mg a 2. héten; 80 mg Trudexa a 0. és 40 mg a 2. héten; 40 mg Trudexa a 0. és 20 mg a 2. héten). A GAIN-vizsgálatban 325 beteget, akinél hatástalanná vált az infliximab, vagy infliximab-intolerancia állt fenn, véletlenszerű besorolás alapján a 0. héten 160 mg, illetve a 2. héten 80 mg Trudexa-val vagy a 0. és a 2. héten adott placebóval kezelték. A primer nem reagálókat kizárták a vizsgálatokból, ezért ezeket a betegeket a továbbiakban nem értékelték.

A klinikai remisszió fenntartását a CHARM-vizsgálat értékelte. Ennek során 854 beteget kezelték nyílt vizsgálati elrendezésben, a 0. héten 80 mg, a 2. héten 40 mg dózissal. A 4. héten a résztvevőket véletlenszerűen sorolták be minden második héten 40 mg dózissal, hetente 40 mg dózissal vagy placebóval kezelt csoportba, összességében 56 hetes vizsgálati időtartammal. A kezelés 4. hetében a klinikailag reagáló (a CDAI $\geq$ 70 pontos csökkenése) betegek csoportját rétegezték, és eredményeiket a kezelésre a 4. hétig klinikailag nem reagáló betegektől különválasztva értékelték. A 8. hét után engedélyezték a kortikoszteroid fokozatos csökkentését.

A 9. táblázat a CLASSIC I és a GAIN-vizsgálat során kiváltott remisszió gyakoriságát és a kezelésre reagáló betegek részarányát összegezi.

**9. táblázat: Klinikai remisszió és reakció indukció
(a betegek százaléka)**

	CLASSIC I: Infliximab-naív betegek			GAIN: Infliximabmal már kezelt betegek	
	Placebo N=74	Trudexa 80/40 mg N=75	Trudexa 160/80 mg N=76	Placebo N=166	Trudexa 160/80 mg N=159
4. hét					
Klinikai remisszió	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klinikai álasz(CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Az összes p-érték a Trudexa versus. placebo kezelés során regisztrált részarányok páronkénti összehasonlításaira vonatkozik.

* p < 0,001

** p < 0,01

A 160/80 mg, illetve a 80/40 mg dózisú indukciós kezelések után a 8. héten hasonló remissziós rátát regisztráltak; a 160/80 mg dózissal kezelt csoportban gyakrabban észleltek mellékhatásokat.

A CHARM vizsgálat 4. hetében a betegek 58%-án (499/854 betegen) mutatkozott klinikai hatás; a primer elemzést ezeknek a résztvevőknek az eredményein végezték el. A kezelésre a 4. héten klinikailag reagáló betegek 48%-át korábban már kezelték más TNF-antagonistával. A tartós remisszió elért, illetve a kezelésre reagáló betegek részarányát a 10. táblázat mutatja be. A klinikai remisszióban lévő betegek részaránya viszonylag állandó maradt, függetlenül a TNF -antagonista expozíciótól.

**10. táblázat: A klinikai remisszió és válasz fenntartása
(betegek százaléka)**

	Placebo	40 mg Trudexa minden második héten	40 mg Trudexa hetente
26. hét	N=170	N=172	N=157
Klinikai remisszió	17%	40%*	47%*
Klinikai válasz (CR-100)	27%	52%*	52%*
Szteroid-kezelés nélkül is ≥ 90 napja remisszióban lévő betegek ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
56. hét	N=170	N=172	N=157
Klinikai remisszió	12%	36%*	41%*
Klinikai válasz (CR-100)	17%	41%*	48%*
Szteroid-kezelés nélkül is ≥ 90 napja remisszióban lévő betegek ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* $p < 0,001$ Trudexa-val *versus* placebóval kezelt csoportokban regisztrált részarányok páronkénti összehasonlítása

** $p < 0,02$ Trudexa-val *versus* placebóval kezelt csoportokban regisztrált részarányok páronkénti összehasonlítása

^a A vizsgálat kezdetekor kortikoszteroidokkal kezelt betegek közül.

A kezelésre a 4. hétig nem reagáló betegek közül a fenntartó Trudexa-kezelésben részesülők 43%-án, míg a placebo-kezelésben részesülők 30%-án jelentkezett terápiás hatás a 12. hétig. Ezek az eredmények amellel szólnak, hogy egyes, a kezelésre a 4. hétig nem reagáló betegek fenntartó kezelését előnyös lehet a 12. hétig folytatni. A kezelést a 12. héten túl is folytatva már nem nőtt számottevően a kezelésre reagálók részaránya (lásd 4.2 pont).

Életminőség

A CLASSIC I és a GAIN-vizsgálatokban statisztikailag szignifikáns javulást értek el a betegség-specifikus Gyulladásos bélbetegség kérdőív (IBDQ – Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) összpontszámában a kezelés 4. hetében azoknál a betegeknél, akiket a véletlenszerűen a Trudexa 80/40 mg, illetve Trudexa 160/80 mg csoportokba soroltak be, a placebo-csoportba sorolt betegekével összehasonlítva, és ezt észlelték a CHARM-vizsgálat során is a 26. és az 56. héten az adalimumabbal, illetve placebóval kezelt betegcsoportokban.

Immunogenitás

Adalimumab-ellenes antitestek képződése az adalimumab clearance-ének növekedésével és a hatékonyságának csökkenésével jár. Az adalimumab-ellenes antitestek jelenléte és a mellékhatások között nincs nyilvánvaló összefüggés.

Az I., II., és III. vizsgálatokban a betegeknél a 6. – 12. hónapok közti időszakban különböző időpontokban vizsgálták az adalimumab-ellenes antitesteket. A pivotál vizsgálatokban, 1053-ból 58 betegben (5,5%) találtak adalimumab-ellenes antitesteket a Trudexa-val kezelt csoportban, míg ez az arány 2/370 (0,5%) volt a placebo-csoportban. Az egyidejűleg metotrexátot nem kapó betegeknél az incidenciája 12,4% volt, az adalimumabot a metotrexát mellé kiegészítésként kapóknál észlelt 0,6%-os incidenciához képest.

Az arthritis psoriaticában szenvedő betegek esetében 376 közül 38 adalimumabbal kezelt betegben (10%) mutattak ki adalimumab-ellenes antitesteket. Metotrexátot egyidejűleg nem kapó betegeknél az incidenciája 13,5% volt (24/178 beteg), az adalimumabot a metotrexát mellé kiegészítésként kapóknál észlelt 7%-kal (14/198) szemben.

A 269 adalimumabbal kezelt, Crohn-betegségben szenvedő beteg közül 7 (2,6%) szérumban mutattak ki adalimumab-elleni antitesteket.

Az immunogenitási vizsgálatok termék-specifikusak, így az antitest-ráták összehasonlítása más termékekével nem helyes.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

40 mg adalimumab egyszeri subcutan beadását követően a gyógyszer felszívódása és eloszlása lassú volt, a szérumban a csúskoncentrációt csak a beadást követő 5. napon érte el. A szer átlagos abszolút biohasznosulása, 40 mg adalimumab subcutan beadását követően, három vizsgálat eredményei alapján 64% volt. 0,25 mg/kg-tól 10 mg/kg-ig terjedő dózis egyszeri intravénás beadását követően a szérumban a dózissal arányosan volt. 0,5 mg/kg-os dózis (~40 mg) beadását követően, a clearance 11 és 15 ml/óra között, az eloszlási térfogat (V_{ss}) 5-6 liter között változott, míg az átlagos fél életidő megközelítőleg két hét volt. Az adalimumab synovialis folyadékban mérhető koncentrációja néhány rheumatoid arthritisben szenvedő beteg vizsgálata alapján, a szérumban a koncentráció 31-96%-a volt.

Rheumatoid arthritises (RA) betegek minden második héten subcutan beadott 40 mg Trudexa után az átlagos steady - state koncentráció megközelítőleg 5 µg/ml volt metotrexát nélkül adva, míg metotrexáttal együtt alkalmazva ez az érték 8-9 µg/ml volt. A adalimumab steady - state szérumban a koncentrációja csaknem arányosan nőtt a dózissal, kéthetenként illetve hetenként adott, 20, 40 illetve 80 mg-ra való emelésével.

Crohn-betegségben szenvedő betegeknek a Trudexa 80 mg-os telítő adagja a 0. héten, majd 40 mg a 2. héten kb. 5,5 µg/ml-es minimális adalimumab szérumszintet eredményez az indukció időszakában. A 0. héten 160 mg-os telítő dózist, majd az 1. héten 80 mg Trudexa-t adva az adalimumab minimális szérumszintje kb. 12 µg/ml-ot ér el az indukció időszakában. Megközelítőleg 7 µg/ml egyensúlyi minimális szérumszintet mértek olyan Crohn-betegségben szenvedő betegeknek, akik minden második héten 40 mg Trudexa-t kaptak fenntartó adagként.

Ezerháromszáz RA beteg bevonásával végzett populációs farmakokinetikai vizsgálatokból származó adatok alapján derült ki, hogy a testsúly növekedésével nő az adalimumab clearance. A testsúlykülönbség korrekciója után úgy látszik, a nemnek és az életkornak minimális hatása van az adalimumab clearance-ére. A szérumban mérhető szabad-adalimumab koncentráció (az adalimumabnak az anti-adalimumab antitestekhez (AAA) nem kötött frakciója) alacsonyabbnak bizonyult olyan betegek esetében, akiknél mérhető az AAA-k szintje. A Trudexa-t nem vizsgálták gyermekeken, máj, illetve vesekárosodásban szenvedő betegekben.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Egyszeri dózissal, ismételt dózissal toxicitási és genotoxicitási nem klinikai vizsgálatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre.

Majmokon folytattak vizsgálatot a gyógyszernek az embrionális-magzati fejlődésre, illetve a perinatalis fejlődésre gyakorolt hatásának felmérésére, aminek során 0,30 mg/kg illetve 100 mg/kg dózissal adalimumabot adtak majmoknak (csoportonként 9 - 17 majom volt), a magzati károsodás minden jele nélkül. Carcinogenitási vizsgálatok, illetve fertilitás és postnatalis toxicitási vizsgálatok nem történtek a megfelelő kísérleti modell hiánya miatt, tekintettel arra, hogy az adalimumabnak korlátozott a keresztreaktivitása rágszáló TNF-vel, illetve a rágszálókban neutralizáló antitestek képződnek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mannit,
citromsav-monohidrát,
trinátrium-citrát,
nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát,
dinátrium-hidrogén-foszfát-dihidrát,
nátrium-klorid,
poliszorbát 80,
nátrium-hidroxid,
injekcióhoz való víz.

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

18 hónap

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C - 8°C).

A gyógyszert a külső csomagolásban kell tartani. Nem fagyasztható.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Trudexa 40 mg oldatos injekció egyszer használatos, tűvédővel ellátott előretöltött fecskendőben (I. típusú üveg) kórházi és gondozói alkalmazásra.

Csomagolási egység:

1 előretöltött fecskendő (0,8 ml steril oldat) és egy alkoholos törülköző, bliszterfóliában.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Nagy-Britannia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA (I)

EU/1/03/257/006

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

2003. szeptember 1.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

{ÉÉÉÉ/HH}

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Trudexa 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

40 mg adalimumab 0,8 ml-es, egyadagos, előretöltött injekciós tollban.

Az adalimumab egy rekombináns humán monoklonális antitest, melyet kínai hörcsög petefészek sejtekben állítanak elő.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció előretöltött injekciós tollban.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Rheumatoid arthritis

Metotrexáttal együtt adagolva javallott:

- közepsúlyos, illetve súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedő felnőtt betegek kezelésére, ha a betegséget befolyásoló reumaellenes szerek (disease-modifying antirheumatic drugs), beleértve a metotrexátot, nem hatásosak.
- súlyos, aktív és progresszív rheumatoid arthritis betegségben szenvedő felnőttek kezelésére, akiket előzőleg még nem kezeltek metotrexáttal.

A Trudexa metotrexát-intolerancia esetén, vagy ha a folyamatos metotrexát-kezelés nem megfelelő, monoterápiaként is alkalmazható.

A Trudexa csökkenti a röntgen felvétellel kimutatott ízületi károsodás progressziójának mértékét és javítja a fizikai funkciókat, ha metotrexáttal kombinálva kerül alkalmazásra.

Arthritis psoriatica

Trudexa javasolt felnőttkori aktív és progresszív arthritis psoriatica kezelésére, ha a betegséget befolyásoló reumaellenes szerek (disease-modifying antirheumatic drugs) használata nem járt terápiás sikerrel.

Spondylitis ankylopoetica

Trudexa felnőttkori súlyos, aktív spondylitis ankylopoetica kezelésére javallott, ha a beteg ahagyományos kezelésre nem megfelelő módon reagált.

Crohn-betegség

A Trudexa súlyos, aktív Crohn-betegség kezelésére javallott olyan betegeknél, akik nem reagáltak a kortikoszteroiddal és/vagy immunszuppresszív szerrel végzett teljes és adekvát kúrára, vagy akik nem

tolerálják ezeket a szereket, vagy akiknél e szerek alkalmazása orvosi szempontból ellenjavallt. Indukciós kezelésként a Trudexa-t kortikoszteroidokkal együtt kell adni. A Trudexa adható monoterápiaként kortikoszteroid intolerancia esetén, vagy ha a kortikoszteroid-kezelés folytatólagosan nem alkalmazható (lásd 4.2 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Trudexa-val történő kezelést csak olyan szakorvos kezdhet el, illetve folytathat, aki jártas a rheumatoid arthritis, az arthritis psoriatica, a spondylitis ankylopoetica vagy a Crohn-betegségdiagnosztikájában és kezelésében. A Trudexa-val kezelt betegek egy készenléti adatlapot kapnak.

A helyes injekciós technika elsajátítása után a betegek, ha az orvos úgy ítéli meg, akár önmaguknak is beadhatják a Trudexa-t, szükség szerinti orvosi ellenőrzés mellett.

A Trudexa-kezelés ideje alatt optimalizálni kell a más szerek (pl. kortikoszteroidok és/vagy immunmodulánsok) alkalmazásával végzett terápiát.

Felnőttek

Rheumatoid arthritis

A Trudexa javasolt dózisa rheumatoid arthritisben szenvedő felnőttek esetében 40 mg adalimumab, kéthetente egy alkalommal egy adagban subcutan injekció formájában. A metotrexát folytatása javasolt a Trudexa-val való kezelés ideje alatt.

Glükokortikoidok, szalicilátok, nem-szteroid gyulladáscsökkentők, illetve analgetikumok adása is folytatható a Trudexa-kezelés ideje alatt. A metotrexáton kívüli más, betegséget befolyásoló reumaellenes szerekkel való együttes szedést illetően lásd a 4.4 és az 5.1 pontokat.

Monoterápiában, olyan betegek esetében, akiknél hatáscsökkenés mutatkozik, jó eredmény érhető el a dózis hetenkénti 40 mg-ra való emelésével.

Arthritis psoriatica és spondylitis ankylopoetica

A Trudexa ajánlott adagja arthritis psoriaticában és spondylitis ankylopoetica eseteiben 40 mg adalimumab kéthetente egy alkalommal subcutan injekcióban.

A fenti összes javallat esetén a rendelkezésre álló adatok alapján a klinikai válasz általában 12 héten belül elérhető a kezeléssel. Olyan betegek esetében, akik ezen idő alatt nem reagálnak a kezelésre, a terápia folytatása alaposan megfontolandó.

Crohn-betegség

A Trudexa javasolt adagolása súlyos Crohn-betegségben szenvedő felnőttek indukciós kezelésére 80 mg a 0. héten, majd 40 mg a 2. héten. Ha hamarabb szükséges elérni a terápiás hatást, akkor a készítmény alkalmazható a 0. héten 160 mg (a dózis beadható 4 injekcióban egyetlen napon, vagy napi 2 injekcióban két egymást követő napon), a 2. héten 80 mg dózisban annak tudatában, hogy az indukciós kezelés során nagyobb a mellékhatások kockázata.

Az indukciós kezelést követően a javasolt adag 40 mg minden második héten, subcután injekcióban. Ha a betegnél abbahagyták a Trudexa alkalmazását, és kiújulnak a betegség okozta panaszok és tünetek, újrakezldhető a Trudexa adása. Kevés a tapasztalat a kezelés újrakezdésével, ha az előző dózis beadása után 8 hétnél hosszabb idő telt el.

A fenntartó kezelés során a kortikoszteroidokat a klinikai irányelvekkel összhangban fokozatosan csökkenteni lehet.

Azoknál a betegeknél, akiknél csökken a terápiás hatás, előnyös lehet a Trudexa dózis intenzitását heti 40 mg-ra emelni.

Azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés 4. hetéig nem jelentkezik terápiás hatás, előnyös lehet a fenntartó kezelést folytatása a 12. hétig. A kezelésre ennyi idő alatt sem reagáló betegek esetében körültekintően át kell gondolni a terápia folytatását.

Idős betegek

Az adagolás megváltoztatása nem szükséges.

Gyermekek és serdülők

Gyermekek esetében nincs tapasztalat.

Csökkent vese- illetve májműködés

Ezen betegpopulációkban nem állnak rendelkezésre adatok, így dózissra javaslat nem tehető.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Aktív tuberkulózis vagy más súlyos fertőzés, mint sepszis vagy opportunist fertőzések (lásd 4.4 pont).

Középsúlyos, súlyos szívelégtelenség (NYHA III/IV) (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Fertőzések

A Trudexa-val való kezelés előtt, alatt és után a betegek szoros megfigyelése szükséges a fertőzések, beleértve a tuberkulózis észlelését. Tekintettel arra, hogy az adalimumab teljes eliminációja akár öt hónapot vehet igénybe, a megfigyelés ezen idő alatt is szükséges.

Trudexa-val való kezelés nem kezdhető aktív fertőzésben szenvedő betegek esetében, beleértve a krónikus és lokális fertőzéseket is, amíg a fertőzés nem gyógyul meg.

Szoros megfigyelés alatt kell tartani azokat a betegeket, akiknél a Trudexa-val való kezelés során alakul ki új fertőzés. A Trudexa-val való kezelést abba kell hagyni, olyan esetekben, amikor súlyos fertőzés alakul ki mindaddig, míg a fertőzés meg nem gyógyul. Az orvos különös gonddal döntsön a Trudexa adása mellett olyan betegek esetében, akiknek az anamnézisében visszatérő, gyakori fertőzések illetve fertőzésekre való hajlamosító tényező szerepel az immunosuppresszív szerek egyidejű alkalmazását is beleértve.

Súlyos fertőzéseket, sepsist, tuberculózt és egyéb opportunist fertőzéseket, haláleseteket is leírtak Trudexa-val való kezelés során.

Súlyos fertőzések:

A klinikai vizsgálatokban a Trudexa-t kapó betegeknél a súlyos fertőzések fokozott kockázatát igazolták. Ezt a megállapítást a forgalomba hozatali követő jelentések is alátámasztják. Különösen

nagy jelentőségűek az olyan fertőzések, mint a pneumonia, a pyelonephritis, a szeptikus arthritis, valamint a septicemia.

Tuberkulózis:

Vannak tuberkulózisról szóló beszámolók a Trudexa-val kezelt betegeknél. Megjegyzendő, hogy a beszámolók zömében a tuberkulózis extrapulmonális, azaz disszeminált volt.

A Trudexa-val való kezelés megkezdése előtt minden beteget meg kell vizsgálni aktív és inaktív (látens) tuberkulózis irányában. A vizsgálat során fel kell venni a beteg részletes kórtörténetét, különös tekintettel a tuberkulózisra vonatkozóan. Tisztázni kell, hogy a beteg kapcsolatban állt-e bármikor aktív tuberkulózisban szenvedő beteggel, illetve a múltban vagy jelenleg immunszuppresszív kezelés alatt áll-e. Minden beteg esetében a megfelelő szűrő vizsgálatok pl.tuberkulin bőrteszt és mellkas röntgen elvégzése szükséges (helyi irányelvek követendők). A szűrővizsgálatok elvégzésének tényét fel kell tüntetni a készletlenti adatlapon.

A kezelést indikáló orvosnak számolnia kell az ál-negatív tuberculin bőrteszt lehetőségével is, különösen súlyos, illetve immundeficiens betegek esetében.

Ha a diagnózis aktív tuberkulózis, a Trudexa-kezelést nem szabad elkezdni (lásd 4.3 pont).

Latens tuberkulózis eseteiben, a Trudexa-kezelés megkezdése előtt megfelelő profilaktikus antituberkulotikus kezelést kell indítani a helyi javaslatok figyelembevételével. A Trudexa-kezeléstől várható haszon, illetve a kezelés kockázata ezen esetekben különösen mérlegelendők.

A betegeket külön figyelmeztetni kell arra, hogy ha a Trudexa-kezelés alatt vagy után a tuberkulózisra jellemző tüneteket (pl.tartós köhögés, fogyás, kisebb fokú láz) észlelnek magukon, azonnal forduljanak orvoshoz.

Egyéb opportunistá fertőzések:

A Trudexa-kezelés során súlyos, heves lefolyású opportunistá fertőzések – pl. *Pneumocystis carinii* pneumonia, disszeminált histoplasmosis, listeriosis, valamint aspergillosis – kialakulásáról számoltak be.

Ha a Trudexa-val kezelt betegen általános állapotromlást tükröző vagy fertőzésre utaló, huzamosan fennálló/atípusos panaszok/tünetek észlelhetők, akkor opportunistá fertőzés lehetőségét is számításba kell venni.

Hepatitis B reaktiválódása

TNF-antagonistákat (többek között Trudexa-t) kapó, hepatitis B idült vírushordozó betegeknél a hepatitis B reaktiválódása fordult elő. Néhány esetben ez halálhoz vezetett. A HBV fertőzés által veszélyeztetett betegeknél a Trudexa-kezelés elkezdése előtt meg kell vizsgálni, hogy van-e korábbi HBV fertőzésre utaló bizonyíték. A Trudexa terápiára szoruló HBV hordozókat a kezelés ideje alatt, illetve a befejezését követő néhány hónapon keresztül gondosan meg kell figyelni, hogy jelentkeznek-e rajtuk aktív HBV fertőzésre utaló panaszok és tünetek. A HBV hordozóknak a HBV reaktiválódásának megelőzése céljából végzett TNF-antagonista és antiretrovirális szer kombinációjával végzett kezeléséről nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok. Azoknál a betegeknél, akiknél a HBV reaktiválódása alakul ki, abba kell hagyni a Trudexa adását, és hatékony antiretrovirális szer adását, valamint megfelelő szupportív kezelést kell kezdeni.

Neurológiai vonatkozások

A TNF-antagonisták, beleértve a Trudexa-t, néhány esetben összefüggésbe kerültek központi idegrendszeri demyelinizációs betegség klinikai szimptomáinak és/vagy radiológiai bizonyítékának új megjelenésével vagy súlyosbodásával. A gyógyszert felíró orvosnak különös gonddal kell eljárnia,

olyan esetekben, amikor Trudexa-kezelés lehetősége felmerül régi vagy friss demyelinizációs központi idegrendszeri betegségben szenvedő betegeknél.

Allergiás reakciók

A klinikai vizsgálatok során subcutan alkalmazott Trudexa mellett nem tapasztaltak súlyos allergiás mellékhatásokat. Enyhe allergiás reakciók is csak ritka esetben fordultak elő a Trudexa-val végzett klinikai vizsgálatok során. A Trudexa posztmarketing alkalmazása során nagyon ritkán jelentettek súlyos allergiás reakciót, beleértve az anafilaxiát. Ha anafilaxiás vagy más súlyos allergiás reakció előfordulna, a Trudexa adását azonnal abba kell hagyni, és a megfelelő kezelést kell elkezdeni.

A fecskendő tűvédő kupakja természetes gumit (latex) tartalmaz. Ez súlyos allergiás reakciót válthat ki latexre érzékeny betegeknél.

Immunszuppresszió

Rheumatoid arthritisben szenvedő, Trudexa-val kezelt 64 beteg vizsgálata során nem tapasztaltak csökkent késői típusú hyperszenzitivitási reakciót, alacsonyabb immunglobulin szinteket, illetve nem észleltek változást az effektor-T és B sejtek, és NK-sejtek, monocyták/macrophagok és neutrophilek számában.

Malignus és lymphoproliferatív betegségek

A TNF-gátlókkal végzett, kontrollált klinikai vizsgálatok során a TNF-gátlót kapott betegek körében nagyobb számban észleltek malignomákat, beleértve a lymphomát, mint a kontroll csoport betegeinél. Ez azonban ritkán fordult elő. A kockázat megítélését tovább nehezíti, hogy a lymphoma kialakulásának szempontjából alapvetően veszélyeztetettebbek azok a rheumatoid arthritisben szenvedő betegek, akiknek régóta fennálló, fokozott aktivitású, gyulladásos betegségük van. Jelenlegi ismereteink szerint a TNF-gátlókkal kezelt betegeknél a lymphoma vagy más malignus betegségek kialakulásának lehetséges rizikója nem zárható ki.

