

Vaistinis preparatas neberegistruotas

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Trudexa 40 mg injekcinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename 0,8 ml vienkartinės dozės buteliuke yra 40 mg adalimumabo.

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

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. VAISTO FORMA

Injekcinis tirpalas

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Reumatoidinis artritas

Trudexa, vartojant kartu su metotreksatu, skiriamas:

- suaugusiųjų vidutinio sunkumo ar sunkiam aktyviam reumatoidiniam artritui gydyti, kai ligą modifikuojančių vaistų nuo reumato, įskaitant ir metotreksatą, poveikis nepakankamas.
- anksčiau metotreksatu negydytų suaugusiųjų sunkiam, aktyviam ir progresuojančiam reumatoidiniam artritui gydyti.

Trudexa gali būti skiriamas monoterapijai tada, kai metotreksatas netoleruojamas arba kai toliau gydyti metotreksatu netinkama.

Trudexa sumažina sąnarių pažeidimo progresavimo rodiklį, nustatomą rentgenologiškai, ir pagerino fizinę funkciją, kai Trudexa buvo skiriamas derinyje su metotreksatu.

Psoriazinis artritas

Trudexa vartojamas suaugusiųjų aktyvaus ir progresuojančio psoriazinio artrito gydymui tada, kai atsakas į prieš tai taikytą ligą modifikuojantį antireumatinį gydymą yra nepakankamas.

Ankilozuojantis spondilitas

Trudexa vartojamas suaugusiųjų sunkaus aktyvaus ankilozuojančio spondilito gydymui tada, kai atsakas į įprastinį gydymą yra nepakankamas.

Krono liga

Trudexa vartojamas sunkios, aktyvios Krono ligos gydymui tada, kai negauta atsako į pilną ir adekvatų gydymo kortikosteroidais ir (ar) imunosupresantais kursą, ar, kai pacientas netoleravo tokio gydymo ar buvo kontraindikacijų tokiam gydymui.

Pradinio gydymo metu Trudexa reikia skirti kartu su kortikosteroidais. Gydymą vien tik Trudexa galima skirti tada, kai netoleruojami kortikosteroidai ar, kai gydymo kortikosteroidais tęsti negalima (žr. 4.2 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Trudexa gali pradėti ir stebėti tik gydytojas, turintis patirties diagnozuojant ir gydant reumatoidinį artritą, psoriazinį artritą, ankilozuojantį spondilitą ar Krono ligą. Trudexa gydomiems pacientams turi būti išduota speciali išpėjamoji kortelė.

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

Gydymo Trudexa metu kartu turi būti skiriami preparatai (pvz., kortikosteroidai ir/ar imunosupresantai) optimaliomis dozėmis.

Suaugusieji

Reumatoidinis artritas

Reumatoidiniu artritu sergantiems suaugusiesiems rekomenduojama 40 mg adalimumabo dozė. Ši dozė švirkščiama į poodį kas antrą savaitę. Gydantis Trudexa, toliau vartoti metotreksatą.

Gydantis Trudexa, galima toliau vartoti gliukokortikoidus, salicilatus, nesteroidinius vaistus nuo uždegimo ar analgetikus. Apie derinimą su kitais, išskyrus metotreksatą, ligą modifikuojančiais antireumatiniais vaistais žr. 4.4 ir 5.1 skyrius.

Jei pacientams, vaisto vartojantiems monoterapijai, sumažėja gydymo efektyvumas, gali būti naudinga vaistą vartoti dažniau – po 40 mg adalimumabo švirkšti kas savaitę.

Psoriazinis artritas ir ankilozuojantis spondilitas

Rekomenduojama Trudexa dozė pacientams, sergantiems psoriaziniu artritu ir ankilozuojančiu spondilitu, yra 40 mg adalimumabo, skiriamo kaip viena dozė, kas antrą savaitę injekuojant į poodį.