Ezidáig nem végeztek vizsgálatokat Trudexa-kezeléssel olyan betegeken, akiknek kórtörténetében malignitás szerepelt, vagy a kezelés alatt malignus folyamatok jelentkeztek. Ezért ezen betegek Trudexa-kezelésbe való bevonásának mérlegelésekor fokozott elővigyázatosság szükséges (lásd 4.8 pont).

Egy másik TNF-elleni szer, az infliximab hatásait közép-súlyos-súlyos idült obstruktív tüdőbetegségben (COPD) értékelték egy előzetes klinikai vizsgálattal. Az infliximabbal kezelt betegeken több rosszindulatú (javarészt tüdő-, fej-, vagy nyaki) daganatot észleltek, mint a kontroll-csoportban. A kórelőzmény alapján mindegyik beteg erős dohányos volt. Ennélfogva, COPD-ban szenvedő, valamint az erős dohányzás miatt rosszindulatú daganat kialakulása szempontjából fokozottan veszélyeztetett betegeken körültekintően kell alkalmazni a TNF-antagonistákat.

Hematológiai reakciók

TNF gátló szerek használata kapcsán ritkán pancytopeniáról számoltak be, beleértve az aplasticus anaemiát is. A Trudexa kapcsán ritkán számoltak be hematológiai mellékhatásokról, köztük klinikailag jelentős cytopeniáról (pl. thrombocytopenia, leukopenia). Minden betegnél javasolt az azonnali orvosi felügyelet, amennyiben Trudexa-kezelés alatt a vérképváltozásra utaló jelek és tünetek jelentkeznek (pl. állandósult láz, véraláfutások, vérzés, sápadtság). A Trudexa-kezelés megszakítását fontolóra kell venni, ha a betegnél igazolt, jelentős hematológiai eltérések vannak.

Védőoltások

Egy vizsgálat 226 rheumatoid arthritises, adalimumabbal vagy placebóval kezelt résztvevőjén hasonló antitest-választ figyeltek meg a *Pneumococcus* 23 szerotípusát tartalmazó standard oltóanyaggal,

valamint a trivalens influenza vírus vakcinával szemben. Nincs adat arról, hogy Trudexa-val kezelt betegek élő kórokozót tartalmazó vakcinával végzett védőoltása esetén bekövetkezhessen-e a fertőzés másodlagos transzmissziója. A Trudexa-val kezelt betegeknek – élő kórokozót tartalmazó vakcinák kivételével – adható egyidejűleg védőoltás.

Pangásos szívelégtelenség

Egy másik TNF- antagonistával végzett klinikai vizsgálat során a pangásos szívelégtelenség súlyosbodását illetve a pangásos szívelégtelenséggel összefüggésben levő halálesetek számának növekedését tapasztalták. A pangásos szívelégtelenség súlyosbodásáról szintén beszámoltak Trudexa-val kezelt betegeknél. A Trudexa-t csak fokozott óvatossággal szabad használni enyhe szívelégtelenségben (NYHA I/II) szenvedők kezelésére. A Trudexa kontraindikált a közép-súlyos-súlyos szívelégtelenség eseteiben (lásd 4.3 pont). A Trudexa-kezelést fel kell függeszteni minden olyan beteg esetében, akinél a pangásos szívelégtelenség rosszabbodása, illetve új tünet megjelenése tapasztalható.

Autoimmun folyamatok

A Trudexa-val való kezelés során auto-antitestek képződése előfordulhat. A Trudexa hosszútávú hatása az autoimmun betegségek kialakulására nem ismert. Ha a Trudexa alkalmazása után lupus-szerű szindrómára utaló tünetek jelentkeznek, továbbá kettős szálú DNS elleni antitestek jelennek meg, akkor nem szabad folytatni a Trudexa adását (lásd 4.8 pont).

TNF- antagonisták és anakinra együttládása

Klinikai vizsgálatokban súlyos fertőzéseket tapasztaltak előnyösebb klinikai hatás nélkül anakinra és egy másik TNF-antagonista, az etanercept együttes adásakor, amennyiben a kombinált kezelés hatását az önmagában adagolt etanercept hatásával hasonlították össze. Az etanercept és anakinra kombinációs kezelésnél észlelt mellékhatások természete miatt hasonló toxicitás várható az anakinra és más TNF-antagonista kombinációnál is. Ezért az adalimumab és anakinra kombináció adása nem javasolt.

Sebészeti

Sebészeti beavatkozások során Trudexa-val kezelt betegek körében biztonságossági tapasztalatok korlátozottan állnak rendelkezésre. Az adalimumab hosszú felezési idejét a tervezett műtéti beavatkozás során figyelembe kell venni. Trudexa-kezelés alatt műtéti beavatkozást igénylő beteget infekció tekintetében szorosan monitorizálni kell és megfelelő módon kell ellátni. Korlátozottak az ízületi plasztikai beavatkozások során Trudexa-val kezelt betegek körében a biztonságossági tapasztalatok.

Vékonybél-elzáródás

A Crohn-betegség miatt végzett kezelés hatástalansága műtéti kezelést igénylő, heges szűkület jelenlétére utalhat. A rendelkezésre álló adatok alapján a Trudexa nem idéz elő bélszűkületet, és nem is súlyosbítja a már kialakult stricturát.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A Trudexa-t vizsgálták monoterápiában, illetve metotrexát kombinációban szedő rheumatoid arthritises, valamint arthritis psoriaticában szenvedő betegek köreiben is. Ha a Trudexa-t kombinációban adták metotrexáttal az antitestképződés alacsonyabb volt (< 1%), mint monoterápiában. A Trudexa metotrexát nélküli alkalmazása fokozott antitestképződést, továbbá az adalimumab-clearance fokozódását és a hatékonyság csökkenését eredményezte (lásd 5.1 pont).

4.6 Terhesség és szoptatás

Az adalimumabban kapcsolatban nincsenek terhességre vonatkozó klinikai adatok. Majmokban végzett fejlődés toxicitási vizsgálat során anyai, illetve embriótoxicitásra vagy teratogenitásra utaló eltérést nem észleltek. Az adalimumab postnatalis toxicitást okozó, illetve termékenységet befolyásoló hatására vonatkozó preklinikai adatok nem állnak rendelkezésre (lásd 5.3 pont).

A TNF-alfa gátlást okozó hatása miatt, a terhesség alatt adott adalimumab befolyásolhatja az újszülött normális immunreakcióit. Az adalimumab alkalmazása nem javasolt terhességben. Fogamzásképes nőbetegek esetében fokozottan ajánlott a fogamzásgátlás a Trudexa-kezelés alatt, illetve az utolsó kezelést követő öt hónapban.

A szoptatás alatti kezelésről

Nem ismert, hogy az adalimumab kiválasztódik-e az anyatejbe illetve, hogy felszívódik-e a tápcsatornából.

Tekintettel arra, hogy a humán immunglobulinok kiválasztódnak az anyatejbe, az utolsó Trudexa-kezelést követően legalább öt hónapon keresztül szoptatni nem szabad.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Klinikai vizsgálatok

A Trudexa-t 5293 beteg bevonásával tanulmányozták kontrollált és nyílt vizsgálatokban, legfeljebb 60 hónapig. Ezekbe a vizsgálatokba rövidebb vagy hosszabb ideje rheumatoid arthritisben és arthritis psoriaticában és spondylitis ankylopoeticában, vagy Crohn-betegségben szenvedő betegeket választottak be. Az 1. táblázat adatai az (I - IX, CLASSIC I, GAIN és CHARM) kontrollált vizsgálatokon (leírásuk az 5.1 pont) alapulnak, melyek során 3271 beteg részesült Trudexa-kezelésben és 1809 beteg kapott placebót, vagy aktív összehasonlító gyógyszert az ellenőrzött periódusban.

Azon betegek aránya, akik az I - IX, CLASSIC I, GAIN és CHARM vizsgálatok kettős-vak, kontrollált részében nemkívánatos események miatt abbahagyták a kezelést a Trudexa-val kezelt betegcsoportban 5,7% volt, míg a kontroll kezelt betegeknél 5,3% volt.

Nemkívánatos események, amelyek az I - IX, CLASSIC I, GAIN és CHARM vizsgálatokban klinikailag vagy laboratóriumiilag valószínűsíthetően oki összefüggésben vannak az adalimumab alkalmazásával, szervrendszer és gyakoriság szerint (nagyon gyakori $\geq 1/10$; gyakori $\geq 1/100$ - $< 1/10$; nem gyakori $\geq 1/1000$ - $< 1/100$ és ritka $< 1/1000$) csoportosítva szerepelnek az 1. táblázatban. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat
A klinikai vizsgálatok során tapasztalt nemkívánatos hatások

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	gyakori	alsó légúti fertőzések (beleértve pneumonia, bronchitis), vírusfertőzések (beleértve influenza, herpeszvírus-fertőzések), candidiasis, baktérium-fertőzések (beleértve húgyúti fertőzések), felső légúti fertőzés
	nem gyakori	szepszis, opportunist fertőzések (beleértve tuberkulózis, histoplasmosis), tályog, ízületi fertőzés, sebfertőzés, bőrfertőzés (beleértve cellulitis és impetigo), felületes gombafertőzések (beleértve bőr-, köröm-, és lábgombásodás)
	ritka	fasciitis necrotisans, vírusos meningitis, diverticulitis
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	nem gyakori	bőr papilloma
	ritka	lymphoma, parenchymás szervek daganatai (beleértve emlő-, petefészek-, heretumor), a bőr laphámrákja
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	gyakori	lymphopenia
	nem gyakori	neutropenia (beleértve agranulocytosis), leukopenia, thrombocytopenia, anémia, lymphadenopathia, leukocytosis,
	ritka	pancytopenia, idiopathiás thrombocytopeniás purpura
Immunrendszeri betegségek és tünetek	nem gyakori	szisztémás lupus erythematosus, angioödéma, gyógyszerérzékenység, szezonális allergia
	ritka	szérumbetegség
Endokrin betegségek és tünetek	ritka	pajzsmirigy-betegség (beleértve golyva)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	nem gyakori	hypokalaemia, hyperlipidaemia, étvágyzavarok (beleértve anorexia), hyperuricaemia, hypercalcaemia
	ritka	

Pszichiátriai kórképek	nem gyakori	hangulatzavarok, szorongás (beleértve idegesség és agitatio)
Idegrendszeri betegségek és tünetek	gyakori	szédülés (beleértve vertigo), fejfájás, neurológiai érzészavarok (beleértve paraesthesia),
	nem gyakori	syncope, migrén, tremor, alvászavarok
	ritka	sclerosis multiplex
Szembetegségek és szemészeti tünetek	gyakori	a szem fertőzése, irritációja, vagy gyulladása
	nem gyakori	látás zavarok, a szem érzés zavarai,
	ritka	panophthalmitis, iritis, glaukóma
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	nem gyakori	tinnitus, fülpanaszok (beleértve fájdalom és duzzanat)
	ritka	halláscsökkenés
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	nem gyakori	szívritmuszavarok, tachycardia, palpitatio
	ritka	szívmegállás, koszorúér-elégtelenség, angina pectoris, pericardialis folyadékgyülem
Érbetegségek és tünetek	nem gyakori	hipertónia, bőrpír, haematoma
	ritka	érelzáródás, aortaszűkület, thrombophlebitis, aortaaneurysma
Légzőszervi, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	gyakori	köhögés, nasopharyngealis fájdalom
	nem gyakori	asztma, nehézlégzés, diszfónia, orrdugulás
	ritka	tüdővízenyő, garatvízenyő, pleuralis folyadékgyülem, pleuritis
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	gyakori	hasmenés, hasi fájdalom, stomatitis és szájfekély, émelygés
	nem gyakori	végbélvérzés, gastritis, hányás, dyspepsia, haspuffadás, székrekedés

	ritka	bélszűkület, colitis, enteritis, oesophagitis
Máj és epebetegségek illetve tünetek	gyakori	májenzimek aktivitásának fokozódása
	ritka	májnecrosis, hepatitis
Bőr és a bőralatti szövetek betegségei és tünetei	gyakori	bőrkiütés, dermatitis és ekcéma, pruritus, hajhullás
	nem gyakori	csalánkiütés, psoriasis, ecchymosis és fokozott suffusio, purpura
	ritka	erythema multiforme, panniculitis
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei	gyakori	csont- és izomfájdalom
	ritka	rhabdomyolysis
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	nem gyakori	haematuria, vesekárosodás, húgyhólyag- és húgycsőpanaszok
	ritka	proteinuria, vesefájdalom
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	nem gyakori	a menstruációs ciklus és a méhvérvzés rendellenességei
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	nagyon gyakori	helyi reakció a beadás helyén (beleértve fájdalom, duzzadás, bőrpír vagy viszketés)
	gyakori	láz, fáradtság (beleértve gyengeség és rossz közérzet)
	nem gyakori	mellkasi fájdalom, ödéma, influenzaszerű betegség
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei	nem gyakori	fokozott kreatin-foszfokináz-aktivitás a szérumban, megnyúlt aktivált parciális thromboplastin idő, autoantitestek megjelenése
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	nem gyakori	baleseti sérülés, sebgyógyulási zavar

Beadást követő helyi reakció

A 12 kontrollált vizsgálatban, a Trudexa-val kezelt betegek 16%-ánál alakult ki lokális reakció az injekció helyén (bőrpír és/vagy viszketés, véraláfutás, fájdalom vagy duzzadás), míg a placebo, vagy

aktív kontroll csoportban a betegek 10%-ánál. A helyi reakciók általában nem tették szükségessé a kezelés felfüggesztését.

Fertőzések

Atizenkét kontrollált vizsgálatban a fertőzések arányszáma a Trudexa-val kezelt csoportban beteg-évenként 1,49 volt, míg beteg-évenként 1,42 volt a placebo és az aktív kontroll kezelt beteg csoportjában. A fertőzések döntő többsége felső légúti infekció, bronchitis és húgyúti fertőzés volt. A Trudexa-kezelést a fertőzés megszűnését követően a betegek nagy részénél folytatni lehetett.

A súlyos fertőzések incidenciája 0,03 volt beteg-évenként a Trudexa-t kapottak csoportjában, míg 0,03 volt beteg-évenként a placebóval és az aktív kontroll kezelt betegek csoportjában.

A Trudexa-val végzett kontrollált és a nyílt vizsgálatokban súlyos fertőzésekről (beleértve halálos kimenetelű fertőzést, amely csak ritkán fordult elő) számoltak be többek között tuberkulózisról (miliaris és extrapulmonális előfordulással) és invazív opportunist fertőzésekről (pl. disszeminált histoplasmosis, *Pneumocystis carinii* pneumonia, aspergillosis és listeriosis). A tuberkulózisos megbetegedések többsége a Trudexa-kezelés első 8 hónapjában következett be és korábbi betegség kiújulásaként manifesztálódhatott.

Roszzindulatú és lymphoproliferatív betegségek

A Trudexa hatásait közepes-erős aktivitású rheumatoid arthritisben, arthritis psoriaticában, spondylitis ankylopoeticában vagy Crohn-betegségben szenvedő betegeken értékelő 10, legalább 12 hét időtartamú vizsgálat (I - IX és CHARM) kontrollált szakaszaiban a következőképpen alakult a rosszzindulatú daganatok gyakorisága (a lymphoma és a nem melanomás bőrrák kivételével): az 1000 beteg-évre számított gyakoriság (95%-os konfidencia intervallum) a 2887 Trudexa-val kezelt beteg esetében 5,7 (3,3, 10,1), míg az 1570 fős kontroll-csoportban 4,1 (1,5, 10,9) volt. (A kezelés medián időtartama a Trudexa-csoportban 5,7 hónap, a kontroll-csoportban 5,5 hónap volt.) A nem melanomás bőrrák 1000 beteg-évre számított gyakorisága (95%-os konfidencia intervallum) – ugyanebben a sorrendben– 7,6 (4,7, 12,4), illetve 2,0 (0,5, 8,2) volt. Ezek közül a bőrrákok közül, a squamosus sejt carcinoma 1000 beteg-évre számított gyakorisága (95%-os konfidencia intervallum) a Trudexa-csoportban 2,4 (1,0, 5,7). A kontroll-csoportban ez a daganat nem fordult elő. A lymphomák 1000 beteg-évre vetített gyakorisága (95%-os konfidencia intervallum) a Trudexa-val kezelt betegek körében 1,0 (0,2, 3,8), a kontrollok esetében 1,0 (0,1, 7,3) volt.

Tíz vizsgálat (I - IX és a CHARM) kontrollos szakaszainak és a vizsgálatok folyamatban lévő nyílt kiterjesztéseinek összevont értékelésekor összesen 4843 beteg kb. 2,6 év medián időtartama – több mint 13 000 beteg-év kezelés - során a (lymphomát és a nem melanomás bőrrákot figyelmen kívül hagyva) a rosszzindulatú daganatok 1000 beteg-évre számított gyakorisága 13,6 volt. A nem melanomás bőrrák 1000 beteg-évre vetített, megfigyelt aránya kb. 9,0, míg a lymphomáké 1,2 volt.

A Trudexa forgalomba hozatala (2003. január) után, javarészt rheumatoid arthritises betegeken szerzett tapasztalatok alapján, a rosszzindulatú daganatok bejelentett gyakorisága kb. 1,7/1000 beteg-év – a lymphomákat és a nem melanomás bőrrákot figyelmen kívül hagyva. Az utóbbiak 1000 beteg-évre számított gyakorisága (sorrendben) 0,2, illetve 0,4 (lásd a 4.4 pontban).

Autoantitestek

A betegektől vett vérsavó mintákban különböző időpontokban vizsgálták az autoantitesteket az I - V. rheumatoid arthritis vizsgálatokban. Ezekben a vizsgálatokban a negatív kiindulási antinukleáris antitest titerrel rendelkező betegek közül a Trudexa-val kezelt 11,9%-ánál, míg a placebo és aktív kontroll kezelt betegek 8,1%-ánál fejlődött ki antinukleáris antitest titer pozitivitás a 24. hétre. Az összes rheumatoid arthritis és arthritis psoriatica vizsgálatban a 3441 Trudexa-val kezelt beteg közül 2-nél alakultak ki újonnan fellépő lupus-szerű szindróma klinikai jelei. A beteg állapota javult, amint a

kezelést abbahagyták. Egy beteg esetében sem alakult ki lupus-nephritis vagy központi idegrendszeri tünet.

Májenzim emelkedések

Rheumatoid arthritis klinikai vizsgálatok: A kontrollált rheumatoid arthritis klinikai vizsgálatokban (I - IV vizsgálatok) az ALT fokozódása hasonló volt az adalimumab-mal kezelt betegekben és a placebo csoportban. A rheumatoid arthritis korai szakaszában lévő betegekben (a betegség időtartama kevesebb mint 3 év) (V. vizsgálat) az ALT fokozódása sokkal gyakoribb volt a kombinált kezelési ágon (Trudexa/metotrexát), mint a metotrexát vagy a Trudexa monoterápia ágakon.

Arthritis psoriatica klinikai vizsgálatok: Az ALT fokozódása gyakoribb volt az arthritis psoriaticában szenvedő betegekben (VI - VII vizsgálatok), mint a rheumatoid arthritis klinikai vizsgálatok betegeiben.

Az összes vizsgálatban (I - VII) a magasabb ALT-vel rendelkező betegek tünetmentesek voltak, a legtöbb esetben az emelkedés átmeneti volt és megszűnt a folyamatos kezelés során.

Crohn-betegségben végzett klinikai vizsgálatok: A kontrollált klinikai vizsgálatok során adalimumabbal, illetve placebóval kezelt betegekben hasonló mértékű volt az ALT aktivitás fokozódása.

További mellékhatások a posztmarketing megfigyelésekben, vagy IV-es fázisú klinikai vizsgálatokban

További mellékhatások (2. táblázat), melyeket posztmarketing megfigyelések során vagy IV-es fázisú klinikai vizsgálatokban tapasztaltak:

2. táblázat

Nemkívánatos hatások posztmarketing megfigyelésekben és IV-es fázisú klinikai vizsgálatokban

Szervrendszer	Mellékhatások
Máj-, epebetegségek	hepatitis B reaktivációja
Idegrendszeri betegségek	demyelinisációs betegségek (pl. neuritis optica)
Légzőszervi, mellkasi és mediastinalis betegségek	intersticiális tüdőbetegségek, beleértve pulmonalis fibrosist
A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei	cutan vasculitis
Immunrendszeri betegségek	anafilaxia

4.9 Túlادagolás

A klinikai vizsgálatok során nem észleltek dózis-korlátozó toxicitás jeleket. A legmagasabb vizsgált dózis az intravénásan beadott 10 mg/kg-os dózis többszöröse volt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szelektív immunszuppresszív szerek. ATC kód: L04AA17

Hatásmechanizmus

Az adalimumab specifikusan kötődik a TNF-hez és semlegesíti a TNF biológiai hatását, megakadályozva a TNF interakcióját a p55 és p75 sejtfelszíni TNF receptorokkal.

Továbbá az adalimumab módosítja a biológiai válaszokat, melyeket a TNF indukál, illetve szabályoz, beleértve a leukocyták vándorlásáért felelős adhéziós molekulák szintjeinek változtatását (ELAM-1, VCAM-1 és ICAM-1, melyek IC_{50} értékei $1-2 \times 10^{-10}$ M).

Farmakodinámiás hatás

A rheumatoid arthritisben szenvedő betegek Trudexa-val való kezelését követően gyors csökkenés tapasztalható az akut fázis fehérjék (C reaktív protein-CRP), a süllyedés, illetve a citokinek (IL-6) szintjeiben összehasonlítva a kezelés előtti kiindulási értékekkel. A porcszövet pusztulását eredményező szöveti remodelingért felelős matrix metalloproteinázok (MMP-1 és MMP-3) szérumszintjeiben is csökkenés tapasztalható a Trudexa alkalmazása után. A Trudexa-val kezelt betegeknél rendszerint a krónikus gyulladás hematológiai leleteiben is javulás tapasztalható.

A CRP-szint gyors ütemű csökkenését Crohn-betegségben szenvedő betegeknél is megfigyelték.

Klinikai vizsgálatok

Rheumatoid arthritis

A Trudexa-t több mint 3000 betegen vizsgálták az összes rheumatoid arthritises klinikai vizsgálatok során. Néhány beteg legfeljebb 60 hónapig tartó kezelést kapott. A Trudexa-kezelés biztonságosságát és hatásosságát rheumatoid arthritis indikációban öt randomizált, kettősvak, jól-kontrollált vizsgálatnál mérték fel.

Az I. vizsgálatban 271 beteget értékelték. A résztvevők mind középsúlyos-súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedő 18 éves és 18 évesnél idősebb betegek voltak, akiknél legalább egy betegséget befolyásoló reumaellenes gyógyszer nem járt eredménnyel és a metotrexát heti 12,5-25 mg-os (10 mg metotrexát intolerancia esetén) dózisaival sem lehetett kielégítő hatást elérni, és azok a betegek, akik tartósan heti 10 - 25 mg dózisban kaptak metotrexátot. A vizsgálat során 20, 40 illetve 80 mg Trudexa-t vagy placebót kaptak minden második héten, 24 héten át.

A II. vizsgálatban 544 beteget értékelték. A betegek mind középsúlyos-súlyos rheumatoid arthritisben szenvedtek, 18 éves és 18 évesnél idősebb betegek, esetükben legalább egy betegséget befolyásoló reumaellenes gyógyszer alkalmazása nem járt eredménnyel. Húsztól 40 mg Trudexa-t kaptak subcutan injekció formájában minden második héten, placebóval az alternáló heteken vagy minden héten 26 héten át; illetve placebót kaptak minden héten azonos időtartamban. Egyéb betegséget befolyásoló reumaellenes gyógyszert nem kaphattak.

A III. vizsgálatban 619 beteget értékelték. A betegek mind középsúlyos-súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedtek, 18 éves és 18 évesnél idősebb betegek, esetükben hetente 12,5 mg-tól 25 mg-ig (metotrexát intolerancia esetén 10 mg) terjedő dózisban szedett metotrexát elégtelennek bizonyult és azok a betegek, akik tartósan hetente 10 mg-tól 25 mg-ig terjedő dózisban szedték a metotrexátot. Ebben a vizsgálatban a betegeket három csoportra osztották. Az első csoportba tartozók placebo injekciót kaptak minden héten 52 héten át. A második csoport tagjai 20 mg Trudexa-t kaptak hetente 52 héten át. A harmadik csoport 40 mg Trudexa-t kapott minden második héten és placebo injekciót az alternáló heteken. Ezt követően a betegeket egy nyílt, kiterjesztett fázisba választották be, melynek során kéthetente 40 mg Trudexa-t kaptak, legfeljebb 60 hónapig.

A IV. vizsgálat elsősorban a kezelés biztonságosságát volt hivatott felmérni. Ebben a vizsgálatban 636 középsúlyos-súlyos rheumatoid arthritisben szenvedő, 18 éves és 18 évesnél idősebb beteget vontak be. A vizsgálatban részt vevő betegek vagy soha nem szedtek betegséget befolyásoló reumaellenes szereket, vagy a korábban alkalmazott anti-rheumás kezelésüket folytatták, ha a kezelés legalább 28 napig változatlan volt. A kezeléseket metotrexát, leflunomid, hidroxiklorokin, szulfaszalazin és/vagy arany sók alkalmazását foglalták magukba. A betegeket 40 mg Trudexa vagy placebo adására randomizálták, a kezelést minden második héten 24 héten át kapták.

Az V. vizsgálatban felnőtt, 799 közép súlyos-súlyos, aktív korai (betegség kezdete < 9 hónap) rheumatoid arthritisben szenvedő, methotrexáttal még nem kezelt beteget vizsgáltak. A vizsgálat 104 hétig tartó időszaka alatt a kéthetente egyszer metotrexát kombinációban adott 40 mg Trudexa, 40 mg Trudexa monoterápia, illetve metotrexát monoterápia hatását vizsgálták arra vonatkozóan, hogy a betegség jelei, megjelenése, illetve reumatoid arthritisben az ízületi károsodás előrehaladásának folyamata csökken-e.

Az I., II., és III. vizsgálatokban az elsődleges végpont, míg a IV. vizsgálatban a másodlagos végpont azon betegek százalékos aránya volt, akik a 24 illetve 26 hét leteltével egy ACR 20-as választ produkáltak. Az V. vizsgálatban az elsődleges végpont az ACR 50 választ adó betegek százalékos aránya volt a vizsgálat 52. hetében. A III. és V. vizsgálatban másik elsődleges végpontot jelentett 52 hét után a betegség progressziójának lassulása (röntgen felvételek alapján). A III. vizsgálatban elsődleges végpont volt még az életminőség megváltozása.

ACR válasz

Az ACR 20, 50 vagy 70-es választ produkáló Trudexa-kezelt betegek százalékos aránya állandó volt az I., II., és III. vizsgálatokban. Minden második héten adott 40 mg-os dózissal elért eredmények összefoglalása található a 3. táblázatban.

**3. táblázat: ACR válasz placebo-kontrollós vizsgálatokban
(Betegek százaléka)**

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

^aI. vizsgálat 24. héten, II. vizsgálat 26. héten, III. vizsgálat 24. és 52. héten

^b40 mg Trudexa minden második héten alkalmazva

^cMTX = metotrexát

**p < 0,01, Trudexa kontra placebo

NA:nincs adat

Az I - IV. vizsgálatokban az ACR választ alkotó kritériumok (duzzadt és érzékeny ízületek száma, a beteg és az orvos értékelése a betegség aktivitásáról és a fájdalomról, rokkantsági index (HAQ), CRP (mg/dl) értéke) mindegyike egyénileg is javulást mutatott 24 illetve 26 hét elteltével a placebo csoporthoz képest. A III vizsgálatban ez a javuló tendencia 52 héten át tartott. Ezt követően az ACR válasz mértéke a nyílt, kiterjesztett fázisban is a betegek nagyobb részében a 104. hétig fennmaradt. A 207 beteg közül 60 hónapig 114 továbbra is kapott minden második héten 40 mg Trudexa-t. Közülük sorrendben 86, 72 és 41 betegnél volt ACR 20/50/70-es válasz a 60. hónapban.

A IV. vizsgálatban, a Trudexa-val és a standard terápiával kezelt betegek szignifikánsan jobb ACR 20-as választ értek el mint a placeboval és a terápiával kezelték (p < 0,001).

Az I - IV. vizsgálatban, a Trudexa-val kezelt betegek statisztikailag szignifikánsan jobb ACR 20-as és 50-es választ értek el a placebo csoporttal összehasonlítva, már egy vagy két héttel a vizsgálat kezdete után.

Az V. vizsgálatban, amelybe korábbi metotrexát kezelés nélkül korai rheumatoid arthritises betegeket vontak be, a kombinációs kezelés metotrexáttal gyorsabb és jelentősen nagyobb ACR választ adott, mint a metotrexát, vagy a Trudexa monoterápia az 52. héten és a hatás fennmaradt a 104. hétig (lásd 4. táblázat).

4. táblázat: ACR válasz az V. vizsgálatban (a betegek százaléka)

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

a = a p-érték a metotrexát monoterápia és a Trudexa/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján Mann-Whitney U teszt szerint

b = a p-érték a Trudexa monoterápia és a Trudexa/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján Mann-Whitney U teszt szerint

c = a p-érték a Trudexa monoterápia és a metotrexát monoterápia páros összehasonlítása alapján Mann-Whitney U teszt szerint

Az 52. héten a Trudexa/metotrexát kombinációval kezelt betegek 42,9%-a klinikai remissióba került (DAS28 < 2,6) összehasonlítva a metotrexát monoterápiát kapó 20,6% és Trudexa monoterápiában részesült 23,4% beteggel. A Trudexa/metotrexát kombinációs terápia klinikailag és statisztikailag jobb volt, mint a metotrexát ($p < 0,001$) és Trudexa monoterápia ($p < 0,001$), a betegek alacsony betegség szintet értek el amennyiben korai mérsékelt-súlyos rheumatoid arthritisük volt. A két monoterápiás karon kapott válasz hasonló volt ($p = 0,447$).

Radiológiai válasz

A III vizsgálatban, amelyben a Trudexa-val kezelt betegek rheumatoid arthritise átlagosan 11 éve fennállt, az ízületek szerkezeti károsodását radiológiaiilag értékelték és a változást módosított teljes Sharp pontértékkel és összetevőivel az eroziós pontértékkel és az ízületi rés beszűkülésének pontértékével fejezték ki.

Trudexa-val/metotrexáttal kezelt betegeknél szignifikánsan kisebb mértékű radiológiai progressziót mutattak ki, mint a 6 és 12 hónapig csak metotrexáttal kezelt betegeknél (lásd 5. táblázat). A nyílt, kiterjesztett fázis adatai jelzik, hogy a strukturális károsodás progressziójának csökkent mértéke 60 hónapig fenntartható a betegek egy részénél. Az eredetileg minden második héten 40 mg Trudexa-val kezelt 207 beteg közül 113-at értékelték radiológiaiilag az 5. évnél. Közülük 66 betegnél nem észlelték a strukturális károsodás progresszióját, melynek definíciója a Teljes Sharp pontértékben bekövetkezett 0 vagy még alacsonyabb változás volt.

5. táblázat: A III vizsgálatban észlelt radiológiai változások átlaga 12 hónapot követően

	Placebo/ MTX ^a	TRUDEXA/MTX 40 mg kéthetente	Placebo/MTX- TRUDEXA/MTX (95%-os konfidencia intervallum)	P-érték

Teljes Sharp pontérték	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Eróziós pontérték	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
JSN ^d pontérték	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^ametotrexát

^b95%-os konfidencia intervallum a metotrexát és a Trudexa score változása közötti különbségre

^crank analízis alapján

^dÍzületi rés beszűkülése (JSP-Joint Space Narrowing)

Az V. vizsgálatban az ízületi károsodást radiológiailag is megerősítették és módosított teljes Sharp pontokban fejezték ki (lásd 6. tábl.).

6. táblázat: Radiográfiás átlagos változások az 52. héten az V. vizsgálatban

	MTX n=257 (95%-os konfidencia intervallum)	Trudexa n=274 (95%-os konfidencia intervallum)	Trudexa/MTX n=268 (95%- os konfidencia intervallum)	p-érték ^a	p-érték ^b	p-érték ^c
Teljes Sharp pont	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Eróziós pont	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 pont	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

a = a p-érték a metotrexát monoterápia és a Trudexa/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján Mann-Whitney U teszt szerint

b = a p-érték a Trudexa monoterápia és a Trudexa/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján Mann-Whitney U teszt szerint

c = a p-érték a Trudexa monoterápia és a metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján Mann-Whitney U teszt szerint

Ötvenkét, illetve 104 hétig tartó kezelés után a progresszió nélküli betegek százaléka (a módosított total Sharp pont alapértéke < 0,5-től való eltérés) jelentősen magasabb volt a Trudexa/metotrexát kombinációs kezelésben részesült betegeknél (63,8%, illetve 61,2%) összehasonlítva a metotrexát monoterápia eredményével (37,4% és 33,5%, p < 0,001) és Trudexa monoterápiával (50,7%, p < 0,002 és 44,5%, p < 0,001).

Életminőség és fizikai aktivitás

Az Egészségfelmérő Kérdőív (Health Assessment Questionnaire-HAQ) rokkantsági indexének segítségével a négy eredeti vizsgálatban vizsgálták az egészség-függő életminőséget és fizikális működést, illetve a III. vizsgálatban ez egy előre megállapított elsődleges végpontja volt a vizsgálatnak az 52. héten. A Trudexa, adagolási módtól és dózistól függetlenül, a vizsgálatok mindegyikében a vizsgált hat hónap alatt statisztikailag szignifikáns javulást eredményezett a HAQ rokkantsági indexében a placebóval összehasonlítva és a III. vizsgálatban ugyanezt észlelték az 52. héten. A Rövid Egészségfelmérés (Short Form Health Survey (SF 36)) eredményei is alátámasztják a fentieket, hogy a Trudexa, függetlenül az adagolás módjától és dózisától mind a négy vizsgálatban javulást mutatott. A fizikális komponensre (PCS) adott értékek, illetve a másodhetente alkalmazott 40 mg-os dózis esetében a fájdalmat valamint a vitalitást mérő értékek is statisztikailag szignifikáns javulást mutattak a placebóhoz képest. A krónikus betegségek terápiájának funkcionális felmérését

szolgáló kérdőívben a fáradtságra adott értékek alapján statisztikailag jelentős javulás állapítható meg mindhárom vizsgálatban, a melyben ezt kiértékeltek (I., III., IV. vizsgálatok).

A III. vizsgálatban a nyílt kezelés során a fizikai funkció 260 héten (60 hónap) keresztül fenntartható volt. Az életminőség javulását legfeljebb 156 hétig (36 hónap) mérték, és a javulás ezalatt az idő alatt fennmaradt.

Az V. vizsgálatban az 52. héten a HAQ rokkantsági indexben és az SF 36 fizikai összetevőiben mutatózó javulás nagyobb volt ($p < 0,001$) a Trudexa/metotrexát kombinációs kezelést kapott csoportban, mint a metotrexát és Trudexa monoterápiákban. Ezek a változások a 104. hétig fennálltak.

Arthritis psoriatica

A 40 mg Trudexa hatását kéthetenkénti egyszeri adagolással közép-súlyos – súlyos aktív arthritis psoriaticában szenvedő betegeken vizsgálták 2 placebo kontrollált vizsgálatban, a VI. és VII. vizsgálatban. A VI. vizsgálat 24 hét időtartammal folyt, 313 felnőtt, nem-szteroid gyulladáscsökkentőre nem reagáló beteg vett részt benne, akiknek kb. 50%-a metotrexátot kapott. A 12 hétig tartó VII. vizsgálatban 100 olyan beteget kezeltek, akik nem megfelelő választ adtak a DMARD kezelésre.

A betegek kis száma miatt nincs meggyőző bizonyíték a Trudexa hatékonyságára spondylitis ankylopoetica-szerű psorizisos arthropathiában (lásd 7. táblázat).

7. táblázat: ACR válasz placebo-kontrollált arthritis psoriaticában (betegek százaléka)

	VI. vizsgálat		VII. vizsgálat	
Válasz	Placebo (N=162)	Trudexa (N=151)	Placebo (N=49)	Trudexa (N=51)
ACR 20				
12. hét	14%	58%***	16%	39%*
24. hét	15%	57%***	N/A	N/A
ACR 50				
12. hét	4%	36%***	2%	25%***
24. hét	6%	39%***	N/A	N/A
ACR 70				
12. hét	1%	20%***	0%	14%*
24. hét	1%	23%***	N/A	N/A

*** = $p < 0,001$ minden összehasonlításra Trudexa és placebo között

* = $p < 0,05$ minden összehasonlításra Trudexa és placebo között

N/A nincs adat

A VI. vizsgálatban az ACR válaszok hasonlóak voltak az alkalmazott metotrexát kombinációtól függetlenül (vele vagy nélküle).

A Trudexa-val kezelt betegek a fizikai funkcióban javulást értek el, amit a HAQ és az SF 36 vizsgálatok is igazoltak a kiindulási szinttől (base-line) a 24. hétig.

Spondylitis ankylopoetica

A 40 mg Trudexa hatását kéthetenkénti egyszeri adagolással 393 aktív spondylitis ankylopoeticában szenvedő olyan betegen vizsgálták két, randomizált, 24 hetes, kettős-vak, placebo-kontrollált vizsgálatban (betegség aktivitásának átlagos pontértéke [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] 6,3% volt mindegyik csoportban), akik nem adtak megfelelő választ a szokásos kezelésre. 79 beteg (20,1%) kezelését megszakítás nélkül, a betegséget befolyásoló reumaellenes szerekkel folytatták, és 37 beteget (9,4%) glükokortikoidokkal kezeltek. A vak szakaszt egy nyílt vizsgálati fázissal folytatták, amelynek során a betegek kéthetenkénti subcutan 40 mg Trudexa-t kaptak, további 28 héten keresztül. Azok a betegek, akik nem érték el az ASAS 20-at ($n = 215$, 54,7%) a 12.

vagy a 16. vagy a 20. hétre a nyílt, kéthetente 40 mg adalimumab subcutan kezelésből korai kizárásra kerültek, és ezután nem reagálóként dolgozták fel a kettős-vak statisztikai elemzés során.

Egy 315 betegen végzett nagyobb klinikai vizsgálatban (VIII) az eredmények a spondylitis ankylopoetica jeleinek és tüneteinek statisztikailag szignifikáns javulását mutatták a Trudexa-val kezelt betegek körében, a placebóval kezeltékhez képest. Szignifikáns hatást először a 2. héten észleltek, ami 24 héten keresztül fennmaradt (8. táblázat).

8. táblázat – Hatásosságot mutató válaszreakciók placebo-kontrollos AS vizsgálatban – VIII. vizsgálat
Jelek és tünetek csökkenése

Válasz	Placebo N=107	Trudexa N=208
ASAS ^a 20		
2. hét	16%	42%***
12. hét	21%	58%***
14. hét	19%	51%***
ASAS 50		
2. hét	3%	16%***
12. hét	10%	38%***
14. hét	9%	35%***
ASAS 70		
2. hét	0%	7%**
12. hét	5%	23%***
14. hét	8%	24%***
BASDAI ^b 50		
2. hét	4%	20%***
12. hét	16%	45%***
14. hét	15%	42%***

***, ** Statisztikailag szignifikáns különbség ($p < 0,001$, $< 0,01$) a Trudexa és a placebo- csoportok között a 2, 12 és 24. héten is

^a ASsessments in Ankylosing Spondylitis (értékelés spondylitis ankylopoeticában) (ASAS értékeket [20, 50, 70] elérők aránya)

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BAS Betegség Aktivitási Index)

Trudexa-val kezelt betegek szignifikánsan nagyobb mértékű javulást mutattak a 12. héten mind a SF36-ban, mind az Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL) (Spondylitis ankylopoetica Életminőség Kérdőív) alapján, ami 24 héten keresztül fennmaradt.

Hasonló trendeket (nem minden esetben statisztikailag szignifikáns) észleltek egy kisebb, 82 aktív spondylitis ankylopoeticában szenvedő beteg bevonásával végzett randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban (IX).

Crohn-betegség

A Trudexa biztonságosságát és hatékonyságát több mint 1400, középsúlyos-súlyos aktivitású Crohn-betegségben (CDAI [Crohn's Disease Activity Index – Crohn-betegség aktivitási index] ≥ 220 – ≤ 450) szenvedő betegen értékelték randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban. A beválasztott betegek közül 478 (32%) betegsége a javallatokban meghatározott populációnak (lásd 4.1 pont) megfelelően súlyos volt (CDAI pontszám > 300 és kortikoszteroidokat és/vagy immunszuppresszív szereket is kaptak egyidejűleg). Az aminoszalicilátok, kortikoszteroidok és/vagy

immunmodulánsok alkalmazását változatlan dózisban engedélyezték; e szerek legalább egyikét a betegek 79%-a továbbra is kapta.

A klinikai remisszió indukcióját (meghatározás szerint CDAI < 150) két vizsgálat (a CLASSIC I és a GAIN) értékelte. A CLASSIC I vizsgálatban 299, TNF-antagonistával korábban még nem kezelt beteget soroltak véletlenszerűen a négy terápiás csoport valamelyikébe (placebo-kezelés a 0. és a 2. héten; 160 mg Trudexa a 0. és 80 mg a 2. héten; 80 mg Trudexa a 0. és 40 mg a 2. héten; 40 mg Trudexa a 0. és 20 mg a 2. héten). A GAIN vizsgálatban 325 beteget, akinél hatástalanná vált az infliximab, vagy infliximab-intolerancia állt fenn, véletlenszerű besorolás alapján a 0. héten 160 mg, illetve a 2. héten 80 mg Trudexa-val vagy a 0. és a 2. héten adott placeboval kezelték. A primer nem reagálókat kizárták a vizsgálatokból, ezért ezeket a betegeket a továbbiakban nem értékelték.

A klinikai remisszió fenntartását a CHARM-vizsgálat értékelte. Ennek során 854 beteget kezelték nyílt vizsgálati elrendezésben, a 0. héten 80 mg, a 2. héten 40 mg dózissal. A 4. héten a résztvevőket véletlenszerűen sorolták be minden második héten 40 mg dózissal, hetente 40 mg dózissal vagy placeboval kezelt csoportba, összességében 56 hetes vizsgálati időtartammal. A kezelés 4. hetében a klinikailag reagáló (a CDAI $\geq$ 70 pontos csökkenése) betegek csoportját rétegezték, és eredményeiket a kezelésre a 4. hétig klinikailag nem reagáló betegektől különválasztva értékelték. A 8. hét után engedélyezték a kortikoszteroid fokozatos csökkentését.

A 9. táblázat a CLASSIC I és a GAIN-vizsgálat során kiváltott remisszió gyakoriságát és a kezelésre reagáló betegek részarányát összegezi.

**9. táblázat: Klinikai remisszió és reakció indukció
(a betegek százaléká)**

	CLASSIC I: Infliximab-naív betegek			GAIN: Infliximabmal már kezelt betegek	
	Placebo N=74	Trudexa 80/40 mg N=75	Trudexa 160/80 mg N=76	Placebo N=166	Trudexa 160/80 mg N=159
4. hét					
Klinikai remisszió	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klinikai válasz (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Az összes p-érték a Trudexa versus placebo kezelés során regisztrált részarányok páronkénti összehasonlításaira vonatkozik.

* p < 0,001

** p < 0,01

A 160/80 mg, illetve a 80/40 mg dózisú indukciós kezelések után a 8. héten hasonló remissziós rátát regisztráltak; a 160/80 mg dózissal kezelt csoportban gyakrabban észleltek mellékhatásokat.

A CHARM-vizsgálat 4. hetében a betegek 58%-án (499/854 betegen) mutatkozott klinikai hatás; a primer elemzést ezeknek a résztvevőknek az eredményein végezték el. A kezelésre a 4. héten klinikailag reagáló betegek 48%-át korábban már kezelték más TNF-antagonistával. A tartós remissziót elért, illetve kezelésre reagáló betegek részarányát a 10. táblázat mutatja be. A klinikai remisszióban lévő betegek részaránya viszonylag állandó maradt, függetlenül a TNF -antagonista expozíciótól.

**10. táblázat: A klinikai remisszió és válasz fenntartása
(betegek százaléka)**

	Placebo	40 mg Trudexa minden második héten	40 mg Trudexa hetente
26. hét	N=170	N=172	N=157
Klinikai remisszió	17%	40%*	47%*
Klinikai válasz (CR-100)	27%	52%*	52%*
Szteroid-kezelés nélkül is ≥ 90 napja remisszióban lévő betegek ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
56. hét	N=170	N=172	N=157
Klinikai remisszió	12%	36%*	41%*
Klinikai válasz (CR-100)	17%	41%*	48%*
Szteroid-kezelés nélkül is ≥ 90 napja remisszióban lévő betegek ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* $p < 0,001$ Trudexa-val *versus* placebóval kezelt csoportokban regisztrált részarányok páronkénti összehasonlítása

** $p < 0,02$ Trudexa-val *versus* placebóval kezelt csoportokban regisztrált részarányok páronkénti összehasonlítása

^a A vizsgálat kezdetekor kortikoszteroidokkal kezelt betegek közül.

A kezelésre a 4. hétig nem reagáló betegek közül a fenntartó Trudexa-kezelésben részesülők 43%-án, míg a placebo-kezelésben részesülők 30%-án jelentkezett terápiás hatás a 12. hétig. Ezek az eredmények amellet szólnak, hogy egyes, a kezelésre a 4. hétig nem reagáló betegek fenntartó kezelését előnyös lehet a 12. hétig folytatni. A kezelést a 12. héten túl is folytatva már nem nőtt számottevően a kezelésre reagálók részaránya (lásd 4.2 pont).

Életminőség

A CLASSIC I és a GAIN-vizsgálatokban statisztikailag szignifikáns javulást értek el a betegség-specifikus Gyulladásos bélbetegség kérdőív (IBDQ – Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) összpontszámában a kezelés 4. hetében azoknál a betegeknél, akiket a véletlenszerűen a Trudexa 80/40 mg, illetve Trudexa 160/80 mg csoportokba soroltak be, a placebo-csoportba sorolt betegekével összehasonlítva, és ezt észlelték a CHARM-vizsgálat során is a 26. és az 56. héten az adalimumabbal, illetve placebóval kezelt betegcsoportokban.

Immunogenitás

Adalimumab-ellenes antitestek képződése az adalimumab clearance-ének növekedésével és a hatékonyságának csökkenésével jár. Az adalimumab-ellenes antitestek jelenléte és a mellékhatások között nincs nyilvánvaló összefüggés.

Az I., II., és III. vizsgálatokban a betegeknél a 6. – 12. hónapok közti időszakban különböző időpontokban vizsgálták az adalimumab-ellenes antitesteket. A pivotál vizsgálatokban, 1053-ból 58 betegben (5,5%) találtak adalimumab-ellenes antitesteket a Trudexa-val kezelt csoportban, míg ez az arány 2/370 (0,5%) volt a placebo-csoportban. Az egyidejűleg metotrexátot nem kapó betegeknél az incidenciája 12,4% volt, az adalimumabot a metotrexát mellé kiegészítésként kapóknál észlelt 0,6%-os incidenciához képest.

Az arthritis psoriaticában szenvedő betegek esetében 376 közül 38 adalimumabbal kezelt betegben (10%) mutattak ki adalimumab-ellenes antitesteket. Metotrexátot egyidejűleg nem kapó betegeknél az incidenciája 13,5% volt (24/178 beteg), az adalimumabot a metotrexát mellé kiegészítésként kapóknál észlelt 7%-kal (14/198) szemben.

A 269 adalimumabbal kezelt, Crohn-betegségben szenvedő beteg közül 7 (2,6%) szérumban mutattak ki adalimumab-elleni antitesteket.

Az immunogenitási vizsgálatok termék-specifikusak, így az antitest-ráták összehasonlítása más termékekével nem helyes.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

40 mg adalimumab egyszeri subcutan adását követően a gyógyszer felszívódása és eloszlása lassú volt, a szérumban a csúcskoncentrációt csak a beadást követő 5. napon érte el. A szer átlagos abszolút biohasznosulása, 40 mg adalimumab subcutan történő beadását követően, három vizsgálat eredményei alapján 64% volt. 0,25 mg/kg-tól 10 mg/kg-ig terjedő dózis egyszeri intravénás beadását követően a szérumban a dózissal arányosan volt. 0,5 mg/kg-os dózis (~40 mg) beadását követően, a clearance 11 és 15 ml/óra között, az eloszlási térfogat (V_{ss}) 5-6 liter között változott, míg az átlagos fél életidő megközelítőleg két hét volt. Az adalimumab szinoviális folyadékban mérhető koncentrációja néhány rheumatoid arthritisben szenvedő beteg vizsgálata alapján, a szérumban a koncentráció 31-96%-a volt.