Pagal turimus duomenis, gydant visus aukščiau išvardytus sutrikimus, klinikinis atsakas paprastai gaunamas per 12 gydymo savaitių. Jei per šį laikotarpį atsakas negaunamas, reikia iš naujo atidžiai spręsti dėl gydymo tęsimo.

Krono liga

Rekomenduojama pradinė Trudexa dozė sunkia Krono liga sergantiems suaugusiesiems yra 80 mg 0-inę savaitę, po to - 40 mg 2-ąją savaitę. Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, galima vartoti 160 mg 0-inę savaitę (galima skirti keturias injekcijas per vieną parą arba po dvi injekcijas dvi paras iš eilės), 80 mg 2-ąją savaitę, bet reikia nepamiršti, kad nepageidaujamų reiškinių rizika yra didesnė pradinio gydymo metu.

Po pradinio gydymo rekomenduojama dozė yra 40 mg kas antrą savaitę į poodį. Bet, jeigu pacientui nustojus vartoti Trudexa ligos simptomai pasikartoja, galima vėl pradėti vartoti Trudexa. Yra nedaug duomenų apie tuos atvejus, kai preparato vėl pradeda vartoti praėjus daugiau kaip 8 savaitėms po paskutiniosios dozės.

Palaikomojo gydymo metu, kortikosteroidų dozė gali būti laipsniškai mažinama atsižvelgiant į klinikinės praktikos rekomendacijas.

Pacientų, kurių atsakas į gydymą blogėja, būklė gali pagerėti pradėjus 40 mg Trudexa vartoti kiekvieną savaitę.

Kai kurių pacientų, kuriems nebuvo gautas atsakas iki 4-os savaitės, būklė gali pagerėti palaikomąjį gydymą tęsiant iki 12 savaičių. Jei per šį laikotarpį atsakas nebuvo gautas, reikia spręsti, ar tikslinga tęsti gydymą.

Senyvi pacientai

Dozės koreguoti nereikia.

Vaikai ir paaugliai

Vartojimo patirties vaikams nėra.

Inkstų ir/ar kepenų funkcijos nepakankamumas

Trudexa poveikis šiems pacientams netirtas, todėl dozavimo rekomendacijų nėra.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.

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

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

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Infekcijos

Pacientus prieš gydymą, gydant ir po gydymo Trudexa būtina atidžiai stebėti dėl infekcijų, įskaitant ir tuberkuliozės. Kadangi adalimumabo eliminacija gali trukti iki penkių mėnesių, todėl visą šį laikotarpį reikėtų tęsti stebėjimą.

Trudexa negalima pradėti gydyti pacientų, kuriems yra aktyvi nekontroliuojama infekcija, įskaitant lėtinę ar lokalizuotą infekciją.

Pacientus, kuriems gydantis Trudexa prasideda nauja infekcija, reikia atidžiai stebėti. Pacientui, kuriam prasideda nauja sunki infekcija ir kol ji nekontroliuojama, Trudexa vartojimą nutraukti. Gydytojai turėtų būti atsargūs, nusprendę skirti Trudexa pacientams, kuriems praeityje buvo pasikartojanti infekcija arba būklė, didinanti polinkį į infekcijas, įskaitant ir tuos, kurie tuo pat metu vartojo imunosupresinius vaistus.

Vartojantiems Trudexa pasitaikė sunkių infekcijų, sepsis, tuberkuliozės ir kitų oportunistinių infekcijų, įskaitant ir mirtinas.

Sunkios infekcijos

Klinikinių tyrimų metu pastebėta didesnė sunkių infekcijų rizika Trudexa gydomiems pacientams, o po vaisto patekimo į rinką gauti pranešimai patvirtina šiuos duomenis. Ypač didelės reikšmės turėjo tokios infekcinės ligos, kaip pneumonija, pielonefritas, sepsinis artritas ir septicemija.