Rheumatoid arthritises (RA) betegek minden második héten subcutan beadott 40 mg Trudexa után az átlagos steady-state koncentráció megközelítőleg 5 µg/ml volt metotrexát nélkül adva, míg metotrexáttal együtt alkalmazva ez az érték 8-9 µg/ml volt. A adalimumab steady-state szérumban a koncentráció csaknem arányosan nőtt a dózissal, kéthetenként illetve hetenként adott, 20, 40 illetve 80 mg-ra való emelésével.

Crohn-betegségben szenvedő betegekben a Trudexa 80 mg-os telítő adagja a 0. héten, majd 40 mg a 2. héten kb. 5,5 µg/ml-es minimális adalimumab szérumszintet eredményez az indukció időszakában. A 0. héten 160 mg-os telítő dózist, majd az 1. héten 80 mg Trudexa-t adva az adalimumab minimális szérumszintje kb. 12 µg/ml-ot ér el az indukció időszakában. Megközelítőleg 7 µg/ml egyensúlyi minimális szérumszintet mértek olyan Crohn-betegségben szenvedő betegekben, akik minden második héten 40 mg Trudexa-t kaptak fenntartó adagként.

Ezerháromszáz RA beteg bevonásával végzett populációs farmakokinetikai vizsgálatokból származó adatok alapján derült ki, hogy a testsúly növekedésével nő az adalimumab clearance. A testsúlykülönbség korrekciója után úgy látszik, a nem és az életkor minimális hatása van az adalimumab clearance-re. A szérumban mérhető szabad-adalimumab koncentráció (az adalimumabnak az anti-adalimumab antitestekhez (AAA) nem kötött frakciója) alacsonyabbnak bizonyult olyan betegek esetében, akiknél mérhető az AAA-k szintje. A Trudexa-t nem vizsgálták gyermekeken, máj, illetve vesekárosodásban szenvedő betegekben.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Egyszeri dózissal történő toxicitási, ismételt dózissal történő toxicitási és genotoxicitási nem klinikai vizsgálatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre.

Majmokon folytattak vizsgálatot a gyógyszernek az embrionális - magzati fejlődésre, illetve a perinatalis fejlődésre gyakorolt hatásának felmérésére, aminek során 0,30 mg/kg illetve 100 mg/kg dózissal adalimumabot adtak majmoknak (csoportonként 9 - 17 majom volt), a magzati károsodás minden jele nélkül. Carcinogenitási vizsgálatok, illetve fertilitás és postnatalis toxicitási vizsgálatok nem történtek a megfelelő kísérleti modell hiánya miatt, tekintettel arra, hogy az adalimumabnak korlátozott a keresztreaktivitása rágszáló TNF-vel, illetve a rágszálókban neutralizáló antitestek képződnek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mannit,
citromsav-monohidrát,
trinátrium-citrát,
nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát,
dinátrium-hidrogén-foszfát-dihidrát,
nátrium-klorid,
poliszorbát 80,
nátrium-hidroxid,
injekcióhoz való víz.

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

18 hónap

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C - 8°C).

A gyógyszert a külső csomagolásban kell tartani. Nem fagyasztható.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Trudexa 40 mg oldatos injekció egyszer használatos, előretöltött injekciós tollban, beteg általi alkalmazásra.

Csomagolási egység:

- 1 előretöltött injekciós toll és 1 alkoholos törlőkendő, bliszterfóliában.
- 2 előretöltött injekciós toll és 1 alkoholos törlőkendő, bliszterfóliában.
- 4 előretöltött injekciós toll és 1 alkoholos törlőkendő, bliszterfóliában.
- előretöltött injekciós toll és 1 alkoholos törlőkendő, bliszterfóliában.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Nagy-Britannia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

2003. szeptember 1.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

{ÉÉÉÉ/HH}

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓ (I)
ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA (I)**
- B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT FELTÉTELEK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA (I)

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

Abbott Bioresearch Center
100 Research Drive
Worcester
MA 01605
Egyesült Államok

és

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT FELTÉTELEK

- **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁRA NÉZVE KÖTELEZŐ FORGALMAZÁSI ÉS RENDELHETŐSÉGI FELTÉTELEK ILLETVE KORLÁTOZÁSOK**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (Lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2).

- **FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK, TEKINTETTEL A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÁSOS HASZNÁLATÁRA**

Nem értelmezhető.

- **EGYÉB FELTÉTELEK**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja vállalja, hogy elvégzi a farmakovigilancia tervben részletezett vizsgálatokat és további farmakovigilancia-tevékenységeket.

Aktualizált kockázatkezelési tervet kell benyújtani az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek kockázatkezelési rendszerére vonatkozó CHMP iránymutatásnak megfelelően.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles hathavonta időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket (PSUR) benyújtani.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ FALTKARTON

1. A GYÓGYSZER NEVE

Trudexa 40 mg oldatos injekció
Adalimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg adalimumab 0,8 ml-es injekciós üvegben

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: mannit, citromsav-monohidrát, trinátrium-citrát, nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát, dinátrium-hidrogén-foszfát-dihidrát, nátrium-klorid, poliszorbát 80, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db 40 mg adalimumabot tartalmazó injekciós üveg
1 db steril injekciós fecskendő rögzített tűvel
2 db alkoholos törlőkendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA (I)

Bőr alá történő beadásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. A gyógyszert a külső csomagolásban kell tartani. Nem fagyasztható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/03/257/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Trudexa 40 mg

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TÁLCA HÁTOLDALÁN LEVŐ SZÖVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE

Trudexa 40 mg oldatos injekció
Adalimumab

Hűtőszekrényben tárolandó.

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Abbott Laboratories Ltd

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA (I)

Trudexa 40 mg injekció
Adalimumab

Bőr alá történő beadásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

40 mg/0,8 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ FALTKARTON

1. A GYÓGYSZER NEVE

Trudexa 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Adalimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg adalimumab 0,8 ml-es előretöltött fecskendőben

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: mannit, citromsav-monohidrát, trinátrium-citrát, nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát, dinátrium-hidrogén-foszfát-dihidrát, nátrium-klorid, poliszorbát 80, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db 40 mg adalimumabot tartalmazó előretöltött fecskendő
1 db alkohos törülőkendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA (I)

Bőr alá történő beadásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. A gyógyszert a külső csomagolásban kell tartani. Nem fagyasztható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/03/257/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Trudexa 40 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ FALTKARTON

1. A GYÓGYSZER NEVE

Trudexa 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Adalimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg adalimumab 0,8 ml-es előretöltött fecskendőben

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: mannit, citromsav-monohidrát, trinátrium-citrát, nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát, dinátrium-hidrogén-foszfát-dihidrát, nátrium-klorid, poliszorbát 80, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

2 db 40 mg adalimumabot tartalmazó előretöltött fecskendő
2 db alkohos törülőkendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Bőr alá történő beadásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. A gyógyszert a külső csomagolásban kell tartani. Nem fagyasztható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA (I)

EU/1/03/257/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Trudexa 40 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ FALTKARTON

1. A GYÓGYSZER NEVE

Trudexa 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Adalimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg adalimumab 0,8 ml-es előretöltött fecskendőben

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: mannit, citromsav-monohidrát, trinátrium-citrát, nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát, dinátrium-hidrogén-foszfát-dihidrát, nátrium-klorid, poliszorbát 80, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

4 db 40 mg adalimumabot tartalmazó előretöltött fecskendő
4 db alkoholos törlőkendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA (I)

Bőr alá történő beadásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. A gyógyszert a külső csomagolásban kell tartani. Nem fagyasztható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/03/257/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Trudexa 40 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ FALTKARTON

1. A GYÓGYSZER NEVE

Trudexa 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Adalimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg adalimumab 0,8 ml-es előretöltött fecskendőben

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: mannit, citromsav-monohidrát, trinátrium-citrát, nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát, dinátrium-hidrogén-foszfát-dihidrát, nátrium-klorid, poliszorbát 80, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

6 db 40 mg adalimumabot tartalmazó előretöltött fecskendő
6 db alkohos törülőkendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA (I)

Bőr alá történő beadásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. A gyógyszert a külső csomagolásban kell tartani. Nem fagyasztható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/03/257/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Trudexa 40 mg

A BUBORÉKFÓLIÁNVAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TÁLCA HÁTOLDALÁN LEVŐ SZÖVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE

Trudexa 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Adalimumab

Hűtőszekrényben tárolandó.

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Abbott Laboratories Ltd

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

FECSKENDŐ CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Trudexa 40 mg injekció

Bőr alá történő beadásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGREVONATKOZTATVA

40 mg/0,8 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**KÜLSŐ FALTKARTON****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Trudexa 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben tűvédővel
Adalimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg adalimumab 0,8 ml-es előretöltött fecskendőben tűvédővel

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: mannit, citromsav-monohidrát, trinátrium-citrát, nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát, dinátrium-hidrogén-foszfát-dihidrát, nátrium-klorid, poliszorbát 80, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db 40 mg adalimumabot tartalmazó előretöltött fecskendő tűvédővel
1 db alkohos törülőkendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Bőr alá történő beadásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. A gyógyszert a külső csomagolásban kell tartani. Nem fagyasztható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA (I)

EU/1/03/257/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Trudexa 40 mg

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TÁLCA HÁTOLDALÁN LEVŐ SZÖVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE

Trudexa 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben tűvédővel
Adalimumab

Hűtőszekrényben tárolandó.

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Abbott Laboratories Ltd.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

FECSKENDŐ CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA (I)

Trudexa 40 mg injekció

Bőr alá történő beadásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

40 mg/0,8 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ FALTKARTON

1. A GYÓGYSZER NEVE

Trudexa 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
Adalimumab

2. A HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg adalimumab 0,8 ml-es előretöltött injekciós tollban

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: mannit, citromsav-monohidrát, trinátrium-citrát, nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát, dinátrium-hidrogén-foszfát-dihidrát, nátrium-klorid, poliszorbát 80, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db 40 mg adalimumabot tartalmazó előretöltött injekciós toll
1 db alkoholos törülőkendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA (I)

Bőr alá történő beadásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. A gyógyszert a külső csomagolásban kell tartani. Nem fagyasztható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA (I)

EU/1/03/257/007

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Trudexa 40 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ FALTKARTON

1. A GYÓGYSZER NEVE

Trudexa 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
Adalimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg adalimumab 0,8 ml-es előretöltött injekciós tollban.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: mannit, citromsav-monohidrát, trinátrium-citrát, nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát, dinátrium-hidrogén-foszfát-dihidrát, nátrium-klorid, poliszorbát 80, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

2 db 40 mg adalimumabot tartalmazó előretöltött injekciós toll
2 db alkohos törülőkendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Bőr alá történő beadásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. A gyógyszert a külső csomagolásban kell tartani. Nem fagyasztható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/03/257/008

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Trudexa 40 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ FALTKARTON

1. A GYÓGYSZER NEVE

Trudexa 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
Adalimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg adalimumab 0,8 ml-es előretöltött injekciós tollban.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: mannit, citromsav-monohidrát, trinátrium-citrát, nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát, dinátrium-hidrogén-foszfát-dihidrát, nátrium-klorid, poliszorbát 80, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

4 db 40 mg adalimumabot tartalmazó előretöltött injekciós toll
4 db alkoholos törülőkendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Bőr alá történő beadásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. A gyógyszert a külső csomagolásban kell tartani. Nem fagyasztható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA (I)

EU/1/03/257/009

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Trudexa 40 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ FALTKARTON

1. A GYÓGYSZER NEVE

Trudexa 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
Adalimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg adalimumab 0,8 ml-es előretöltött injekciós tollban

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: mannit, citromsav-monohidrát, trinátrium-citrát, nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát, dinátrium-hidrogén-foszfát-dihidrát, nátrium-klorid, poliszorbát 80, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

6 db 40 mg adalimumabot tartalmazó előretöltött injekciós toll
6 db alkohos törülőkendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Bőr alá történő beadásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. A gyógyszert a külső csomagolásban kell tartani. Nem fagyasztható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/03/257/010

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Trudexa 40 mg

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TÁLCA HÁTOLDALÁN LEVŐ SZÖVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE

Trudexa 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
Adalimumab

Hűtőszekrényben tárolandó.

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Abbott Laboratories Ltd

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS TOLL CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Trudexa 40 mg injekció

Bőr alá történő beadásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

40 mg/0,8 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

RAGASZTHATÓ EMLÉKEZTETŐ CÉDULA SZÖVEGE (csomagolásban található)

Trudexa

Naptárában jelölje meg a mellékelt emlékeztető cédulával a következő adag beadásának napját.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

BETEGKÉSZENLÉTI ADATLAP (a csomagolásban nem található meg és a betegtájékoztatónak sem része)

Trudexa betegkészenléti adatlap	Szívelégtelenség
A készenléti adatlap fontos biztonsági információkat tartalmaz, melyeket be kell tartani a Trudexa alkalmazása előtt és a kezelés során. - Mutassa meg az adatlapot orvosainak, akik az Ön kezelésében résztvesznek. Fertőzések A Trudexa fokozza a fertőzések kialakulásának kockázatát. A fertőzések gyorsabban terjedhetnek és súlyosabbak lehetnek. Mindez a tuberkulózisra (gümőkór) is vonatkozik. <i>Trudexa-kezelés előtt:</i> - Ön nem kezelhető Trudexával, ha súlyos fertőzésben szenved, - Tuberkulózis kizárása érdekében szűrővizsgálatokat kell végezni. Fontos, hogy közölje orvosával, ha bármikor tuberkulózisban szenvedett vagy közeli kapcsolatban volt bárkivel, akinek tuberkulózisa volt. Jegyezze fel az utolsó tuberkulózis szűrés időpontját: Tuberkulin teszt: _____ Mellkasröntgen: _____ <i>Trudexa-kezelés alatt:</i> - Ha fertőzésre utaló tünetek jelentkeznek, mint láz, hosszan tartó köhögés, testsúlycsökkenés, kedvetlenség, azonnal közölje orvosával.	<i>Trudexa-kezelés előtt:</i> - Középsúlyos és súlyos szívelégtelenség esetén a Trudexa nem alkalmazható. <i>Trudexa-kezelés alatt:</i> - Szívelégtelenségre utaló tünetek (nehézlégzés, lábdagadás) jelentkezése esetén azonnal forduljon orvoshoz, Trudexa-kezelés időpontjai: Első injekció: _____ Következő injekciók: _____ _____ _____ _____ - További információ érdekében olvassa el a Trudexa betegtájékoztatóját. - Ellenőrizze, hogy minden egyes orvosi ellenőrzés során Önnél legyen egyéb gyógyszereinek listája. Beteg neve: _____ Orvos neve: _____ Orvos telefonszáma: _____ - Őrizze meg a kártyát legalább 5 hónapig az utolsó Trudexa alkalmazását követően, mert a mellékhatások hosszú idő múlva is felléphetnek.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Trudexa 40 mg oldatos injekció injekciós üvegben Adalimumab

Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Orvosától készenléti adatlapot kap fontos biztonsági információkkal, amit a Trudexa alkalmazása előtt és a Trudexa-val történő kezelés során is be kell tartani.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Trudexa és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Trudexa alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni Trudexa-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Trudexa-t tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A TRUDEXA ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A Trudexa a reumás ízületi gyulladás (reumatoid arthritis), pikkelysömörrel járó ízületi gyulladás (arthritis pszoriatika) és a csigolyák összecsontosodásával járó kisízületi gyulladásának (spondilitisz ankilopoetika) kezelésére szolgál. A gyógyszer csökkenti ezen betegségek gyulladásos folyamatait. A készítmény hatóanyaga az adalimumab, sejtkultúrában előállított emberi monoklonális antitest. A monoklonális antitestek fehérjék, amelyek felismerik és kötődnek bizonyos egyéb fehérjékhez. Az adalimumab így egy speciális fehérjéhez (tumor nekrozis faktor vagy TNF α) kötődik, amely gyulladásos megbetegedésekben, mint reumatoid arthritisben, arthritis pszoriatikában és spondilitisz ankilopoetikában megnövekedett mennyiségben van jelen.

Reumatoid arthritisz

A reumatoid arthritisz az ízületek gyulladásos betegsége. Ha Ön középsúlyos, vagy súlyos aktív reumatoid arthritisben szenved, először más, betegséget befolyásoló reumaellenes szerrel, mint a metotrexát javasolt kezelni. Ha a kezelésre nem reagál megfelelő módon, abban az esetben javasolt a Trudexa alkalmazása a reumatoid arthritisz kezelésére. A Trudexa az ízületek betegség által okozott szerkezeti károsodásának ütemét csökkenti és a fizikai funkciókat javítja.

A Trudexa-t használni lehet súlyos, aktív és súlyosbodó reumatoid arthritiszben előzetes metotrexát kezelés nélkül is.

A Trudexa lelassítja a betegség okozta ízületi porc és csont károsodást és javítja a fizikai funkciót.

A Trudexa-t általában metotrexáttal használják. Amennyiben az Ön kezelőorvosa a metotrexát adását nem tartja megfelelőnek, abban az esetben a Trudexa önállóan alkalmazható.

Arthritisz pszoriatika

Az artritisz pszoriatika az ízületek olyan gyulladásos betegsége, amely pikkelysömörrel társul.

Spondilitisz ankilopoetika

A spondilitisz ankilopoetika a gerincoszlop kisízületeinek és szalagjainak gyulladásal járó betegsége.

Ha Ön spondilitisz ankilopoetikában szenved, először egyéb gyógyszereket kap. Ha nem reagál megfelelő módon ezekre a gyógyszerekre, abban az esetben a betegség jeleinek és tüneteinek csökkentése érdekében Trudexa-t fog kapni.

Crohn-betegség

A Crohn-betegség az emésztőcsatorna gyulladásos kórfolyamata. Ha Ön Crohn-betegségben szenved, akkor először Önt másfajta gyógyszerekkel kezdik el kezelni. Ha ezekre a gyógyszerekre nem reagál megfelelően, akkor Trudexa-t kap a betegség okozta panaszok és tünetek enyhítése céljából.

2. TUDNIVALÓK A TRUDEXA ALKALMAZÁSA ELŐTT

Ne alkalmazza a Trudexa-t

- Ha Ön allergiás (túlérzékeny) az adalimumabra vagy a Trudexa bármely összetevőjére.
- Ha Ön súlyos fertőzésben szenved, beleértve az aktív tuberkulózist (lásd „Trudexa fokozott elővigyázatossággal alkalmazható”). Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha bármilyen fertőzésre utaló tünete van, mint pl. láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák.
- Ha Ön közép súlyos vagy súlyos szívelégtelenségben szenved. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha Önnek volt, vagy van súlyos szív problémája (lásd „Trudexa fokozott elővigyázatossággal alkalmazható”).

Trudexa fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

- Ha allergiás reakciót észlel, mint mellkasi szorítás, asztmás légzés, szédülés, duzzanat vagy kiütés ne alkalmazza a Trudexa-t és azonnal forduljon orvosához.
- A fecskendő tűvédő kupakja természetes gumit (latex) tartalmaz. Ez súlyos allergiás reakciót válthat ki latexre érzékeny betegeknél. Latexre érzékeny betegek ne érintsék a belső latex bevonatot.
- A Trudexa alkalmazása előtt, ha fertőzésben szenved, mint hosszantartó vagy helyi fertőzés (pl. lábszárfekély) beszéljen orvosával. Ha kétségei vannak, forduljon orvosához.
- Trudexa-kezelés során könnyebben kaphat fertőzéseket, beleértve súlyos fertőzéseket, tuberkulózist, opportunist fertőzéseket és szepszist, melyek ritkán életveszélyesek lehetnek. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha bármilyen fertőzésre utaló tünete van, mint láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák.
- Trudexa-val kezelt betegeken tuberkulózis kialakulását észlelték, így a kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa megvizsgálja a tuberkulózisra utaló jeleket és tüneteket. Részletes orvosi kórelőzmény felvételére, mellkasröntgen vizsgálatra és tuberkulin teszt végzésére kerül sor. A Betegkézesnélzeti adatlapon a vizsgálatok eredményét vezetni kell. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha bármikor tuberkulózisban szenvedett vagy közeli kapcsolatban volt bárkivel, akinek tuberkulózisa volt. Ha a tuberkulózis tünetei (hosszan tartó köhögés, testsúlycsökkenés, kedvetlenség, hőemelkedés), vagy más fertőzésre utaló tünetek jelentkeznek a kezelés alatt vagy a kezelést követően, azonnal közölje orvosával.

- Közlje orvosával visszatérő fertőzésre utaló kórelőzményét, vagy egyéb állapotot, ami a fertőzés lehetőségét fokozza.
- Figyelmeztesse orvosát arra, ha ön hepatitisz B vírus (HBV) -hordozó, netán aktív HBV fertőzésben szenved, vagy feltételezi, hogy hepatitisz B fertőzés veszélye fenyegetheti. A Trudexa a vírushordozókban ismét aktiválhatja a HBV-t. Egyes ritka esetekben – különösen ha más, az immunrendszer működését gátló szereket is szed – a HBV ismételt aktiválódása életveszélyes lehet.
- Ha sebészeti vagy fogászati beavatkozás előtt áll tájékoztassa orvosát, hogy Trudexa-kezelésben részesül.
- Ha szklerózis multiplex betegségben szenved, kezelőorvosa dönti el, hogy a Trudexa-kezelés alkalmazható-e az Ön esetében.
- Trudexa alkalmazása során néhány védőoltás nem adható. Védőoltás adását megelőzően beszéljen orvosával.
- Enyhe szívelégtelenség és Trudexa-kezelés esetén a szívelégtelenség állapotát orvosának szorosan követnie kell. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha Önnek volt–vagy van súlyos szív problémája. Ha új tünetek kialakulását vagy a szívelégtelenség tüneteinek rosszabbodását észleli (pl. légszomj, vagy lábdagadás), azonnal közölje orvosával.
- Bizonyos betegségekben a szervezet nem termel elég olyan vérsejtet, melyek segítenék a szervezetet a fertőzés elleni küzdelemben, vagy megállítanák a vérzést. Ha csillapíthatatlan láza van, véraláfutása van, vagy könnyen vérzik és sápadtnak látszik, értesítse orvosát. Orvosa eldönti, hogy folytassák-e a kezelést.
- Nagyon ritkán előfordul, hogy a Trudexa-t vagy más TNF-gátló gyógyszert szedő betegeknél bizonyos daganatfajta jelentkezik. A hosszú ideje súlyos reumatoid arthritisben szenvedő betegeknek az átlagosnál nagyobb a kockázatuk, hogy nyirokrendszeri daganatuk fejlődjön ki, melyet limfómának hívnak. Amennyiben Trudexa-t kap, kockázata fokozódhat. Ezen kívül, nagyon ritkán nem melanomás bőrrák kialakulását észlelték Trudexa-val kezelt betegeken.
- Idült obstruktív tüdőbetegségben (ún. COPD-ban) szenvedő, TNF-gátlóval kezelt betegeken (nem limfóma természetű) rákos daganatok kialakulását észlelték Ha Ön COPD-ban szenved, netán erős dohányos, kérje orvosa tanácsát, hogy vajon a TNF-gátlóval végzett kezelés megfelelő-e az Ön számára.

A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek

Trudexa együtt alkalmazható metotrexáttal vagy más a betegséget befolyásoló reumaellenes szerrel (szulfaszalazin, hidroxiklorokin, leflunomid és arany injekció), szteroidok vagy fájdalomcsillapító készítményekkel beleértve a nem-szteroid gyulladáscsökkentőket.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható gyógyszereket is.

Trudexa-val kezelték nem kaphatnak anakinra hatóanyagot tartalmazó gyógyszereket. Ha kérdése van, kérdezze meg orvosát.

A Trudexa alkalmazása bizonyos ételekkel vagy italokkal

A Trudexa-t bőr alá kell beadni, ezért az ételek és italok aligha befolyásolják a Trudexa-t.

Terhesség és szoptatás

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Trudexa terhességben kifejtett hatása nem ismert, így a Trudexa alkalmazása terhességben nem javasolt. Indokolt a terhesség megelőzése és megfelelő fogamzásgátlás alkalmazása a Trudexa-val történő kezelés során és a Trudexa-val történt utolsó kezelést követően legalább 5 hónapig.

Az adalimumab anyatejbe történő kiválasztása nem ismert.

Ha Ön szoptató anya, a szoptatást Trudexa-val történő kezelés során és a Trudexa-val történt utolsó kezelést követően legalább 5 hónapig abba kell hagynia.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A Trudexa valószínűleg nem befolyásolja ezeket a képességeket.

Fontos információk a Trudexa egyes összetevőiről

Ez a gyógyszer adagonként kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, vagyis gyakorlatilag nátrium mentes.

3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI A TRUDEXA-T?

A Trudexa-t mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Trudexa-t a bőr alá (szubkután) kell beadni. A készítmény szokásos adagja reumatoid arthritisben, pszoriázisos arthritisben és spondilitisz ankilopoetikában szenvedő felnőttek részére 40 mg adalimumab kéthetenként egy adagban alkalmazva. Crohn-betegségben a szokásos adagolás 80 mg a 0. héten, majd a 2. héttől kezdve 40 mg minden második héten. Ha rövidebb időn belül szükséges elérni a terápiás hatást, akkor orvosa 160 mg-ra növelheti a 0. heti adagot (ez esetben egy nap alatt 4 injekciót kap, vagy két egymást követő napon adnak be Önnek 2-2 injekciót). A továbbiakban 40 mg Trudexa-t (1 injekciót) kap minden második héten. A terápiás hatástól függően orvosa heti 40 mg-ra emelheti az adagot. Trudexa injekciót az orvos által meghatározott ideig kell alkalmazni.

Reumatoid arthritisben a Trudexa alkalmazása során a metotrexát kezelést folytatni kell. Amennyiben az Ön kezelőorvosa a metotrexát adását szükségtelennek tartja, abban az esetben a Trudexa önállóan alkalmazható.

Ha Önnek reumatoid artritisze van és a Trudexa alkalmazása során nem kap metotrexát kezelést, abban az esetben kezelőorvosa hetenként 40 mg adalimumab adása mellett dönthet.

Utasítások a Trudexa injekció előkészítéséhez és alkalmazásához:

Az alábbi utasítások tartalmazzák a Trudexa injekció alkalmazásának módját.

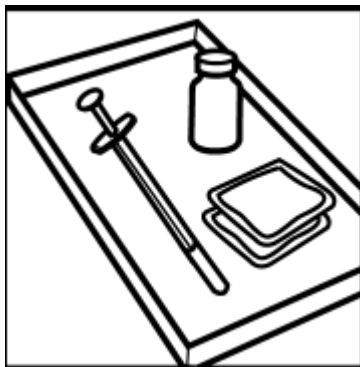
Kérjük, hogy figyelmesen olvassa el az utasításokat és kövesse azokat lépésről lépésre. Önt kezelőorvosa és asszisztense is tájékoztatni fogja az öninjekciózás módjáról. Ne kezdjen bele az öninjekciózásba, míg teljesen nem győződött meg arról, hogy megértette az injekció előkészítésének és beadásának folyamatát. Megfelelő gyakorlatot követően adhatja be önmagának az injekciót, vagy adhatja be Önnek azt egy másik személy, családtag vagy barát.

Az injekció nem keverhető más gyógyszerrel azonos fecskendőben vagy üvegben.

1) Előkészítés

- Alaposan mosson kezet
- Készítse elő az alábbiakat egy tiszta felületre
 - Egy injekciós üveg Trudexa-t az injekció elkészítéséhez.
 - Egy rögzített injekciós tűvel ellátott fecskendőt.

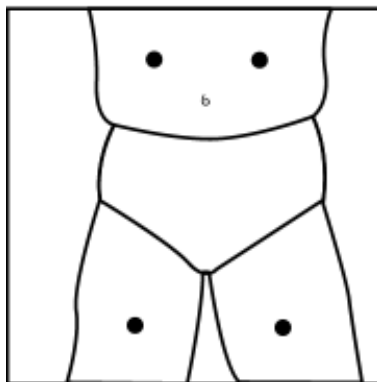
- Két alkoholos törlőkendőt.



- Nézze meg az injekciós üvegen látható lejáratí időt. Ne alkalmazza a készítményt a feltüntetett hónapot és évet követően.

2) Az injekció beadási helyének kiválasztása és előkészítése

- Válasszon egy helyet a combján vagy a hasfalán.



- Minden újabb injekciót legalább 3 cm-re lehet csak alkalmazni az utolsó injekció beadásának helyétől.
 - Ne adja az injekciót olyan helyre, ahol a bőr bepírosodott, megsérült vagy kemény. Ezek a tünetek fertőzésre utalhatnak.
 - Törölje le körkörös mozdulattal az injekció beadásának helyét a mellékelt alkoholos törlővel.
 - Az injekció beadása előtt ezt a területet már ne érintse meg.

3) Trudexa injekció beadása

- NE rázza fel az injekciós üveget!
- Távolítsa el a műanyag védőlapot a Trudexa üvegről. NE távolítsa el a szürke dugót vagy az üveg tetejét záró alumínium gyűrűt.
- Használjon egy új alkoholos törlőlapot az üveget záró szürke dugó letörlésére. Miután megtisztította, a továbbiakban már ne érintse meg a dugót.
- Távolítsa el az injekciós tűn levő védőkupakot, és gondosan figyeljen arra, hogy ne érintse meg a tűt, illetve ne érintsen meg vele semmilyen felületet.
- Győződjön meg arról, hogy a tű kónusza megfelelően illeszkedik a fecskendőhöz. Az üveget tetejével felfele helyezze egy sima felületre, pl. egy asztalra, és szűrje a tűt egyenesen keresztül a szürke záródugó gyűrűvel jelzett középső részén. Ha a tű megfelelő irányban halad érezni lehet egy enyhe ellenállást, majd egy „pattanást”, amikor a tű áthalad a záródugó középső részén. Ellenőrizze a tű végét a zárókupakon levő ablakon keresztül. Ha a tű nem megfelelő irányban halad át a zárókupak középső részén, akkor állandó ellenállást fog érezni és a

„pattanás” is elmarad. Ekkor előfordulhat, hogy a tű ferdén halad és meghajlik, eltörik, vagy nem lehet az üveg teljes tartalmát eltávolítani. Ha ez bekövetkezik, ne használja a fecskendőt, illetve az injekciós üveget.

- Ha a tű az üvegben van, fordítsa fejjel lefelé az üveget szemmagasságban. Ellenőrizze, hogy a tű vége az oldat szintje alatt legyen. Lassan húzza vissza a fecskendő dugattyúját, hogy az oldat a fecskendőbe kerüljön.
- Továbbra is tartsa az üvegben a tűt és ellenőrizze, hogy került-e levegőbuborék a fecskendőbe. Finoman ütögesse a fecskendőt, hogy a buborékok emelkedjenek fel a fecskendő felső részébe, a tű közelébe. Lassan nyomja meg a fecskendő dugattyúját, hogy a buborékok a fecskendőből az üvegbe kerüljenek. Ha ennek során véletlenül valamennyi oldatot is visszanyomott volna az üvegbe, lassan húzza vissza a dugattyút, hogy az üveg tartalma teljesen visszakerüljön a fecskendőbe.
- Húzza ki teljesen a tűt az üvegből. Ismét figyeljen arra, hogy **NE** érintse meg a tű végét, illetve ne érintsen meg vele semmilyen felületet.

Trudexa injekció beadása

- Egyik kezével finoman fogja meg a letörölt bőrfelületet és tartsa erősen,
- Másik kezével tartsa a bőréhez viszonyítva 45 fokos szögben a fecskendőt a rovátkolt részével felfele.



- Egy gyors, rövid mozdulattal szúrja a tűt teljesen a bőrbe.
- A kezével megemelt bőrt engedje el.
- Nyomja a dugattyút úgy, hogy az oldat injektálása 2-5 másodpercig tartson.
- Amikor a fecskendő kiürült, húzza ki a tűt a bőrből, ügyelve arra, hogy az a beszúrással azonos szögben történjen.
- Az injekció helyét 10 másodpercig nyomja a hüvelykujjával és egy darab gézzel. Enyhe vérzés előfordulhat. Ne dörzsölje az injekció helyét. Leragaszthatja sebtapasszal.

4) Az alkalmazott eszközök eldobása

- A Trudexa fecskendőjét **SOHA** nem szabad ismételt felhasználni. **SOHA** ne helyezze vissza a védőkupakot a tűre.
- A Trudexa beadását követően haladéktalanul dobja el a fecskendőt egy speciális gyűjtőedénybe, annak alapján, ahogy orvosa, asszisztense vagy a gyógyszerésze javasolta.
- A gyűjtőedényt gyermekek elől elzárva kell tartani!

Ha az előírtnál több Trudexa-t alkalmazott

Ha véletlenül orvosa által előírtnál gyakrabban alkalmazta a Trudexa-t azonnal közölje ezt orvosával. Őrizze meg a külső csomagolást vagy az üveget, abban az esetben is, ha üres.

Ha elfelejtette alkalmazni a Trudexa-t

Ha elfelejtette beadni az injekciót, adja be a következő Trudexa adagot rögtön, amikor eszébe jutott. A következő adagot az eredeti kezelési terv alapján meghatározott napon alkalmazza, úgy mintha az előző adagot az előírás szerinti időpontban adta volna be.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a Trudexa is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A legtöbb mellékhatás enyhe vagy közepes fokú. Néhány esetben kezelést igénylő, súlyos mellékhatás is előfordulhat.

A mellékhatások az utolsó kezelést követően legalább 5 hónapig még bekövetkezhetnek.

Közölje azonnal orvosával, ha az alábbiak közül bármit észlel:

- súlyos kiütés, csalánkiütés vagy más allergiára utaló tünet
- duzzanat az arcon, kezeken vagy lábakon
- nehézlégzés vagy nehézség a nyelés során
- megerőltetéskor vagy lefekvéskor jelentkező nehézlégzés, vagy lábdagadás
- vérképzőszervi betegség tüneteire gyanús jelek jelentkeznek, mint állandó láz, véraláfutás, vérzés, sápadtság.

Közölje orvosával amint lehetséges, ha az alábbiak közül bármit észlel:

- fertőzésre utaló tünet, mint láz, gyengeség, sebek, fogászati problémák, vizeléskor jelentkező égő érzés
- gyengeség vagy fáradtságérzés
- köhögés
- fülzúgás
- zsibbadás
- kettős látás
- kar- vagy lábgyengeség

A fent leírt tünetek az alábbiakban felsorolt mellékhatások jelei is lehetnek, melyeket a Trudexa alkalmazása során észleltek:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$ beteg):

- helyi reakció az injekció beadásának helyén (beleértve fájdalom, duzzadás, vörösség vagy viszketés),

Gyakori ($\geq 1/100$ és $< 1/10$ beteg):

- alsó légúti fertőzések (mint hörghurut, tüdőgyulladás);
- felső légúti fertőzések (meghűlés, orrvádékozás, orrmelléküreg-fertőzés);
- húgyúti fertőzés, ajakherpesz, övsömör;
- szédülés (többek között forgó jellegű szédülés, ún. vertigó), fejfájás;
- szemgyulladás;
- köhögés, torokfájás;
- hányinger, hasmenés, hasfájás, szájnálkahártya kifeléelyesedés;
- magasabb májenzimértékek;
- bőrkiütés, viszketés, hajhullás;
- kimerültség-érzés;
- láz.

Nem gyakori ($\geq 1/1000$ és $< 1/100$ beteg):

- súlyos fertőzések (mint szepszis [vérmérgezés]), ízületi fertőzések, gombafertőzések;
- bőrszemölcs;
- vérszegénység, alacsony fehérvérsejtszám;
- allergiás reakciók;
- lipidszint-emelkedés, étvágyzavarok;
- szorongás, depresszió, álmoságérzés és alvási zavarok;
- idegrendszeri elváltozások, (mint szklerózis multiplex és szemideggyulladás), ízérzés zavara;
- látászavar;
- fülpanaszok;
- szapora szívverés érzése, magas vérnyomás;
- asztma, légszomj;
- hasi tünetek (mint hányinger, emésztési zavar, székrekedés), végbélvérzés;
- bőrelváltozások (mint pikkelysömör, ekcéma vagy fertőzések), viszkető bőrkiütés, elhúzódó sebgyógyulás;
- izomgyengeség;
- vizeleteltérések (mint vér a vizeletben, gyakori vizelés);
- fokozott menstruációs vérzés;
- influenzaszerű tünetek, mellkasi fájdalom, lábdagadás.

Ritka ($< 1/1000$)

- zöldhályog;
- bőrrák;
- pajzsmirigy-betegségek;
- fehérjevizelés.

További mellékhatások, melyeket a Trudexa-val kezelt betegeknél figyeltek meg: tuberkulózis és más opportunist fertőzések (az ellenállóképesség gyengülésekor jelentkező fertőzések); tüdőbetegségek.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL A TRUDEXA-T TÁROLNI?

A gyógyszer gyermektől elzárva tartandó!

A címkén/buborékfölián/kartondobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne alkalmazza a Trudexa-t. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrénybentárolandó (2°C és 8°C). Nem fagyasztható.

A gyógyszert a külső csomagolásban kell tartani.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékokkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy a szükségtelenné vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az óvintézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Trudexa 40 mg oldatos injekció injekciós üvegben: 40 mg adalimumab 0,8 ml steril oldatban.

Mit tartalmaz a Trudexa

A készítmény hatóanyaga: adalimumab.

Egyéb összetevők: mannit, citromsav monohidrát, nátrium-citrát, nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát, dinátrium-foszfát-dihidrát, nátrium-klorid, poliszorbát 80, nátrium-hidroxid és desztillált víz.

Milyen a készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Adalimumab oldatot tartalmazó injekciós üveg, 1 üres, steril fecskendő és 2 alkoholos törlőkendő.

A Trudexa előretöltött fecskendőben vagy injekciós tollban is kapható.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Nagy-Britannia

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Abbott SA
Parc Scientifique
Rue du Bosquet, 2
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve
Tél/Tel: + 32 10 475311

Luxembourg/Luxemburg

Abbott SA
Parc Scientifique
Rue du Bosquet, 2
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 10 475311

България

Т.П. Абот Лабораторис С.А.
ул. Оборище № 45
София 1504
Тел.: + 359 2 846 8429

Magyarország

Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.
Teve u. 1/a-c.
H-1139 Budapest
Tel.: +36 1 465 2100

Česká republika

Abbott Laboratories s. r. o.
Hadovka Office Park
Evropská 2590/33d
CZ-160 00 Praha 6
Tel: + 420 267 292 111

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
79, Simpson Street,
Marsa HMR 14,
Malta.
Tel: + 356 22983201

Danmark

Abbott Laboratories A/S
Smakkedalen 6
DK-2820 Gentofte
Tlf: + 45 39 77-00-00

Nederland

Abbott BV
Siriusdreef 51
NL-2132 WT Hoofddorp
Tel: + 31 (0) 23 5544400

Deutschland

Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck-Ring 2

D-65205 Wiesbaden
Tel: + 49 (0) 6122 58-0

Eesti

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV - 1011 Riga
Latvia
Tel: + 371 76055801

Ελλάδα

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ)Α.Β.Ε.Ε.
Λεωφόρος Βουλιαγμένης 512
GR 174 56 Άλιμος, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 0 9985-222

España

Abbott Laboratories, S.A.
Avenida de Burgos, 91
E-28050 Madrid
Tel: + 34 9 1 337-5200

France

Abbott France
10, rue d'Arcueil
Silic 233
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

Norge

Abbott Norge AS
PO Box 1, N-1330 Fornebu
Neysøyveien 4
N-1376 Billingstad
Tlf: + 47 81 55 99 20

Österreich

Abbott Ges.m.b.H.
Perfektastrasse 84A
A-1230 Wien
Tel: + 43 1 891-22

Polska

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 41
PL-02-672 Warszawa
Tel.: + 48 22 606-10-50

Portugal

Abbott Laboratórios, Lda.
Estrada de Alfragide, nº 67
Alfrapark, Edifício D,
P-2610-008 Amadora
Tel: + 351 (0) 21 472 7100

România

Abbott Laboratories S.A.
Bucharest Business Park
Șos. București-Ploiești 1A
Corp B, etaj 3, sector 1
013681 București
Tel: +40 21 529 30 00

Slovenija

Abbott Laboratories d.o.o.

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel:+ 386 (1) 43 22 322

Slovenská republika

Abbott Laboratories Slovakia s.r.o.
Trnavská cesta 70
SK-821 02 Bratislava 2
Tel: + 421 (0) 2 4445 4176

Suomi/Finland

Abbott OY
Pihatörmä 1A/Gårdsbrinken 1B
FIN-02240 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4120

Κύπρος

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ)Α.Β.Ε.Ε.
Λεωφόρος Βουλιαγμένης 512
GR 174 56 Άλιμος, Αθήνα
Τηλ: +30 21 0 9985-222

Latvija

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV - 1004 Riga
Tel: + 371 7605580

Lietuva

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV - 1004 Riga
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 ParkMaidenhead
Berkshire SL6 4XE - UK
Tel: + 44 (0) 1628 773355

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma: {ÉÉÉÉ/HH}

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Trudexa 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben Adalimumab

Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Orvosától készenléti adatlapot kap fontos biztonsági információkkal, amit a Trudexa alkalmazása előtt és a Trudexa-val történő kezelés során is be kell tartani.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Trudexa és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Trudexa alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni Trudexa-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Trudexa-t tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A TRUDEXA ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

Trudexa a reumás ízületi gyulladás (reumatoid arthritis), pikkelysömörrel járó ízületi gyulladás (arthritis pszoriatika) és a csigolyák összezsugorodásával járó kisízületi gyulladásának (spondilitisz ankilopoetika) kezelésére szolgál. A gyógyszer csökkenti ezen betegségek gyulladásos folyamatait. A készítmény hatóanyaga az adalimumab, sejtkultúrában előállított emberi monoklonális antitest. A monoklonális antitestek fehérjék, amelyek felismerik és kötődnek bizonyos egyéb fehérjékhez. Az adalimumab így egy speciális fehérjéhez (tumor nekrozis faktor vagy TNF α) kötődik, amely gyulladásos megbetegedésekben, mint reumatoid arthritisben, arthritis pszoriatikában és spondilitisz ankilopoetikában megnövekedett mennyiségben van jelen.

Reumatoid arthritisz

A reumatoid arthritisz az ízületek gyulladásos betegsége. Ha Ön középsúlyos, vagy súlyos aktív reumatoid arthritisben szenved, először más, betegséget befolyásoló reumaellenes szerrel, mint a metotrexát javasolt kezelni. Ha a kezelésre nem reagál megfelelő módon, abban az esetben javasolt a Trudexa alkalmazása a reumatoid arthritisz kezelésére. A Trudexa az ízületek betegség által okozott szerkezeti károsodásának ütemét csökkenti és a fizikai funkciókat javítja.

A Trudexát használni lehet súlyos, aktív és súlyosbodó reumatoid arthritisben előzetes metotrexát kezelés nélkül is.

A Trudexa lelassítja a betegség okozta ízületi porc és csont károsodást és javítja a fizikai funkciót.

A Trudexát általában metotrexáttal használják. Amennyiben az Ön kezelőorvosa a metotrexát adását nem tartja megfelelőnek, abban az esetben a Trudexa önállóan alkalmazható.

Arthritis pszoriatika

Az artritisz pszoriatika az ízületek olyan gyulladásos betegsége, amely pikkelysömörrel társul.

Spondilitisz ankilopoetika

A spondilitisz ankilopoetika a gerincoszlop kisízületeinek és szalagjainak gyulladásal járó betegsége.

Ha Ön spondilitisz ankilopoetikában szenved, először egyéb gyógyszereket kap. Ha nem reagál megfelelő módon ezekre a gyógyszerekre, abban az esetben a betegség jeleinek és tüneteinek csökkentése érdekében Trudexa-t fog kapni.

Crohn-betegség

A Crohn-betegség az emésztőcsatorna gyulladásos kórfolyamata. Ha Ön Crohn-betegségben szenved, akkor először Önt másfajta gyógyszerekkel kezdik el kezelni. Ha ezekre a gyógyszerekre nem reagál megfelelően, akkor Trudexa-t kap a betegség okozta panaszok és tünetek enyhítése céljából.

2. TUDNIVALÓK A TRUDEXA ALKALMAZÁSA ELŐTT

Ne alkalmazza a Trudexa-t

- Ha Ön allergiás (túlérzékeny) az adalimumabra vagy a Trudexa bármely összetevőjére.
- Ha Ön súlyos fertőzésben szenved, beleértve az aktív tuberkulózist (lásd „Trudexa fokozott elővigyázatossággal alkalmazható”). Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha bármilyen fertőzésre utaló tünete van, mint pl. láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák.
- Ha Ön közép súlyos vagy súlyos szívelégtelenségben szenved. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha Önnek volt, vagy van súlyos szív problémája (lásd „Trudexa fokozott elővigyázatossággal alkalmazható”).

Trudexa fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

- Ha allergiás reakciót észlel, mint mellkasi szorítás, asztmás légzés, szédülés, duzzanat vagy kiütés ne alkalmazza a Trudexa-t és azonnal forduljon orvosához.
- A fecskendő tűvédő kupakja természetes gumit (latex) tartalmaz. Ez súlyos allergiás reakciót válthat ki latexre érzékeny betegeknél. Latexre érzékeny betegek ne érintsék a belső latex bevonatot.
- A Trudexa alkalmazása előtt, ha fertőzésben szenved, mint hosszantartó vagy helyi fertőzés (pl. lábszárfekély) beszéljen orvosával. Ha kétségei vannak, forduljon orvosához.
- Trudexa-kezelés során könnyebben kaphat fertőzéseket, beleértve súlyos fertőzéseket, tuberkulózist, opportunist fertőzéseket és szepszist, melyek ritkán életveszélyesek lehetnek. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha bármilyen fertőzésre utaló tünete van, mint láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák.
- Trudexa-val kezelt betegeken tuberkulózis kialakulását észlelték, így a kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa megvizsgálja a tuberkulózisra utaló jeleket és tüneteket. Részletes orvosi kórelőzmény felvételére, mellkasröntgen vizsgálatra és tuberkulin teszt végzésére kerül sor. A Betegkéteszléti adatlap a vizsgálatok eredményét vezetni kell. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha bármikor tuberkulózisban szenvedett vagy közeli kapcsolatban volt bárkivel, akinek tuberkulózisa volt. Ha a tuberkulózis tünetei (hosszan tartó köhögés, testsúlycsökkenés, kedvetlenség, hőemelkedés), vagy más fertőzésre utaló tünetek jelentkeznek a kezelés alatt vagy a kezelést követően, azonnal közölje orvosával.

- Közlje orvosával visszatérő fertőzésre utaló kórelőzményét, vagy egyéb állapotot, ami a fertőzés lehetőségét fokozza.
- Figyelmeztesse orvosát arra, ha ön hepatitisz B vírus (HBV) -hordozó, netán aktív HBV fertőzésben szenved, vagy feltételezi, hogy hepatitisz B fertőzés veszélye fenyegetheti. A Trudexa a vírushordozókban ismét aktiválhatja a HBV-t. Egyes ritka esetekben – különösen ha más, az immunrendszer működését gátló szereket is szed – a HBV ismételt aktiválódása életveszélyes lehet.
- Ha sebészeti vagy fogászati beavatkozás előtt áll tájékoztassa orvosát, hogy Trudexa-kezelésben részesül.
- Ha szklerózis multiplex betegségben szenved, kezelőorvosa dönti el, hogy a Trudexa-kezelés alkalmazható-e az Ön esetében.
- Trudexa alkalmazása során néhány védőoltás nem adható. Védőoltás adását megelőzően beszéljen orvosával.
- Enyhe szívelégtelenség és Trudexa-kezelés esetén a szívelégtelenség állapotát orvosának szorosan követnie kell. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha Önnek volt, vagy van súlyos szív problémája. Ha új tünetek kialakulását vagy a szívelégtelenség tüneteinek rosszabbodását észleli (pl. légszomj, vagy lábdagadás), azonnal közölje orvosával.
- Bizonyos betegségekben a szervezet nem termel elég olyan vérsejtet, melyek segítenék a szervezetet a fertőzés elleni küzdelemben, vagy megállítanák a vérzést. Ha csillapíthatatlan láza van, véraláfutása van, vagy könnyen vérzik és sápadtnak látszik, értesítse orvosát. Orvosa eldönti, hogy folytassák-e a kezelést.
- Nagyon ritkán előfordul, hogy a Trudexa-t vagy más TNF-gátló gyógyszert szedő betegeknél bizonyos daganatfajta jelentkezik. A hosszú ideje súlyos reumatoid arthritisben szenvedő betegeknek az átlagosnál nagyobb a kockázatuk, hogy nyirokrendszeri daganatuk fejlődjön ki, melyet limfómának hívnak. Amennyiben Trudexa-t kap, kockázata fokozódhat. Ezen kívül, rendkívül ritkán nem melanomás bőrrák kialakulását észlelték Trudexa-val kezelt betegeken.
- Idült obstruktív tüdőbetegségben (ún. COPD-ban) szenvedő, TNF-gátlóval kezelt betegeken (nem limfóma természetű) rákos daganatok kialakulását észlelték Ha Ön COPD-ban szenved, netán erős dohányos, kérje orvosa tanácsát, hogy vajon a TNF-gátlóval végzett kezelés megfelelő-e az Ön számára.