Tuberkuliozė

Būta pranešimų apie tuberkuliozės atvejus pacientų, gydomų Trudexa, tarpe. Reikia pastebėti, kad daugumoje šių atvejų tuberkuliozė buvo ekstrapulmoninė, t.y. diseminuota.

Visus pacientus, kuriems numatoma skirti Trudexa, reikia iširti dėl aktyvios ar neaktyvios (latentinės) tuberkuliozinės infekcijos. Šiam tyrimui svarbi išsami anamnezė, ypač atkreipiant dėmesį į anksčiau buvusią tuberkuliozę ar galimą ankstesnį kontaktą su aktyvia tuberkulioze sergančiu asmeniu bei ankstesnį ir(ar) dabartinį imunosupresinį gydymą. Visiems pacientams (galima atsižvelgti į vietines rekomendacijas) būtina atlikti atitinkamus tyrimus, pvz., tuberkulino mėginį ir rentgenologinį krūtinės ląstos tyrimą. Apie šiuos tyrimus rekomenduojama pažymėti išpėjamojoje paciento kortelėje. Gydytojus reikia išpėti apie galimą klaidingai neigiamą turberkulino odos mėginio rezultatą, ypač pacientams, kurie sunkiai serga arba kuriems yra imunodeficitas.

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

Jeigu diagnozuojama latentinė tuberkuliozė, prieš pradedant gydyti Trudexa, būtina tinkama prieštuberkuliozinė profilaktika pagal vietines rekomendacijas. Tuomet būtina labai kruopščiai apsvarstyti gydymo Trudexa naudą ir riziką.

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

Kitos oportunistinės infekcijos

Buvo pranešimų apie rimtų ir sunkių oportunistinių infekcijų atvejus, kurie buvo siejami su gydymu Trudexa, pavyzdžiui, pneumocystis carinii sukeltos pneumonijos, diseminuotos histoplazmozės, listeriozės ir aspergiliozės atvejus.

Jei pacientui, kuris gydomas Trudexa, pasireiškia ilgai trunkantys/netipiški infekcijos simptomai/požymiai arba bendras būklės pablogėjimas, reikia pagalvoti apie oportunistinės infekcijos išplitimą.

B hepatito pakartotinis suaktyvėjimas

Skiriant TNF antagonistą Trudexa pacientams, lėtiniam viruso nešiotojams, pasitaikė B hepatito pakartotinio suaktyvėjimo atvejų. Kai kurie atvejai baigėsi mirtimi. Pacientus, kuriems yra HBV infekcijos rizika, prieš pradedant gydyti Trudexa reikia iširti, iš anksto ieškant HBV infekcijos įrodymų. HBV nešiotojus, kuriuos reikia gydyti Trudexa, gydymo metu ir keletą mėnesių po gydymo nutraukimo reikia nuolat atidžiai stebėti, ar nėra aktyvios HBV infekcijos požymių ir simptomų. Neturima tinkamų duomenų apie pacientų, HBV nešiotojų, gydymą TNF antagonistais, derinant su priešvirusiniais vaistais, siekiant išvengti pakartotinio HBV suaktyvėjimo. Suaktyvėjus HBV, gydymą Trudexa reikia nutraukti ir pradėti veiksmingą priešvirusinį gydymą bei atitinkamą palaikomąjį gydymą.

Neurologiniai reiškiniai

TNF antagonistai, įskaitant ir Trudexa, retkarčiais siejami su demielinizuojančių ligų klinikinių požymių atsiradimu arba paūmėjimu ir(ar) šioms ligoms būdingų požymių, nustatomų radiografiniais tyrimais, atsiradimu. Gydytojas turėtų gerai pasvarstyti, ar skirti Trudexa pacientams, kuriems yra ar neseniai atsirado demielinizuojančių centrinių nervų sistemos sutrikimų.

Alerginės reakcijos

Klinikinių tyrimų metu nepastebėta sunkių alerginių reakcijų nuo į poodį švirkšto Trudexa, taip pat nedažnai pasitaikė nesunkių alerginių reakcijų, susijusių su šio vaisto vartojimu. Tyrimo, įdiegus vaistą į rinką, metu sunkios alerginės reakcijos, įskaitant anafilaksiją, susijusios su Trudexa vartojimu, pastebėtos labai retai. Pasireiškus anafilaksinei ar kitokiai sunkiai alerginei reakcijai, Trudexa vartojimą nedelsiant nutraukti ir pradėti atitinkamai gydyti.

Švirkšto adatos dangtelio sudėtyje yra natūralios gumos (latekso). Ji gali sukelti sunkių alerginių reakcijų pacientams, kurie yra jautrūs lateksui.

Imunosupresija

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

Piktybiniai navikai ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Klinikinių TNF antagonistų tyrimų kontroliuojamos fazės metu daugiau piktybinių ligų atvejų, įskaitant limfomą, nustatyta TNF antagonisto gavusiems pacientams, lyginant su kontrolinės grupės pacientais. Tačiau jų buvo retai. Be to, reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams, kuriems yra įsisenėjusi, labai aktyvi uždegiminė liga, yra padidėjusi limfomos rizika, kuri apsunkina rizikos įvertinimą. Dabartinėmis žiniomis, TNF antagonistu gydomiems pacientams negalima atmesti galimos limfomų ir kitų piktybinių procesų rizikos.

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

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

Hematologinės reakcijos

Buvo gauta duomenų apie retus pancitopenijos atvejus, įskaitant ir aplastinę anemiją, su TNF blokuojančiomis medžiagomis. Su Trudexa nedažnai buvo stebima nepageidaujamų reiškinių hematologinėje sistemoje, įskaitant ir mediciniškai reikšmingą citopeniją (pvz., trombocitopeniją, leukopeniją). Visiems pacientams, vartojantiems Trudexa, reiktų patarti, kad jie skubiai kreiptųsi į medikus tuo atveju, jei jiems atsirastų įtariamų kraujo diskrazijų požymių ar simptomų (pvz., užsitęsęs karščiavimas, mėlynių atsiradimas, kraujavimas, blyškumas). Gydymą Trudexa reiktų nutraukti pacientams, kuriems patvirtinta pastebima hematologinė patologija.

Vakcinacija

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

Stazinis širdies nepakankamumas

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

Autoimuniniai procesai

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

TNF antagonistų vartojimas kartu su anakinra

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

Chirurgija

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

Plonosios žarnos obstrukcija

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

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

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

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėra klinikinių duomenų apie Trudexa vartojimą nėštumo metu.

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

Nėštumo laikotarpiu vartojamas adalimumabas dėl TNF- α slopinimo gali sutrikdyti normalų naujagimių imuninį atsaką. Adalimumabo nerekomenduojama skirti nėščiosioms. Vartojančioms Trudexa ir mažiausiai 5 mėnesius po paskutiniosios šio vaisto dozės vaisingo amžiaus moterims griežtai rekomenduojama vengti nėštumo ir vartoti adekvačią kontracepciją.

Vartojimas žindymo laikotarpiu

Nežinoma, ar adalimumabo išsiskiria į moters pieną ir ar išgertas absorbuojamas.

Kadangi žmogaus imunoglobulinų patenka į pieną, todėl moterims negalima žindyti mažiausiai 5 mėnesius po paskutiniosios Trudexa dozės.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus netirtas.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Klinikiniai tyrimai

Iki 60 mėnesių trukmės kontroliuojamų tyrimų ir atvirų pratęsimo tyrimų metu Trudexa buvo tirtas 5293 pacientams. Į šiuos tyrimus buvo įtraukti pacientai, sergantys reumatoidiniu artritu, su trumpalaikė ar užsitęsusia ligos eiga, o taip pat pacientai, sergantys psoriaziniu artritu, ankilozuojančiu spondilitu bei Krono liga. 1 lentelėje pateikti duomenys pagrįsti kontroliuojamais (I-IX, CLASSIC I, GAIN ir CHARM) tyrimais (jie aprašyti 5.1 skyriuje), į kuriuos buvo įtraukti 3271 pacientai, gavę Trudexa ir 1809 pacientai, gydyti placebo ar aktyviu komparatoriumi kontroliuojamojo periodo metu.