A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek

Trudexa együtt alkalmazható metotrexáttal vagy más a betegséget befolyásoló reumaellenes szerrel (szulfaszalazin, hidroxiklorokin, leflunomid és arany injekció), szteroidok vagy fájdalomcsillapító készítményekkel beleértve a nem-szteroid gyulladáscsökkentőket.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható gyógyszereket is.

Trudexa-val kezelték nem kaphatnak anakinra hatóanyagot tartalmazó gyógyszereket. Ha kérdése van, kérdezze meg orvosát.

A Trudexa alkalmazása bizonyos ételekkel vagy italokkal

A Trudexa-t bőr alá kell beadni, ezért az ételek és italok aligha befolyásolják a Trudexa-t.

Terhesség és szoptatás

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Trudexa terhességben kifejtett hatása nem ismert, így a Trudexa alkalmazása terhességben nem javasolt. Indokolt a terhesség megelőzése és megfelelő fogamzásgátlás alkalmazása a Trudexa-val történő kezelés során és a Trudexa-val történt utolsó kezelést követően legalább 5 hónapig.

Az adalimumab anyatejbe történő kiválasztása nem ismert.

Ha Ön szoptató anya a szoptatást Trudexa-val történő kezelés során és a Trudexa-val történt utolsó kezelést követően legalább 5 hónapig abba kell hagynia.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A Trudexa valószínűleg nem befolyásolja ezeket a képességeket.

Fontos információk a Trudexa egyes összetevőiről

Ez a gyógyszer adagonként kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, vagyis gyakorlatilag nátrium mentes.

3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI A TRUDEXA-T?

A Trudexa-t mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Trudexa-t a bőr alá (szubkután) kell beadni. A készítmény szokásos adagja reumatoid arthritisben, pszoriázisos arthritisben és spondilitisz ankilopoetikában szenvedő felnőttek részére 40 mg adalimumab kéthetenként egy adagban alkalmazva. Crohn-betegségben a szokásos adagolás 80 mg a 0. héten, majd a 2. héttől kezdve 40 mg minden második héten. Ha rövidebb időn belül szükséges elérni a terápiás hatást, akkor orvosa 160 mg-ra növelheti a 0. heti adagot (ez esetben egy nap alatt 4 injekciót kap, vagy két egymást követő napon adnak be Önnek 2-2 injekciót). A továbbiakban 40 mg Trudexa-t (1 injekciót) kap minden második héten. A terápiás hatástól függően orvosa heti 40 mg-ra emelheti az adagot. Trudexa injekciót az orvos által meghatározott ideig kell alkalmazni.

Reumatoid arthritisben a Trudexa alkalmazása során a metotrexát kezelést folytatni kell. Amennyiben az Ön kezelőorvosa a metotrexát adását szükségtelennek tartja, abban az esetben a Trudexa önállóan alkalmazható.

Ha Önnek reumatoid artritisze van és a Trudexa alkalmazása során nem kap metotrexát kezelést, abban az esetben kezelőorvosa hetenként 40 mg adalimumab adása mellett dönthet.

Utasítások a Trudexa injekció előkészítéséhez és alkalmazásához:

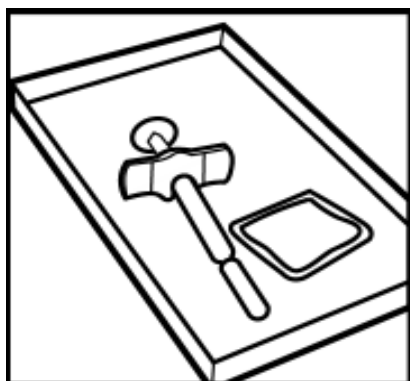
Az alábbi utasítások tartalmazzák a Trudexa injekció alkalmazásának módját.

Kérjük, hogy figyelmesen olvassa el az utasításokat és kövesse azokat lépésről lépésre. Önt kezelőorvosa és asszisztense is tájékoztatni fogja az öninjekciózás módjáról. Ne kezdjen bele az öninjekciózásba, míg teljesen nem győződött meg arról, hogy megértette az injekció előkészítésének és beadásának folyamatát. Megfelelő gyakorlatot követően adhatja be önmagának az injekciót, vagy adhatja be Önnek azt egy másik személy, családtag vagy barát.

Az injekció nem keverhető más gyógyszerrel azonos fecskendőben vagy üvegben.

1) Előkészítés

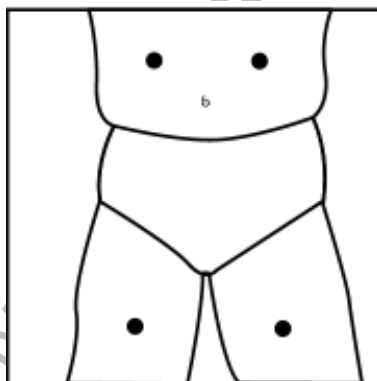
- Alaposan mosson kezét.
- Készítse elő az alábbiakat egy tiszta felületre:
 - Egy előretöltött fecskendőben levő injekcióhoz való Trudexa-t.
 - Egy alkoholos törlőkendőt.



- Nézze meg a fecskendőn látható lejárati időt. Ne alkalmazza a készítményt a feltüntetett hónapot és évet követően.

2) Az injekció beadási helyének kiválasztása és előkészítése

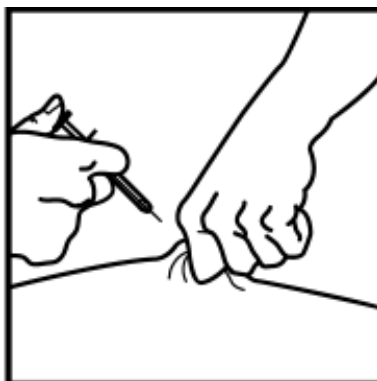
- Válasszon egy helyet a combján vagy a hasfalán.



- Minden újabb injekciót legalább 3 cm-re lehet csak alkalmazni az utolsó injekció beadásának helyétől
 - Ne adja az injekciót olyan helyre, ahol a bőr bepírosodott, megsérült vagy kemény. Ezek a tünetek fertőzésre utalhatnak.
 - Törölje le körkörös mozdulattal az injekció beadásának helyét a mellékelt alkoholos törlővel.
 - Az injekció beadása előtt ezt a területet már ne érintse meg.

3) Trudexa injekció beadása

- Ne rázza össze a fecskendőt.
- Távolítsa el az injekciós tűn levő védőkupakot, és gondosan figyeljen arra, hogy ne érintse meg a tűt, illetve ne érintsen meg vele semmilyen felületet.
- Egyik kezével finoman fogja meg a letörölt bőrfelületet és tartsa erősen.
- Másik kezével tartsa a bőréhez viszonyítva 45 fokos szögben a fecskendőt a rovátkolt részével felfele.



- Egy gyors, rövid mozdulattal szúrja a tűt teljesen a bőrbe.
- A kezével megemelt bőrt engedje el.
- Nyomja a dugattyút úgy, hogy az oldat injektálása 2 - 5 másodpercig tartson.
- Amikor a fecskendő kiürült, húzza ki a tűt a bőrből, ügyelve arra, hogy az a beszúrással azonos szögben történjen.
- Az injekció helyét 10 másodpercig nyomja a hüvelykujjával és egy darab gézzel. Enyhe vérzés előfordulhat. Ne dörzsölje az injekció helyét. Leragaszthatja sebtapasszal.

4) Az alkalmazott eszközök eldobása

- A Trudexa fecskendőjét SOHA nem szabad ismételtlen felhasználni. SOHA ne helyezze vissza a védőkupakot a tűre.
- A Trudexa beadását követően haladéktalanul dobja el a fecskendőt egy speciális gyűjtőedénybe, annak alapján, ahogy orvosa, asszisztense vagy a gyógyszerésze javasolta.
- A gyűjtőedényt gyermekek elől elzárva kell tartani!

Ha az előírtnál több Trudexa-t alkalmazott

Ha véletlenül orvosa által előírtnál gyakrabban alkalmazta a Trudexa-t azonnal közölje ezt orvosával. Őrizze meg a külső csomagolást vagy az üveget, abban az esetben is, ha üres.

Ha elfelejtette alkalmazni a Trudexa-t

Ha elfelejtette beadni az injekciót, adja be a következő Trudexa adagot rögtön, amikor eszébe jutott. A következő adagot az eredeti kezelési terv alapján meghatározott napon alkalmazza, úgy mintha az előző adagot az előírás szerinti időpontban adta volna be.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. LEHETŐSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a Trudexa is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A legtöbb mellékhatás enyhe vagy közepes fokú. Néhány esetben kezelést igénylő, súlyos mellékhatás is előfordulhat.

A mellékhatások az utolsó kezelést követően legalább 5 hónapig még bekövetkezhetnek.

Közölje azonnal orvosával, ha az alábbiak közül bármit észlel:

- súlyos kiütés, csalánkiütés vagy más allergiára utaló tünet
- duzzanat az arcon, kezeken vagy lábakon
- nehézlégzés vagy nehézség a nyelés során
- megerőltetéskor vagy lefekvéskor jelentkező nehézlégzés, vagy lábdagadás

- vérképzőszervi betegség tüneteire gyanús jelek jelentkeznek, mint állandó láz, véraláfutás, vérzés, sápadtság

Közölje orvosával amint lehetséges, ha az alábbiak közül bármit észlel:

- fertőzésre utaló tünet, mint láz, gyengeség, sebek, fogászati problémák, vizeléskor jelentkező égő érzés
- gyengeség vagy fáradtságérzés
- köhögés
- fülzúgás
- zsisibbadás
- kettős látás
- kar vagy lábgyengeség

A fent leírt tünetek az alábbiakban felsorolt mellékhatások jelei is lehetnek, melyeket a Trudexa alkalmazása során észleltek:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$ beteg):

- helyi reakció az injekció beadásának helyén (beleértve fájdalom, duzzadás, vörösség vagy viszketés)

Gyakori ($\geq 1/100$ és $< 1/10$ beteg):

- alsó légúti fertőzések (mint hörghurut, tüdőgyulladás);
- felső légúti fertőzések (meghűlés, orrváladékozás, orrmelléküreg-fertőzés);
- húgyúti fertőzés, ajakherpesz, övsömör;
- szédülés (többek között forgó jellegű szédülés, ún. vertigó), fejfájás;
- szemgyulladás;
- köhögés, torokfájás;
- hányinger, hasmenés, hasfájás, szájnyálkahártya kifeléelyesedés;
- magasabb májenzimértékek,
- bőrkiütés, viszketés, hajhullás;
- kimerültség-érzés;
- láz.

Nem gyakori ($\geq 1/1000$ és $< 1/100$ beteg):

- súlyos fertőzések (mint szepszis [vérmérgezés]), ízületi fertőzések, gombafertőzések;
- bőrszemölcs;
- vérszegénység, alacsony fehérvérsejtszám;
- allergiás reakciók;
- lipidszint-emelkedés, étvágyzavarok;
- szorongás, depresszió, álmoságérzés és alvási zavarok;
- idegrendszeri elváltozások, (mint szklerózis multiplex és szemideggyulladás), ízérzés zavara;
- látászavar;
- fülpanaszok;
- szapora szívverés érzése, magas vérnyomás;
- asztma, légzőzomj;
- hasi tünetek (mint hányinger, emésztési zavar, székrekedés), végbélvérzés;
- bőrelváltozások (mint pikkelysömör, ekcéma vagy fertőzések), viszkető bőrkiütés, elhúzódó sebgyógyulás;
- izomgyengeség;
- vizeleteltérések (mint vér a vizeletben, gyakori vizelés);
- fokozott menstruációs vérzés;
- influenzaszerű tünetek, mellkasi fájdalom, lábdagadás;

Ritka ($< 1/1000$)

- zöldhályog;
- bőrrák;
- pajzsmirigy-betegségek;
- fehérvizelés.

További mellékhatások, melyeket a Trudexa-val kezelt betegeknél figyeltek meg: tuberkulózis és más opportunist fertőzések (az ellenállóképesség gyengülésekor jelentkező fertőzések); tüdőbetegségek.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a beteg tájékoztatásban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL A TRUDEXA-T TÁROLNI?

A gyógyszer gyermektől elzárva tartandó!

A címkén/buborékfólián/kartondobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne alkalmazza a Trudexa-t. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C és 8°C). Nem fagyasztható.

A gyógyszert a külső csomagolásban kell tartani.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékokkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy a szükségtelenné vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az óvintézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Trudexa 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben: 40 mg adalimumab 0,8 ml steril oldatban.

Mit tartalmaz a Trudexa

A készítmény hatóanyaga: adalimumab.

Egyéb összetevők: mannit, citromsav monohidrát, nátrium-citrát, nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát, dinátrium-foszfát dihidrát, nátrium-klorid, poliszorbát 80, nátrium-hidroxid és desztillált víz.

Milyen a készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Trudexa előretöltött üveg fecskendő adalimumab oldatot tartalmaz.

Csomagolási egységek: 1, 2, 4, vagy 6 előretöltött fecskendő, 1, 2, 4, vagy 6 alkoholos törlőkendővel.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A Trudexa injekciós üvegben vagy előretöltött injekciós tollban is kapható.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Nagy-Britannia

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Abbott SA
Parc Scientifique
Rue du Bosquet, 2
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve
Tél/Tel: + 32 10 475311

Luxembourg/Luxemburg

Abbott SA
Parc Scientifique
Rue du Bosquet, 2
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 10 475311

България

Т.П. Абот Лабораторис С.А.
ул. Оборище № 45
София 1504
Тел.: + 359 2 846 8429

Magyarország

Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.
Teve u. 1/a-c.
H-1139 Budapest
Tel.: +36 1 465 2100

Česká republika

Abbott Laboratories s. r. o.
Hadovka Office Park
Evropská 2590/33d
CZ-160 00 Praha 6
Tel: + 420 267 292 111

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
79, Simpson Street,
Marsa HMR 14,
Malta.
Tel: + 356 22983201

Danmark

Abbott Laboratories A/S
Smakkedalen 6
DK-2820 Gentofte
Tlf: + 45 39 77-00-00

Nederland

Abbott BV
Siriusdreef 51
NL-2132 WT Hoofddorp
Tel: + 31 (0) 23 5544400

Deutschland

Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck-Ring 2

D-65205 Wiesbaden
Tel: + 49 (0) 6122 58-0

Norge

Abbott Norge AS
PO Box 1, N-1330 Fotnebu
Neysøyveien 4
N-1376 Billingstad
Tlf: + 47 81 55 99 20

Eesti

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV - 1004 Riga
Latvia
Tel: + 371 76055801

Österreich

Abbott Ges.m.b.H.
Perfektastrasse 84A
A-1230 Wien
Tel: + 43 1 891-22

Ελλάδα

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ) Α.Β.Ε.Ε.
Λεωφόρος Βουλιαγμένης 512
GR 174 56 Άλιμος, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 0 9985-222

Polska

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 41
PL-02-672 Warszawa
Tel.: + 48 22 606-10-50

España

Abbott Laboratories, S.A.
Avenida de Burgos, 91
E-28050 Madrid
Tel: + 34 9 1 337-5200

France

Abbott France
10, rue d'Arcueil
Silic 233
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

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ)Α.Β.Ε.Ε.
Λεωφόρος Βουλιαγμένης 512
GR 174 56 Άλιμος, Αθήνα
Τηλ: +30 21 0 9985-222

Latvija

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV - 1004 Riga
Tel: + 371 7605580

Lietuva

Abbott Laboratories Baltcs
Vienibas 87h
LV - 1004 Riga
Latvia
Tel: + 371 7605580

Portugal

Abbott Laboratórios, Lda.
Estrada de Alfragide, nº 67
Alfrapark, Edifício D,
P-2610-008 Amadora
Tel: + 351 (0) 21 472 7100

România

Abbott Laboratories S.A.
Bucharest Business Park
Șos. București-Ploiești 1A
Corp B, etaj 3, sector 1
013681 București
Tel: +40 21 529 30 00

Slovenija

Abbott Laboratories d.o.o.
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 (1) 43 22 322

Slovenská republika

Abbott Laboratories Slovakia s.r.o.
Trnavská cesta 70
SK-821 02 Bratislava 2
Tel: + 421 (0) 2 4445 4176

Suomi/Finland

Abbott OY
Pihatörmä 1A/Gårdsbrinken 1B
FIN-02240 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4120

Sverige

Abbott Scandinavia AB
Box 509/Gårdsvägen 8
S-169 29 Solna/S-169 70 Solna
Tel: + 46 (0) 8 5465 67 00

United Kingdom

Abbott Laboratories Ltd
Abbott House
Unit 2, Vanwall Road
Vanwall Business Park
Maidenhead
Berkshire SL6 4XE - UK
Tel: + 44 (0) 1628 773355

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma: {ÉÉÉÉ/HH}

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Trudexa 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben, tűvédővel Adalimumab

Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Orvosától készenléti adatlapot kap fontos biztonsági információkkal, amit a Trudexa alkalmazása előtt és a Trudexa-val történő kezelés során is be kell tartani.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Trudexa és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Trudexa alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni Trudexa-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Trudexa-t tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A TRUDEXA ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

Trudexa a reumás ízületi gyulladás (reumatoid arthritis), pikkelysömörrel járó ízületi gyulladás (arthritis pszoriatika) és a csigolyák összezsugorodásával járó kisízületi gyulladásának (spondilitis ankilopoetika) kezelésére szolgál. A gyógyszer csökkenti ezen betegségek gyulladásos folyamatait. A készítmény hatóanyaga az adalimumab, sejtkultúrában előállított emberi monoklonális antitest. A monoklonális antitestek fehérjék, amelyek felismerik és kötődnek bizonyos egyéb fehérjékhez. Az adalimumab, így egy speciális fehérjéhez (tumor nekrozis faktor vagy TNF α) kötődik, amely gyulladásos megbetegedésekben, mint reumatoid arthritisben, arthritis pszoriatikában és spondilitis ankilopoetikában megnövekedett mennyiségben van jelen.

Reumatoid arthritisz

A reumatoid arthritisz az ízületek gyulladásos betegsége. Ha Ön középsúlyos, vagy súlyos aktív reumatoid arthritisben szenved, először más, betegséget befolyásoló reumaellenes szerrel, mint a metotrexát javasolt kezelni. Ha a kezelésre nem reagál megfelelő módon, abban az esetben javasolt a Trudexa alkalmazása a reumatoid arthritisz kezelésére. A Trudexa az ízületek betegség által okozott szerkezeti károsodásának ütemét csökkenti és a fizikai funkciókat javítja.

A Trudexa-t használni lehet súlyos, aktív és súlyosbodó reumatoid arthritiszben előzetes metotrexát kezelés nélkül is.

A Trudexa lelassítja a betegség okozta ízületi porc és csont károsodást és javítja a fizikai funkciót.

A Trudexa-t általában metotrexáttal használják. Amennyiben az Ön kezelőorvosa a metotrexát adását nem tartja megfelelőnek, abban az esetben a Trudexa önállóan alkalmazható.

Arthritis pszoriatika

Az artritisz pszoriátika az ízületek olyan gyulladásos betegsége, amely pszoriázissal társul.

Spondilitisz ankilopoetika

A spondilitisz ankilopoetika a gerincoszlop kisízületeinek és szalagjainak gyulladásos járó betegsége.

Ha Ön spondilitisz ankilopoetikában szenved, először egyéb gyógyszereket kap. Ha nem reagál megfelelő módon ezekre a gyógyszerekre, abban az esetben a betegség jeleinek és tüneteinek csökkentése érdekében Trudexa-t fog kapni.

Crohn-betegség

A Crohn-betegség az emésztőcsatorna gyulladásos kórfolyamata. Ha Ön Crohn-betegségben szenved, akkor először Önt másfajta gyógyszerekkel kezdik el kezelni. Ha ezekre a gyógyszerekre nem reagál megfelelően, akkor Trudexa-t kap a betegség okozta panaszok és tünetek enyhítése céljából.

2. TUDNIVALÓK A TRUDEXA ALKALMAZÁSA ELŐTT

Ne alkalmazza a Trudexa-t

- Ha Ön allergiás (túlérzékeny) az adalimumabra vagy a Trudexa bármely összetevőjére.
- Ha Ön súlyos fertőzésben szenved, beleértve az aktív tuberkulózist (lásd „Trudexa fokozott elővigyázatossággal alkalmazható”). Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha bármilyen fertőzésre utaló tünete van, mint pl. láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák.
- Ha Ön közép súlyos vagy súlyos szívelégtelenségben szenved. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha Önnek volt, vagy van súlyos szív problémája (lásd „Trudexa fokozott elővigyázatossággal alkalmazható”).

Trudexa fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

- Ha allergiás reakciót észlel, mint mellkasi szorítás, asztmás légzés, szédülés, duzzanat vagy kiütés ne alkalmazza a Trudexa-t és azonnal forduljon orvosához.
- A fecskendő tűvédő kupakja természetes gumit (latex) tartalmaz. Ez súlyos allergiás reakciót válthat ki latexre érzékeny betegeknél. Latexre érzékeny betegek ne érintsék a belső latex bevonatot.
- A Trudexa alkalmazása előtt, ha fertőzésben szenved, mint hosszantartó vagy helyi fertőzés (pl. lábszárfekély) beszéljen orvosával. Ha kétségei vannak, forduljon orvosához.
- Trudexa-kezelés során könnyebben kaphat fertőzéseket, beleértve súlyos fertőzéseket, tuberkulózist, opportunist fertőzéseket és szepszist, melyek ritkán életveszélyesek lehetnek. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha bármilyen fertőzésre utaló tünete van, mint láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák.
- Trudexa-val kezelt betegeken tuberkulózis kialakulását észlelték, így a kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa megvizsgálja a tuberkulózisra utaló jeleket és tüneteket. Részletes orvosi kórelőzmény felvételére, mellkasröntgen vizsgálatra és tuberkulin teszt végzésére kerül sor. A Betegkézseléti adatlap a vizsgálatok eredményét vezetni kell. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha bármikor tuberkulózisban szenvedett vagy közeli kapcsolatban volt bárkivel, akinek tuberkulózisa volt. Ha a tuberkulózis tünetei (hosszan tartó köhögés, testsúlycsökkenés, kedvetlenség, hőemelkedés), vagy más fertőzésre utaló tünetek jelentkeznek a kezelés alatt vagy a kezelést követően, azonnal közölje orvosával.

- Közlje orvosával visszatérő fertőzésre utaló kórelőzményét, vagy egyéb állapotot, ami a fertőzés lehetőségét fokozza.
- Figyelmeztesse orvosát arra, ha ön hepatitisz B vírus (HBV) -hordozó, netán aktív HBV fertőzésben szenved, vagy feltételezi, hogy hepatitisz B fertőzés veszélye fenyegetheti. A Trudexa a vírushordozókban ismét aktiválhatja a HBV-t. Egyes ritka esetekben – különösen ha más, az immunrendszer működését gátló szereket is szed – a HBV ismételt aktiválódása életveszélyes lehet.
- Ha sebészeti vagy fogászati beavatkozás előtt áll tájékoztassa orvosát, hogy Trudexa-kezelésben részesül.
- Ha szklerózis multiplex betegségben szenved, kezelőorvosa dönti el, hogy a Trudexa-kezelés alkalmazható-e az Ön esetében.
- Trudexa alkalmazása során néhány védőoltás nem adható. Védőoltás adását megelőzően beszéljen orvosával.
- Enyhe szívelégtelenség és Trudexa-kezelés esetén a szívelégtelenség állapotát orvosának szorosan követnie kell. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha Önnek volt, vagy van súlyos szív problémája. Ha új tünetek kialakulását vagy a szívelégtelenség tüneteinek rosszabbodását észleli (pl. légszomj, vagy lábdagadás), azonnal közölje orvosával.
- Bizonyos betegségekben a szervezet nem termel elég olyan vérsejtet, melyek segítenék a szervezetet a fertőzés elleni küzdelemben, vagy megállítanák a vérzést. Ha csillapíthatatlan láza van, véraláfutása van, vagy könnyen vérzik és sápadtnak látszik, értesítse orvosát. Orvosa eldönti, hogy folytassák-e a kezelést.
- Nagyon ritkán előfordul, hogy a Trudexa-t vagy más TNF-gátló gyógyszert szedő betegeknél bizonyos daganatfajta jelentkezik. A hosszú ideje súlyos reumatoid arthritisben szenvedő betegeknek az átlagosnál nagyobb a kockázatuk, hogy nyirokrendszeri daganatuk fejlődjön ki, melyet limfómának hívnak. Amennyiben Trudexa-t kap, kockázata fokozódhat. Ezen kívül, rendkívül ritkán nem melanomás bőrrák kialakulását észlelték Trudexa-val kezelt betegeken.
- Idült obstruktív tüdőbetegségben (ún. COPD-ban) szenvedő, TNF-gátlóval kezelt betegeken (nem limfóma természetű) rákos daganatok kialakulását észlelték. Ha Ön COPD-ban szenved, netán erős dohányos, kérje orvosa tanácsát, hogy vajon a TNF-gátlóval végzett kezelés megfelelő-e az Ön számára.