Dvigubai aklos, kontroliuojamos I-IX, CLASSIC I, GAIN ir CHARM, tyrimų dalies metu dėl nepageidaujamų reiškinių gydymą nutraukė 5,7% Trudexa vartojusių pacientų ir 5,3% pacientų, vartojusių kontrolinį vaistą.

I-IX, CLASSIC I, GAIN and CHARM, tyrimų nepageidaujami reiškiniai, kurių priežastinis ryšys su adalimumabo vartojimu yra bent galimas, išvardyti pagal organų sistemas ir dažnį (labai dažni $\geq 1/10$, dažni $\geq 1/100 < 1/10$; nedažni $\geq 1/1000$ iki $\leq 1/100$ ir reti $< 1/1000$) žemiau pateikiamoje 1 lentelėje. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujami reiškiniai pateikiami mažėjančio pasireišimo sunkumo tvarka.

1 lentelė
Nepageidaujami reiškiniai, nustatyti klinikinių tyrimų metu

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos	Dažni	Apatinių kvėpavimo takų infekcijos (įskaitant pneumoniją, bronchitą), virusinės infekcijos (įskaitant gripą, pūslelinę), kandidozė, bakterinės infekcijos (įskaitant šlapimo takų infekcijas), viršutinių kvėpavimo takų infekcija
	Nedažni	Sepsis, oportunistinės infekcijos (įskaitant tuberkuliozę, histoplazmozę), abscesas, sąnarių infekcija, žaizdos infekcija, odos infekcija (įskaitant celiulitą ir impetigą), paviršinės grybelinės infekcijos (įskaitant odos, nagų ir pėdų infekcijas)
	Reti	Nekrotizuojantis fasciitas, virusinis meningitas, divertikulitas
Gerybinės ir piktybinės neoplazijos (įskaitant cistas ir polipus)	Nedažni	Odos papiloma.
	Reti	Limfoma, solidiniai organų navikai (įskaitant krūties, kiaušidžių, sėklidžių navikus), plokščiakūstelinis odos vėžys
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Dažni	Limfopenija
	Nedažni	Neutropenija (įskaitant agranulocitozę), leukopenija, trombocitopenija, anemija,

	Reti	limfadenopatija, leukocitozė. Pancitopenija, idiopatinė trombocitopeninė purpura
Imuninės sistemos sutrikimai	Nedažni	Sisteminė raudonoji vilkligė, angioedema, padidėjęs jautrumas vaistui, sezoninė alergija.
	Reti	Seruminė liga.
Endokrininiai sutrikimai	Reti	Skydliaukės sutrikimai (įskaitant gūžį)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Nedažni	Hipokalemija, padidėjęs lipidų kiekis, apetito sutrikimai (įskaitant anoreksiją), hiperurikemija.
	Reti	Hiperkalcemija.
Psichikos sutrikimai	Nedažni	Nuotaikos sutrikimai, nerimas (įskaitant nervingumą ir ažitaciją).
Nervų sistemos sutrikimai	Dažni	Galvos svaigimas (įskaitant vertigo), galvos skausmas, neurologiniai jutimo sutrikimai (įskaitant parestezijas).
	Nedažni	Sinkopė, migrena, tremoras, miego sutrikimai.
	Reti	Išsėtinė sklerozė.
Akies sutrikimai	Dažni	Akies infekcija, dirginimas arba uždegimas.
	Nedažni	Regos sutrikimas, akies jutimų sutrikimai.
	Reti	Panofthalmitas, rainelės uždegimas, glaukoma.
Ausies ir labirinto sutrikimai	Nedažni	Spengimas ausyse, ausies diskomfortas (įskaitant skausmą ir tinimą).
	Reti	Klausos praradimas.
Širdies sutrikimai	Nedažni	Aritmijos, tachikardija, širdies plakimai.
	Reti	Širdies sustojimas, vainikinių arterijų nepakankamumas, krūtinės angina, skystis perikarde.
Kraujagyslių sutrikimas	Nedažni	Hipertenzija, karščio pylimai, hematoma.
	Reti	Kraujagyslių užsikimšimas, aortos stenozė, tromboflebitas, aortos aneurizma.
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažni	Kosulys, nosiaryklės skausmas.
	Nedažni	Astma, dusulys, disfonija, nosies užgulimas.
	Reti	Plaučių edema, gerklų edema, skystis pleuroje, pleuritas.