A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek

Trudexa együtt alkalmazható metotrexáttal vagy más a betegséget befolyásoló reumaellenes szerrel (szulfaszalazin, hidroxiklorokin, leflunomid és arany injekció), szteroidok vagy fájdalomcsillapító készítményekkel beleértve a nem-szteroid gyulladáscsökkentőket.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható gyógyszereket is.

Trudexa-val kezelték nem kaphatnak anakinra hatóanyagot tartalmazó gyógyszereket. Ha kérdése van, kérdezze meg orvosát.

A Trudexa alkalmazása bizonyos ételekkel vagy italokkal

A Trudexa-t bőr alá kell beadni, ezért az ételek és italok aligha befolyásolják a Trudexa-t.

Terhesség és szoptatás

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Trudexa terhességben kifejtett hatása nem ismert, így a Trudexa alkalmazása terhességben nem javasolt. Indokolt a terhesség megelőzése és megfelelő fogamzásgátlás alkalmazása a Trudexa-val történő kezelés során és a Trudexa-val történt utolsó kezelést követően legalább 5 hónapig.

Az adalimumab anyatejbe történő kiválasztása nem ismert.

Ha Ön szoptató anya a szoptatást Trudexa-val történő kezelés során és a Trudexa-val történt utolsó kezelést követően legalább 5 hónapig abba kell hagynia.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A Trudexa valószínűleg nem befolyásolja ezeket a képességeket.

Fontos információk a Trudexa egyes összetevőiről

Ez a gyógyszer adagonként kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, vagyis gyakorlatilag nátrium mentes.

3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI A TRUDEXA-T?

A Trudexa-t mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Trudexa-t a bőr alá (szubkután) kell beadni. A készítmény szokásos adagja reumatoid arthritisben, pszoriázisos arthritisben és spondilitisz ankilopoetikában szenvedő felnőttek részére 40 mg adalimumab kéthetenként egy adagban alkalmazva. Crohn-betegségben a szokásos adagolás 80 mg a 0. héten, majd a 2. héttől kezdve 40 mg minden második héten. Ha rövidebb időn belül szükséges elérni a terápiás hatást, akkor orvosa 160 mg-ra növelheti a 0. heti adagot (ez esetben egy nap alatt 4 injekciót kap, vagy két egymást követő napon adnak be Önnek 2-2 injekciót). A továbbiakban 40 mg Trudexa-t (1 injekciót) kap minden második héten. A terápiás hatástól függően orvosa heti 40 mg-ra emelheti az adagot. Trudexa injekciót az orvos által meghatározott ideig kell alkalmazni.

Reumatoid arthritisben a Trudexa alkalmazása során a metotrexát kezelést folytatni kell. Amennyiben az Ön kezelőorvosa a metotrexát adását szükségtelennek tartja, abban az esetben a Trudexa önállóan alkalmazható.

Ha Önnek reumatoid artritise van és a Trudexa alkalmazása során nem kap metotrexát kezelést, abban az esetben kezelőorvosa hetenként 40 mg adalimumab adása mellett dönthet.

Utasítások a Trudexa injekció előkészítéséhez és alkalmazásához:

Az alábbi utasítások tartalmazzák a Trudexa injekció alkalmazásának módját.

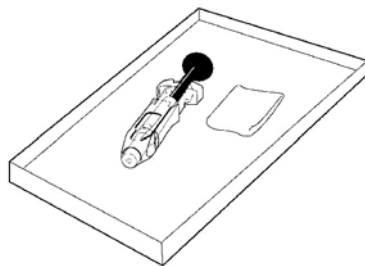
Kérjük, hogy figyelmesen olvassa el az utasításokat és kövesse azokat lépésről lépésre. Önt kezelőorvosa és asszisztense is tájékoztatni fogja az öninjekciózás módjáról. Ne kezdjen bele az öninjekciózásba, míg teljesen nem győződött meg arról, hogy megértette az injekció előkészítésének és beadásának folyamatát. Megfelelő gyakorlatot követően adhatja be önmagának az injekciót, vagy adhatja be Önnek azt egy másik személy, családtag vagy barát.

Az injekció nem keverhető más gyógyszerrel azonos fecskendőben vagy üvegben.

1) Előkészítés

- Alaposan mosson kezet
- Készítse elő az alábbiakat egy tiszta felületre

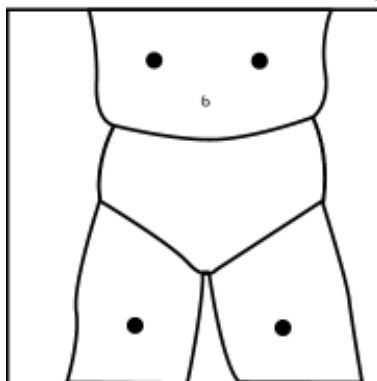
- Egy előretöltött fecskendőben levő injekcióhoz való Trudexa-t.
- Egy alkoholos törlőkendőt.



- Nézze meg a fecskendőn látható lejáratí idít. Ne alkalmazza a készítményt a feltüntetett hónapot és évet követően.

2) Az injekció beadási helyének kiválasztása és előkészítése

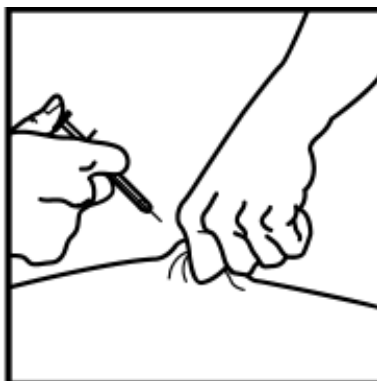
- Válasszon egy helyet a combján vagy a hasfalán.



- Minden újabb injekciót legalább 3 cm-re lehet csak alkalmazni az utolsó injekció beadásának helyétől.
 - Ne adja az injekciót olyan helyre, ahol a bőr bepirosodott, megsérült vagy kemény. Ezek a tünetek fertőzésre utalhatnak.
 - Törölje le körkörös mozdulattal az injekció beadásának helyét a mellékelt alkoholos törlővel.
 - Az injekció beadása előtt ezt a területet már ne érintse meg.

3) Trudexa injekció beadása

- A fecskendőt ne rázza össze.
- Távolítsa el az injekciós tűn levő védőkupakot és gondosan figyeljen arra, hogy ne érintse meg a tűt, illetve ne érintsen meg vele semmilyen felületet.
- Egyik kezével finoman fogja meg a letörölt bőrfelületet és tartsa erősen.
- Másik kezével tartsa a bőréhez viszonyítva 45 fokos szögben a fecskendőt a rovátkolt részével felfele.



- Egy gyors, rövid mozdulattal szúrja a tűt teljesen a bőrbe.
- A kezével megemelt bőrt engedje el.
- Nyomja a dugattyút, úgy, hogy az oldat injektálása 2-5 másodpercig tartson.
- Amikor a fecskendő kiürült, húzza ki a tűt a bőrből, ügyelve arra, hogy az a beszúrással azonos szögben történjen.
- Az injekció helyét 10 másodpercig nyomja a hüvelykujjával és egy darab gézzel. Enyhe vérzés előfordulhat. Ne dörzsölje az injekció helyét. Leragaszthatja sebtapasszal.

4) Az alkalmazott eszközök eldobása

- A Trudexa fecskendőjét **SOHA** nem szabad ismételtén felhasználni. **SOHA** ne helyezze vissza a védőkupakot a tűre.
- A Trudexa beadását követően haladéktalanul dobja el a fecskendőt egy speciális gyűjtőedénybe, annak alapján, ahogy orvosa, asszisztense vagy a gyógyszerésze javasolta.
- A gyűjtőedényt gyermekek elől elzárva kell tartani!

Ha az előírtnál több Trudexa-t alkalmazott

Ha véletlenül orvosa által előírtnál gyakrabban alkalmazta a Trudexa-t azonnal közölje orvosával. Őrizze meg a külső csomagolást vagy az üveget, abban az esetben is, ha üres.

Ha elfelejtette alkalmazni a Trudexa-t

Ha elfelejtette beadni az injekciót, adja be a következő Trudexa adagot rögtön, amikor eszébe jutott. A következő adagot az eredeti kezelési terv alapján meghatározott napon alkalmazza, úgy mintha az előző adagot az előírás szerinti időpontban adta volna be.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a Trudexa is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A legtöbb mellékhatás enyhe vagy közepes fokú. Néhány esetben kezelést igénylő, súlyos mellékhatás is előfordulhat.

A mellékhatások az utolsó kezelést követően legalább 5 hónapig még bekövetkezhettek.

Közölje azonnal orvosával, ha az alábbiak közül bármit észlel:

- súlyos kiütés, csalánkiütés vagy más allergiára utaló tünet
- duzzanat az arcon, kezeken vagy lábakon
- nehézlégzés vagy nehézség a nyelés során

- megerőltetéskor vagy lefekvéskor jelentkező nehézlégzés, vagy lábdagadás
- vérképzőszervi betegség tüneteire gyanús jelek jelentkeznek, mint állandó láz, véraláfutás, vérzés, sápadtság

Közölje orvosával amint lehetséges, ha az alábbiak közül bármit észlel:

- fertőzésre utaló tünet, mint láz, gyengeség, sebek, fogászati problémák, vizeléskor jelentkező égő érzés
- gyengeség vagy fáradtságérzés
- köhögés
- fülzúgás
- zsibbadás
- kettős látás
- kar vagy lábgyengeség

A fent leírt tünetek az alábbiakban felsorolt mellékhatások jelei is lehetnek, melyeket a Trudexa alkalmazása során észleltek:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$ beteg):

- helyi reakció az injekció beadásának helyén, (beleértve fájdalom, duzzadás, vörösség vagy viszketés)

Gyakori ($\geq 1/100$ és $< 1/10$ beteg):

- alsó légúti fertőzések (mint hörghurut, tüdőgyulladás);
- felső légúti fertőzések (meghűlés, orrváladékozás, orrmelléküreg-fertőzés);
- húgyúti fertőzés, ajakherpesz, övsömör;
- szédülés (többek között forgó jellegű szédülés, ún. vertigó), fejfájás;
- szemgyulladás;
- köhögés, torokfájás;
- hányinger, hasmenés, hasfájás, szájnyalvakahártya kifeléelyesedés;
- magasabb májenzimértékek, bőrkiütés, viszketés, hajhullás;
- kimerültség-érzés;
- láz.

Nem gyakori ($\geq 1/1000$ és $< 1/100$ beteg):

- súlyos fertőzések (mint szepszis [vérmérgezés]), ízületi fertőzések, gombafertőzések;
- bőrszemölcs;
- vérszegénység, alacsony fehérvérsejtszám;
- allergiás reakciók;
- lipidszint-emelkedés, étvágyzavarok;
- szorongás, depresszió, álmoságérzés és alvási zavarok;
- idegrendszeri elváltozások, (mint szklerózis multiplex és szemideggyulladás), ízérzés zavara;
- látászavar;
- szapora szívverés érzése, magas vérnyomás;
- asztma, légszomj;
- hasi tünetek (mint hányinger, emésztési zavar, székrekedés), végbélvérzés;
- bőrelváltozások (mint pikkelysömör, ekcéma vagy fertőzések), viszkető bőrkiütés, elhúzódó sebgyógyulás;
- izomgyengeség;
- vizeleteltérések (mint vér a vizeletben, gyakori vizelés);
- fokozott menstruációs vérzés;

influenzaszerű tünetek, mellkasi fájdalom, lábdagadás;

Ritka ($< 1/1000$)

- zöldhályog;

- bőrrák;
- pajzsmirigy-betegségek;
- fehérjevizelés.

További mellékhatások, melyeket a Trudexa-val kezelt betegeknél figyeltek meg: tuberkulózis és más opportunist fertőzések (az ellenállóképesség gyengülésekor jelentkező fertőzések); tüdőbetegségek.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL A TRUDEXA-T TÁROLNI?

A gyógyszer gyermektől elzárva tartandó!

A címken/buborékfölián/kartondobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne alkalmazza a Trudexa-t. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C és 8°C). Nem fagyasztható.

A gyógyszert a külső csomagolásban kell tartani.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékokkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy a szükségtelenné vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az óvintézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Trudexa 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben tűvédővel: 40 mg adalimumab 0,8 ml steril oldatban.

Mit tartalmaz a Trudexa

A készítmény hatóanyaga: adalimumab.

Egyéb összetevők: mannit, citromsav-monohidrát, nátrium-citrát, nátrium-dihidrogén-foszfátdihidrát, dinátrium-foszfát-dihidrát, nátrium-klorid, poliszorbát 80, nátrium-hidroxid és desztillált víz.

Milyen a készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Trudexa előretöltött üveg fecskendő tűvédővel adalimumab oldatot tartalmaz.

Csomagolási egységek: 1, előretöltött fecskendő tűvédővel, kórházi felhasználásra vagy a beteg gondozója általi beadásra, 1 alkoholos törlőkendővel.

A Trudexa injekciós üvegben vagy előretöltött injekciós tollban is kapható.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Nagy-Britannia

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Abbott SA
Parc Scientifique
Rue du Bosquet, 2
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve
Tél/Tel: + 32 10 475311

Luxembourg/Luxemburg

Abbott SA
Parc Scientifique
Rue du Bosquet, 2
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 10 475311

България

Т.П. Абот Лабораторис С.А.
ул. Оборище № 45
София 1504
Тел.: + 359 2 846 8429

Magyarország

Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.
Teve u. 1/a-c.
H-1139 Budapest
Tel.: +36 1 465 2100

Česká republika

Abbott Laboratories s. r. o.
Hadovka Office Park
Evropská 2590/33d
CZ-160 00 Praha 6
Tel: + 420 267 292 111

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
79, Simpson Street,
Marsa HMR 14,
Malta.
Tel: + 356 22983201

Danmark

Abbott Laboratories A/S
Smakkedalen 6
DK-2820 Gentofte
Tlf: + 45 39 77-00-00

Nederland

Abbott BV
Siriusdreef 51
NL-2132 WT Hoofddorp
Tel: + 31 (0) 23 5544400

Deutschland

Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck-Ring 2
D-65205 Wiesbaden
Tel: + 49 (0) 6122 58-0

Norge

Abbott Norge AS
PO Box 1, N-1330 Fornebu
Neysøyveien 4
N-1376 Billingstad
Tlf: + 47 81 55 99 20

Eesti

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV - 1011 Riga
Latvia
Tel: + 371 76055801

Österreich

Abbott Ges.m.b.H.
Perfektastrasse 84A
A-1230 Wien
Tel: + 43 1 891-22

Ελλάδα

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ)Α.Β.Ε.Ε.
Λεωφόρος Βουλιαγμένης 512
GR 174 56 Άλιμος, Αθήνα
Τηλ: +30 21 0 9985-222

Polska

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 41
PL - 02-672 Warszawa
Tel.: + 48 22 606-10-50

España

Abbott Laboratories, S.A.
Avenida de Burgos, 91
E-28050 Madrid
Tel: + 34 9 1 337-5200

France

Abbott France
10, rue d'Arcueil
Silic 233
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

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ)Α.Β.Ε.Ε.
Λεωφόρος Βουλιαγμένης 512
GR 174 56 Άλμιος, Αθήνα
Τηλ: +30 21 0 9985-222

Latvija

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV - 1004 Riga
Tel: + 371 7605580

Lietuva

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV - 1004 Riga
Latvia
Tel: + 371 7605580

Portugal

Abbott Laboratórios, Lda.
Estrada de Alfragide, nº 67
Alfrapark, Edifício D,
P-2610-008 Amadora
Tel: + 351 (0) 21 472 7100

România

Abbott Laboratories S.A.
Bucharest Business Park
Șos. București-Ploiești 1A
Corp B, etaj 3, sector 1
013681 București
Tel: +40 21 529 30 00

Slovenija

Abbott Laboratories d.o.o.
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 (1) 43 22 322

Slovenská republika

Abbott Laboratories Slovakia s.r.o.
Trnavská cesta 70
SK-821 02 Bratislava 2
Tel: + 421 (0) 2 4445 4176

Suomi/Finland

Abbott OY
Pihatörmä 1A/Gårdsbrinken 1B
FIN-02240 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4120

Sverige

Abbott Scandinavia AB
Box 509/Gårdsvägen 8
S-169 29 Solna/S-169 70 Solna
Tel: + 46 (0) 8 5465 67 00

United Kingdom

Abbott Laboratories Ltd
Abbott House
Unit 2, Vanwall Road
Vanwall Business Park
Maidenhead
Berkshire SL6 4XE - UK
Tel: + 44 (0) 1628 773355

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma: {ÉÉÉÉ/HH}

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Trudexa 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

Adalimumab

Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Orvosától készenléti adatlapot kap fontos biztonsági információkkal, amit a Trudexa alkalmazása előtt és a Trudexa-val történő kezelés során is be kell tartani.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Trudexa és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Trudexa alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni Trudexa-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Trudexa-t tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A TRUDEXA ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

Trudexa a reumás ízületi gyulladás (reumatoid arthritisz), pikkelysömörrel járó ízületi gyulladás (arthritisz pszoriatica) és a csigolyák összezsugorodásával járó kisízületi gyulladásának (spondylitis ankylopoetica) kezelésére szolgál. A gyógyszer csökkenti ezen betegségek gyulladásos folyamatait. A készítmény hatóanyaga az adalimumab, sejtkultúrában előállított emberi monoklonális antitest. A monoklonális antitestek fehérjék, amelyek felismerik és kötődnek bizonyos egyéb fehérjékhez. Az adalimumab, így egy speciális fehérjéhez (tumor nekrosis faktor vagy TNF α) kötődik, amely gyulladásos megbetegedésekben, mint reumatoid arthritiszben, arthritisz pszoriaticában és spondylitis ankylopoetikában megnövekedett mennyiségben van jelen.

Reumatoid arthritisz

A reumatoid arthritisz az ízületek gyulladásos betegsége. Ha Ön középsúlyos, vagy súlyos aktív reumatoid arthritisben szenved, először más, betegséget befolyásoló reumaellenes szerrel, mint a metotrexát javasolt kezelni. Ha a kezelésre nem reagál megfelelő módon, abban az esetben javasolt a Trudexa alkalmazása a reumatoid arthritisz kezelésére. A Trudexa az ízületek betegség által okozott szerkezeti károsodásának ütemét csökkenti és a fizikai funkciókat javítja.

A Trudexa-t használni lehet súlyos, aktív és súlyosbodó reumatoid arthritiszben előzetes metotrexát kezelés nélkül is.

A Trudexa lelassítja a betegség okozta ízületi porc és csont károsodást és javítja a fizikai funkciót.

A Trudexa-t általában metotrexáttal használják. Amennyiben az Ön kezelőorvosa a metotrexát adását nem tartja megfelelőnek, abban az esetben a Trudexa önállóan alkalmazható.

Artritisz pszoriatika

Az artritisz pszoriatika az ízületek olyan gyulladásos betegsége, amely pszoriázissal társul.

Spondilitisz ankilopoetika

A spondilitisz ankilopoetika a gerincoszlop kisízületeinek és szalagjainak gyulladásal járó betegsége. Ha Ön spondilitisz ankilopoetikában szenved, először egyéb gyógyszereket kap. Ha nem reagál megfelelő módon ezekre a gyógyszerekre, abban az esetben a betegség jeleinek és tüneteinek csökkentése érdekében Trudexa-t fog kapni.

Crohn-betegség

A Crohn-betegség az emésztőcsatorna gyulladásos kórfolyamata. Ha Ön Crohn-betegségben szenved, akkor először Önt másfajta gyógyszerekkel kezdik el kezelni. Ha ezekre a gyógyszerekre nem reagál megfelelően, akkor Trudexa-t kap a betegség okozta panaszok és tünetek enyhítése céljából.

2. TUDNIVALÓK A TRUDEXA ALKALMAZÁSA ELŐTT

Ne alkalmazza a Trudexa-t

- Ha Ön allergiás (túlérzékeny) az adalimumabra vagy a Trudexa bármely összetevőjére.
- Ha Ön súlyos fertőzésben szenved, beleértve az aktív tuberkulózist (lásd „Trudexa fokozott elővigyázatossággal alkalmazható”). Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha bármilyen fertőzésre utaló tünete van, mint pl. láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák.
- Ha Ön közép súlyos vagy súlyos szívelégtelenségben szenved. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha Önnek volt, vagy van súlyos szív problémája (lásd „Trudexa fokozott elővigyázatossággal alkalmazható”).

Trudexa fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

- Ha allergiás reakciót észlel, mint mellkasi szorítás, asztmás légzés, szédülés, duzzanat vagy kiütés ne alkalmazza a Trudexa-t és azonnal forduljon orvosához.
- A fecskendő tűvédő kupakja természetes gumit (latex) tartalmaz. Ez súlyos allergiás reakciót válthat ki latexre érzékeny betegeknél. Latexre érzékeny betegek ne érintsék a belső latex bevonatot.
- A Trudexa alkalmazása előtt, ha fertőzésben szenved, mint hosszantartó vagy helyi fertőzés (pl. lábszárfekély) beszéljen orvosával. Ha kétségei vannak, forduljon orvosához.
- Trudexa-kezelés során könnyebben kaphat fertőzéseket, beleértve súlyos fertőzéseket, tuberkulózist, opportunist fertőzéseket és szepszist, melyek ritkán életveszélyesek lehetnek. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha bármilyen fertőzésre utaló tünete van, mint láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák.
- Trudexa-val kezelt betegeken tuberkulózis kialakulását észlelték, így a kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa megvizsgálja a tuberkulózisra utaló jeleket és tüneteket. Részletes orvosi kórelőzmény felvételére, mellkasröntgen vizsgálatra és tuberkulin teszt végzésére kerül sor. A Betegkérszenléti adatlapon a vizsgálatok eredményét vezetni kell. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha bármikor tuberkulózisban szenvedett vagy közeli kapcsolatban volt bárkivel, akinek

tuberkulózisa volt. Ha a tuberkulózis tünetei (hosszan tartó köhögés, testsúlycsökkenés, kedvetlenség, hőemelkedés), vagy más fertőzésre utaló tünetek jelentkeznek a kezelés alatt vagy a kezelést követően, azonnal közölje orvosával.

- Közölje orvosával visszatérő fertőzésre utaló kórelőzményét, vagy egyéb állapotot, ami a fertőzés lehetőségét fokozza.
- Figyelmeztesse orvosát arra, ha ön hepatitisz B vírus (HBV) -hordozó, netán aktív HBV fertőzésben szenved, vagy feltételezi, hogy hepatitisz B fertőzés veszélye fenyegetheti. A Trudexa a vírushordozókban ismét aktiválhatja a HBV-t. Egyes ritka esetekben – különösen ha más, az immunrendszer működését gátló szereket is szed – a HBV ismételt aktiválódása életveszélyes lehet.
- Ha sebészeti vagy fogászati beavatkozás előtt áll tájékoztassa orvosát, hogy Trudexa-kezelésben részesül.
- Ha szklerózis multiplex betegségben szenved, kezelőorvosa dönti el, hogy a Trudexa-kezelés alkalmazható-e az Ön esetében.
- Trudexa alkalmazása során néhány védőoltás nem adható. Védőoltás adását megelőzően beszéljen orvosával.
- Enyhe szívelégtelenség és Trudexa-kezelés esetén a szívelégtelenség állapotát orvosának szorosan követnie kell. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha Önnek volt–vagy van súlyos szív problémája. Ha új tünetek kialakulását vagy a szívelégtelenség tüneteinek rosszabbodását észleli (pl. légszomj, vagy lábdagadás), azonnal közölje orvosával.
- Bizonyos betegségekben a szervezet nem termel elég olyan vérsejtet, melyek segítenék a szervezetet a fertőzés elleni küzdelemben, vagy megállítanák a vérzést. Ha csillapíthatatlan láza van, véraláfutása van, vagy könnyen vérzik és sápadtnak látszik, értesítse orvosát. Orvosa eldönti, hogy folytassák-e a kezelést.
- Nagyon ritkán előfordul, hogy a Trudexa-t vagy más TNF-gátló gyógyszert szedő betegeknél bizonyos daganatfajta jelentkezik. A hosszú ideje súlyos reumatoid artritiszben szenvedő betegeknek az átlagosnál nagyobb a kockázatuk, hogy nyirokrendszeri daganatuk fejlődjön ki, melyet limfómának hívnak. Amennyiben Trudexa-t kap, kockázata fokozódhat. Ezen kívül, rendkívül ritkán nem melanomás bőrrák kialakulását észlelték Trudexa-val kezelt betegeken.
- Idült obstruktív tüdőbetegségben (ún. COPD-ban) szenvedő, TNF-gátlóval kezelt betegeken (nem limfóma természetű) rákos daganatok kialakulását észlelték. Ha Ön COPD-ban szenved, netán erős dohányos, kérje orvosa tanácsát, hogy vajon a TNF-gátlóval végzett kezelés megfelelő-e az Ön számára.