Virškinimo trakto sutrikimai	Dažni	Viduriavimas, pilvo skausmas, stomatitas ir burnos opos, pykinimas.
	Nedažni	Kraujavimas iš tiesiosios žarnos, gastritas, vėmimas, sutrikęs virškinimas, pilvo pūtimas, vidurių užkietėjimas.
	Reti	Žarnų stenozė, kolitas, enteritas, ezofagitas.
<u>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</u>	Dažni	Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas.
	Reti	Kepenų nekrozė, hepatitas.
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažni	Bėrimas, dermatitas ir egzema, niežulys, plaukų slinkimas.
	Nedažni	Dilgėlinė, psoriazė, ekchimozė ir padažnėjęs mėlynių atsiradimas, purpura.
	Reti	Daugiaformė eritema, poodinio audinio uždegimas.
Raumenų, kaulų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažni	Kaulų ir raumenų skausmas.
	Reti	Rabdomiolizė.
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Nedažni	Hematurija, inkstų sutrikimas, šlapimo pūslės ir šlapimtakių simptomai.
	Reti	Proteinurija, inkstų skausmas.
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Nedažni	Menstruacinio ciklo ir kraujavimo iš gimdos sutrikimai.
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažni	Reakcija injekcijos vietoje (įskaitant skausmą, patinimą, paraudimą ar niežėjimą).
	Dažni	Karščiavimas, nuovargis (įskaitant asteniją ir negalavimą).
	Nedažni	Krūtinės skausmas, edema, į gripą panašus sindromas.
Tyrimai	Nedažni	Padidėjęs kreatinkinazės aktyvumas kraujyje, pailgėjęs dalinis aktyvuotas tromboplastino laikas, autoantikūnų atsiradimas.
Sužalojimai ir apsinuodijimai	Nedažni	Netyčinis sužalojimas, sutrikęs gijimas.

Injekcijos vietos reakcijos

Dvylikos kontroliuojamų tyrimų metu 16% Trudexa gydytų pacientų buvo injekcijos vietos reakcijų (paraudimas ir (ar) niežėjimas, kraujosruva, skausmas ar tinimas) lyginant su 10% vartojusiųjų placebo ar aktyvią kontrolę. Dėl injekcijos vietos reakcijų paprastai vaisto vartojimo nutraukti nereikėjo.

Infekcijos

Dvylikos kontroliuojamų tyrimų metu buvo 1,49 infekcijos atvejo pacientui per metus Trudexa vartojusiems ir 1,42 atvejo pacientui per metus vartojusiems placebo ir aktyvią kontrolę pacientams. Dažniausiai pasireiškė viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, bronchitas ir šlapimo takų infekcijos. Dauguma pacientų pasveikę po infekcijos tęsė Trudexa vartojimą.