A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek

A Trudexa együtt alkalmazható metotrexáttal vagy más a betegséget befolyásoló reumaellenes szerrel (szulfaszalazin, hidroxiklorokin, leflunomid és arany injekció), szteroidok vagy fájdalomcsillapító készítményekkel beleértve a nem-szteroid gyulladáscsökkentőket.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vénákon keresztül kapható gyógyszereket is.

Trudexa-val kezelték nem kaphatnak anakinra hatóanyagot tartalmazó gyógyszereket. Ha kérdése van, kérdezze meg orvosát.

A Trudexa alkalmazása bizonyos ételekkel vagy italokkal

A Trudexa-t bőr alá kell beadni, ezért az ételek és italok aligha befolyásolják a Trudexa-t.

Terhesség és szoptatás

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Trudexa terhességben kifejtett hatása nem ismert, így a Trudexa alkalmazása terhességben nem javasolt. Indokolt a terhesség megelőzése és megfelelő fogamzásgátlás alkalmazása a Trudexa-val történő kezelés során és a Trudexa-val történt utolsó kezelést követően legalább 5 hónapig.

Az adalimumab anyatejbe történő kiválasztása nem ismert.

Ha Ön szoptató anya, a szoptatást Trudexa-val történő kezelés során és a Trudexa-val történt utolsó kezelést követően legalább 5 hónapig abba kell hagynia.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A Trudexa valószínűleg nem befolyásolja ezeket a képességeket.

Fontos információk a Trudexa egyes összetevőiről

Ez a gyógyszer adagonként kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, vagyis gyakorlatilag nátrium mentes.

3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI A TRUDEXA-T?

A Trudexa-t mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Trudexa-t a bőr alá (szubkután) kell beadni. A készítmény szokásos adagja reumatoid artritiszben, pszoriázisos artritiszben és spondilitisz ankilopoetikában szenvedő felnőttek részére 40 mg adalimumab kéthetenként egy adagban alkalmazva. Crohn-betegségben a szokásos adagolás 80 mg a 0. héten, majd a 2. héttől kezdve 40 mg minden második héten. Ha rövidebb időn belül szükséges elérni a terápiás hatást, akkor orvosa 160 mg-ra növelheti a 0. heti adagot (ez esetben egy nap alatt 4 injekciót kap, vagy két egymást követő napon adnak be Önnek 2-2 injekciót). A továbbiakban 40 mg Trudexa-t (1 injekciót) kap minden második héten. A terápiás hatástól függően orvosa heti 40 mg-ra emelheti az adagot. Trudexa injekciót az orvos által meghatározott ideig kell alkalmazni.

Reumatoid artritiszben a Trudexa alkalmazása során a metotrexát kezelést folytatni kell. Amennyiben az Ön kezelőorvosa a metotrexát adását sürgősszerűnek tartja, abban az esetben a Trudexa önállóan alkalmazható.

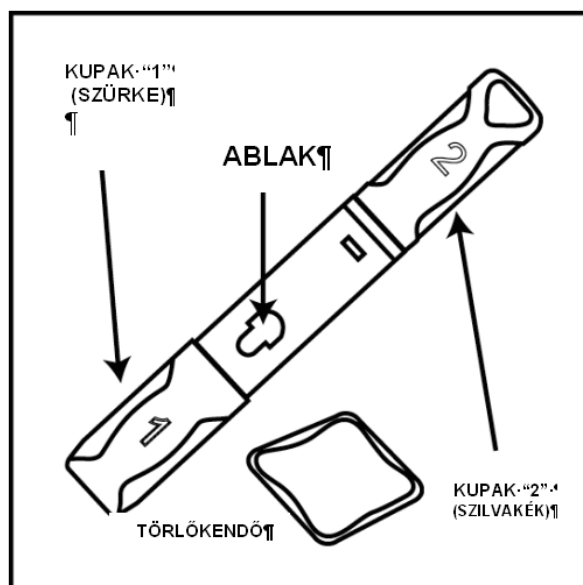
Ha Önnek reumatoid artritisze van és a Trudexa alkalmazása során nem kap metotrexát kezelést, abban az esetben kezelőorvosa hetenként 40 mg adalimumab adása mellett dönthet.

Öninjekciózás

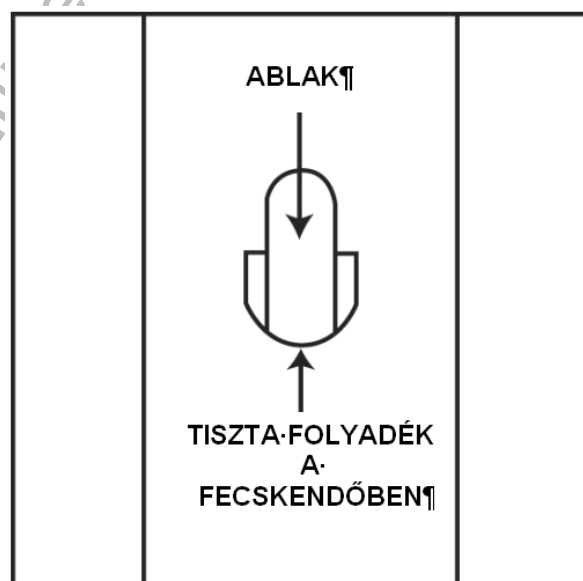
A következő útmutató azt ismerteti, miként kell beadnia magának a Trudexa injekciót előretöltött injekciós toll használata esetén. Kérjük, figyelmesen olvassa el az útmutatót és lépésről-lépésre hajtja végre annak műveleteit. Az öninjekciózás technikájára orvosa vagy az asszisztens tanítja meg Önt. Csakis az után vállalkozzék öninjekciózásra, miután elsajátította az injekció előkészítésének és beadásának módját. Megfelelő gyakorlás után saját magának adhatja be az injekciót, vagy más személyt (pl. családtagot, ismerőst) kérhet meg erre.

Előkészületek

1. Alaposan mosson kezét.
2. Vegye elő az injekciós tollba töltött Trudexa injekciót tartalmazó egyadagos tálcát a hűtőszekrényből.
3. Ne rázza fel az injekciós toll tartalmát és ne ejtse le a tollat.
4. Készítse elő a következőket egy tiszta felületre:
 - Egy Trudexa injekciót előretöltött fecskendőben
 - Egy alkoholos törlőkendőt.

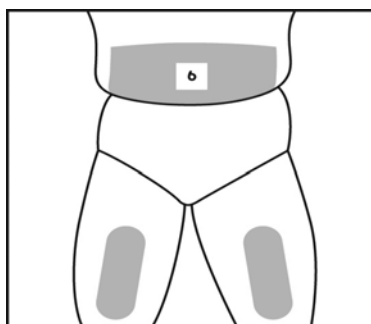


5. Ellenőrizze a készítmény felhasználhatósági időtartamának végét jelző dátumot (Felhasználható:) az injekciós toll címkéjén. Ha az itt feltüntetett év és hónap már elmúlt, akkor ne adja be a készítményt.
6. Az injekciós tollat a szürke színű („1” jelölésű) kupakkal felfelé tartva ellenőrizze a Trudexa oldat küllemét a készülékházon elhelyezett ablakon keresztül. Az oldatnak átlátszónak és színtelennek kell lennie. Ha zavaros, elszíneződött, netán pelyhes csapadékot vagy lebegő részecskéket tartalmaz, akkor tilos felhasználni. Ne használja az előretöltött injekciós tollat abban az esetben sem, ha átfagyott, illetve ha egy ideig közvetlen napsugárzásnak volt kitéve.



Az injekció beadási helyének kiválasztása

1. Válasszon egy helyet a combján vagy a hasfalán (a köldököt övező területen kívül).



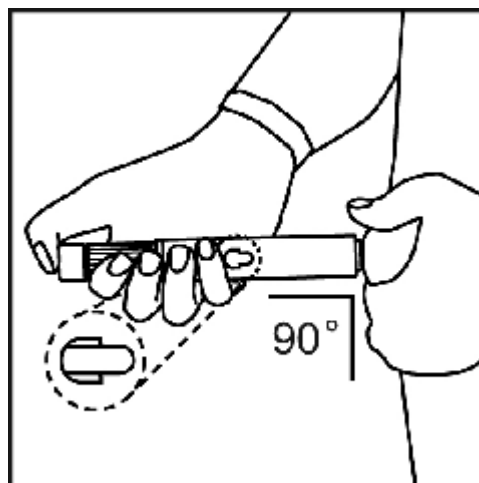
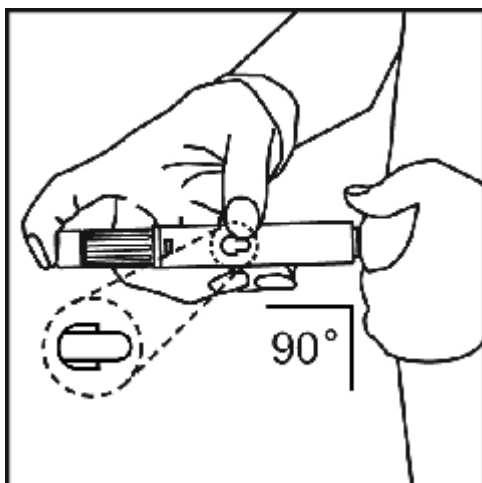
2. A helyi irritáció megelőzése érdekében minden alkalommal más-más helyre – az előző injekció helyétől legalább 3 cm távolságra – adja be az injekciót.
3. Ne adja az injekciót olyan helyre, ahol a bőr bepirosodott, megsérült, vagy kemény. Ezek a tünetek fertőzésre utalhatnak.

Hogyan kell beadni az injekciót?

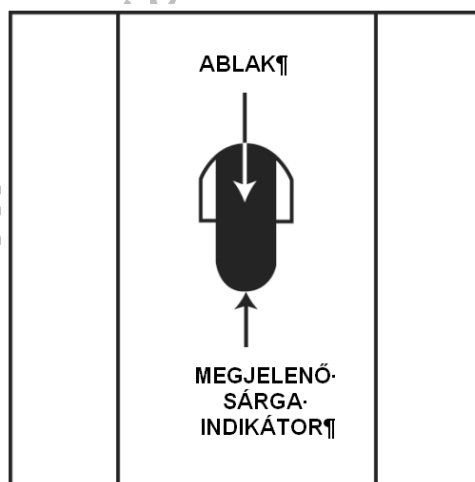
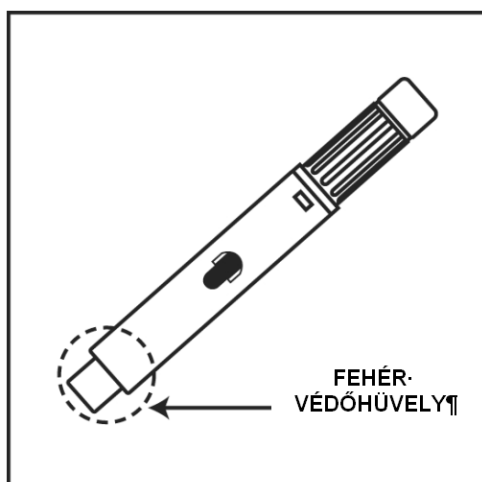
1. Körkörös mozdulattal törölje le az injekció beadásának helyét a mellékelt alkoholos törlővel. Az injekció beadásáig ezt a területet már ne érintse meg.
2. Vegye egyik kezébe az előretöltött injekciós tollat; a szürke színű védőkupaknak (1) lefelé kell mutatnia. Másik kezével az injekciós toll hossz tengelye irányában húzza le és dobja el a szürke színű kupakot (1). Ellenőrizze, hogy a kupakkal együtt a fecskendő végén elhelyezett kisméretű, szürke színű tűvédőt is eltávolította-e. Ha igen, akkor szabaddá vált az injekciós tű fehér színű védőhüvelye – ne próbálja megérinteni a benne található injekciós tűt. **NE HELYEZZE VISSZA A VÉDŐKUPAKOT**, mert közben megsérülhet a készülékben elhelyezett injekciós tű.
3. A szilvakék színű („2-es” jelölésű) védőkupakot az injekciós toll hossz tengelye irányában lehúзва tegye szabaddá a készülék felső végén elhelyezett, szilvakék színű indítógombot. Az injekciós toll immár üzemkész. A szilvakék színű indítógombot csak az után nyomja meg, miután a tollat megfelelő helyzetbe állította az injekció beadásának helyén, ugyanis a készülék ekkor kifecskendezi az előre betöltött gyógyszert. **NE HELYEZZE VISSZA A VÉDŐKUPAKOT, mert ezzel működésbe helyezheti az injekciós tollat.**

Az injekció beadása

1. Szabad kezével kíméletesen markolja meg az injekció beadására kiszemelt terület megtisztított bőrét, majd tartsa szilárdan a keletkezett bőrredőt (lásd az ábrát).
2. Támassza az előretöltött injekciós toll fehér színű végét merőlegesen a bőrfelületre, ügyelve arra, hogy lássa a készüléktesten elhelyezett ablakot.
3. A készüléktestnél fogva nyomja rá kissé az előretöltött injekciós tollat az injekció beadásának helyére (amit a másik kezével szilárdan rögzít).
4. Ha készen áll az injekció beadására, akkor mutató- vagy hüvelykujjával nyomja le a szilvakék színű indítógombot (lásd az ábrát). A tű kioldását hallható kattanás jelzi; ezzel egyidejűleg enyhe szúrást érez.
5. **Az injekciós oldat maradéktalan befecskendezése érdekében kb. 10 másodpercig** egyenletes nyomást kifejtve nyomja rá az injekciós tollat az injekció beadásának – másik kezével szilárdan rögzített – helyére. Az injekció beadásának ideje alatt ne távolítsa el a tollat a bőréről.



6. Az injekció beadásának ideje alatt sárga színű indikátor jelenik meg a készüléktest ablakában. Ha ez megszűnt mozogni, akkor befejeződött az injekció befecskendezése.
7. Az injekciós tollat a beszúrás tengelyében (merőlegesen) tartva emelje el a bőrről. Az injekciós tű fehér védőhüvelye ekkor előemelkedik a készüléktestből, majd rögzül a tű hegye felett. Ne próbálja megérinteni a tűt. A fehér színű védőhüvely éppen ettől hivatott megóvni Önt.



8. Az injekció beadásának helyén vércsepp jelenhet meg. Ebben az esetben vattapamaccsal vagy gézdarabbal 10 másodpercen keresztül nyomást fejthet ki az injekció helyére – azt dörzsölni nem szabad. Ha kívánja, fedje sebtapasszal a beszúrás helyét.

Az alkalmazott eszközök eldobása

- Ne illessze vissza a védőkupakokat az injektorra.
- Az orvos, az asszisztens vagy a gyógyszerész útmutatásának megfelelően haladéktalanul dobja az injekciós tollat speciális gyűjtőedénybe.
- A gyűjtőedényt gyermekek elől elzárva kell tartani.
- Soha ne dobja az injekciós tollat a háztartási hulladékgyűjtő edénybe.
- Az előretöltött toll kizárólag egyszeri alkalommal használható injekció beadására.

Ha az előírtnál több Trudexa-t alkalmazott

Ha véletlenül orvosa által előírtnál gyakrabban alkalmazta a Trudexa-t azonnal közölje orvosával. Őrizze meg a külső csomagolást vagy az injekciós tollat, abban az esetben is, ha az üres.

Ha elfelejtette alkalmazni a Trudexa-t

Ha elfelejtette beadni az injekciót, adja be a következő Trudexa adagot rögtön, amikor eszébe jutott. A következő adagot az eredeti kezelési terv alapján meghatározott napon alkalmazza, úgy mintha az előző adagot az előírás szerinti időpontban adta volna be.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a Trudexa is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A legtöbb mellékhatás enyhe vagy közepes fokú. Néhány esetben kezelést igénylő, súlyos mellékhatás is előfordulhat.

A mellékhatások az utolsó kezelést követően legalább 5 hónapig még bekövetkezhetnek.

Közölje azonnal orvosával, ha az alábbiak közül bármit észlel:

- súlyos kiütés, csalánkiütés vagy más allergiára utaló tünet
- duzzanat az arcon, kezeken vagy lábakon
- nehézlégzés vagy nehézség a nyelés során
- megerőltetéskor vagy lefekvéskor jelentkező nehézlégzés, vagy lábdagadás
- vérképzőszervi betegség tüneteire gyanús jelek jelentkeznek, mint állandó láz, véraláfutás, vérzés, sápadtság

Közölje orvosával amint lehetséges, ha az alábbiak közül bármit észlel:

- fertőzésre utaló tünet, mint láz, gyengeség, sebek, fogászati problémák, vizeléskor jelentkező égő érzés
- gyengeség vagy fáradtságérzés
- köhögés
- fülzúgás
- zsibbadás
- kettős látás
- kar vagy lábgyengeség

A fent leírt tünetek az alábbiakban felsorolt mellékhatások jelei is lehetnek, melyeket a Trudexa alkalmazása során észleltek:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$ beteg):

- helyi reakció az injekció beadásának helyén, (beleértve fájdalom, duzzadás, vörösség vagy viszketés)

Gyakori ($\geq 1/100$ és $< 1/10$ beteg):

- alsó légúti fertőzések (mint hörghurut, tüdőgyulladás);
- felső légúti fertőzések (meghűlés, orrváladékozás, orrmelléküreg-fertőzés);
- húgyúti fertőzés, ajakherpesz, övsömör;
- szédülés (többek között forgó jellegű szédülés, ún. vertigó), fejfájás;
- szemgyulladás;
- köhögés, torokfájás;
- hányinger, hasmenés, hasfájás, szájnyalvókahártya kifeléelyesedés;
- magasabb májenzimértékek, bőrkiütés, viszketés, hajhullás;
- kimerültség-érzés;
- láz.

Nem gyakori ($\geq 1/1000$ és $< 1/100$ beteg):

- súlyos fertőzések (mint szepszis [vérmérgezés]), ízületi fertőzések, gombafertőzések;
- bőrszemölcs;

- vérszegénység, alacsony fehérvérsejtszám;
- allergiás reakciók;
- lipidszint-emelkedés, étvágyzavarok;
- szorongás, depresszió, álmoságérzés és alvási zavarok;
- idegrendszeri elváltozások, (mint szklerózis multiplex és szemideggyulladás), ízérzés zavara;
- látászavar;
- szapora szívverés érzése, magas vérnyomás;
- asztma, légszomj;
- hasi tünetek (mint hányinger, emésztési zavar, székrekedés), végbélvérzés;
- bőrelváltozások (mint pikkelysömör, ekcéma vagy fertőzések), viszkető bőrkiütés, elhúzódó sebgyógyulás;
- izomgyengeség;
- vizeleteltérések (mint vér a vizeletben, gyakori vizelés);
- fokozott menstruációs vérzés;
- influenzaszerű tünetek, mellkasi fájdalom, lábdagadás;

Ritka (< 1/1000)

- zöldhályog;
- bőrrák;
- pajzsmirigy-betegségek;
- fehérjevizelés.

További mellékhatások, melyeket a Trudexa-val kezelt betegeknél figyeltek meg: tuberkulózis és más opportunist fertőzések (az ellenállóképesség gyengülésekor jelentkező fertőzések); tüdőbetegségek.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL A TRUDEXA-T TÁROLNI?

A gyógyszer gyermektől elzárva tartandó!

A címkén/buborékfölián/kartondobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne alkalmazza a Trudexa-t. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C és 8°C). A gyógyszert a külső csomagolásban kell tartani. Nem fagyasztható.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékokkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy a szükségtelenné vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az óvintézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Trudexa 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban: 40 mg adalimumab 0,8 ml steril oldatban.

Mit tartalmaz a Trudexa

A készítmény hatóanyaga: adalimumab.

Egyéb összetevők: mannit, citromsav-monohidrát, nátrium-citrát, nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát, dinátrium-foszfát-dihidrát, nátrium-klorid, poliszorbát 80, nátrium-hidroxid és desztillált víz.

Milyen a készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Trudexa előretöltött injekciós toll egyszer használatos, szürke/szilvakék színű injekciós eszköz, amely Trudexa oldattal töltött üveg fecskendőt tartalmaz. Két védőkupakja közül a szürke színűt „1” jelzés, a szilvakék színűt „2” jelzés azonosítja. Az injekciós toll mindkét oldalán elhelyezett ablakon keresztül ellenőrizhető a fecskendőben található Trudexa oldat mennyisége.

Csomagolási egységek: 1, 2, 4, vagy 6 előretöltött injekciós toll. Az injekciós tollhoz 1 alkoholos törülköző tartozik. Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerülkereskedelmi forgalomba. A Trudexa injekciós üvegben vagy előretöltött fecskendőben is kapható.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Nagy-Britannia

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Abbott SA
Parc Scientifique
Rue du Bosquet, 2
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve
Tél/Tel: + 32 10 475311

Luxembourg/Luxemburg

Abbott SA
Parc Scientifique
Rue du Bosquet, 2
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 10 475311

България

Т.П. Абот Лабораторис С.А.
ул. Оборище № 45
София 1504
Тел.: + 359 2 846 8429

Magyarország

Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.
Teve u. 1/a-c.
H-1139 Budapest
Tel.: +36 1 465 2100

Česká republika

Abbott Laboratories s. r. o.
Hadovka Office Park
Evropská 2590/33d
CZ-160 00 Praha 6
Tel: + 420 267 292 111

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
79, Simpson Street,
Marsa HMR 14,
Malta.
Tel: + 356 22983201

Danmark

Abbott Laboratories A/S
Smakkedalen 6
DK-2820 Gentofte
Tlf: + 45 39 77-00-00

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 - 1011 Riga
Latvia
Tel: + 371 76055801

Ελλάδα

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ)Α.Β.Ε.Ε.
Λεωφόρος Βουλιαγμένης 512
GR 174 56 Άλμιος, 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
Silic 233
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

Nederland

Abbott BV
Siriusdreef 51
NL-2132 WT Hoofddorp
Tel: + 31 (0) 23 5544400

Norge

Abbott Norge AS
PO Box 1, N-1330 Fornebu
Neysøyveien 4
N-1376 Billingstad
Tlf: + 47 81 55 99 20

Österreich

Abbott Ges.m.b.H.
Perfektastrasse 84A
A-1230 Wien
Tel: + 43 1 891-22

Polska

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 41
PL - 02-672 Warszawa
Tel.: + 48 22 606-10-50

Portugal

Abbott Laboratórios, Lda.
Estrada de Alfragide, nº 67
Alfrapark, Edifício D,
P-2610-008 Amadora
Tel: + 351 (0) 21 472 7100

România

Abbott Laboratories S.A.
Bucharest Business Park
Șos. București-Ploiești 1A
Corp B, etaj 3, sector 1
013681 București
Tel: +40 21 529 30 00

Slovenija

Abbott Laboratories d.o.o.
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 (1) 43 22 322

Slovenská republika

Abbott Laboratories Slovakia s.r.o.
Trnavská cesta 70
SK-821 02 Bratislava 2
Tel: + 421 (0) 2 4445 4176

Italia

Abbott SpA
I-04010 Campoverde di Aprilia
(Latina)
Tel: + 39 06 928921

Κύπρος

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ)Α.Β.Ε.Ε.
Λεωφόρος Βουλιαγμένης 512
GR 174 56 Άλimos, Αθήνα
Τηλ: +30 21 0 9985-222

Latvija

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV - 1004 Riga
Tel: + 371 7605580

Lietuva

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV - 1004 Riga
Latvia
Tel: + 371 7605580

Suomi/Finland

Abbott OY
Pihatörmä 1A/Gårdsbrinken 1B
FIN-02240 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4120

Sverige

Abbott Scandinavia AB
Box 509/Gårdsvägen 8
S-169 29 Solna/S-169 70 Solna
Tel: + 46 (0) 8 5465 67 00

United Kingdom

Abbott Laboratories Ltd
Abbott House
Unit 2, Vanwall Road
Vanwall Business Park
Maidenhead
Berkshire SL6 4XE - UK
Tel: + 44 (0) 1628 773355

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma: {ÉÉÉÉ/HH}