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

Kontroliuojamų ir atvirų pratęsimo tyrimų, atliktų su Trudexa, metu buvo stebėtos sunkios infekcijos (įskaitant mirtinas infekcijas, kurios pasitaikė retai), tame tarpe buvo stebimi tuberkuliozės atvejai (įskaitant miliarinę ir ekstrapulmoninės lokalizacijos tuberkuliozę) ir invazinės oportunistinės infekcijos (pvz., diseminuota histoplazmozė, pneumocystis carinii sukelta pneumonija, aspergiliozė ir listeriozė). Dauguma tuberkuliozės atvejų pasireiškė per pirmuosius aštuonerius mėnesius nuo gydymo pradžios, jie galimai atspindi latentinės ligos recidyvą.

Piktybiniai navikai ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu reumatoidiniu artritu, psoriazinio artritu, ankilozuojančiu spondilitu arba Krono liga sergantys pacientai dalyvavo dešimtyje bent 12 savaičių trukmės Trudexa tyrimų (I-IX ir CHARM), kurių kontroliuojamųjų dalių metu stebėtas nelimfominių piktybinių navikų arba nemelanominio odos vėžio dažnis buvo (95% patikimumo intervalas) 5,7 (3,3; 10,1) per 1000 paciento gyvenimo metų, 2887 Trudexa gydomų pacientų tarpe, lyginant su dažniu 4,1 (1,5; 10,9) per 1000 paciento gyvenimo metų 1570 kontrolinės grupės pacientų tarpe (vidutinė gydymo Trudexa trukmė buvo 5,7 mėnesio, o kontrolinės grupės pacientų - 5,5 mėnesio). Nemelanominio odos vėžio dažnis (95% patikimumo intervalas) buvo 7,6 (4,7; 12,4) per 1000 paciento gyvenimo metų Trudexa gydytų pacientų tarpe ir 2,0 (0,5; 8,2) per 1000 paciento gyvenimo metų kontrolinės grupės pacientų tarpe. Kitų odos vėžio formų, plokščialąstelinės karcinomos atvejų dažnis (95% patikimumo intervalas) buvo 2,4 (1,0; 5,7) per 1000 paciento gyvenimo metų Trudexa gydytų pacientų tarpe ir 0 per 1000 paciento gyvenimo metų kontrolinės grupės pacientų tarpe. Limfomų dažnis (95% patikimumo intervalas) buvo 1,0 (0,2; 3,8) per 1000 paciento gyvenimo metų Trudexa gydytų pacientų tarpe ir 1,0 (0,1; 7,3) per 1000 paciento gyvenimo metų kontrolinės grupės pacientų tarpe.

Kartu apibendrinant dešimt kontroliuojamų (I-IX ir CHARM) tyrimų ir tebevykstančius atvirus tęstinius tyrimus, kurių vidutinė trukmė yra 2 metai, įskaitant 4843 pacientą ir daugiau kaip 13000 pacientų gydymo metų, stebėtas kitokių, nei limfoma, piktybinių navikų ir nemelanominio odos vėžio dažnis buvo apie 13,6 per 1000 paciento gyvenimo metų. Stebėtas nemelanominio odos vėžio dažnis yra apie 9,0 per 1000 paciento gyvenimo metų, o limfomų dažnis yra apie 1,2 per 1000 paciento gyvenimo metų.

Įdiegus vaistą į rinką nuo 2003 m. sausio mėn., daugiausiai reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams bendras stebėtų piktybinių procesų, kitokių, nei limfoma, ir nemelanominio odos vėžio, dažnis buvo atitinkamai apie 1,7 per 1000 paciento gyvenimo metų. Stebėtas nemelanominio odos vėžio ir limfomų dažnis buvo, atitinkamai, apie 0,2 ir 0,4 per 1000 paciento gyvenimo metų (žr. 4.4 skyrių).

Autoantikūnai

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

Kepenų fermentų koncentracijos padidėjimas

Reumatooidinio artrito klinikiniai tyrimai: kontroliuojamų reumatooidinio artrito klinikinių tyrimų (I-IV tyrimai) metu adalimumabą arba placebo gaunančių pacientų ALT koncentracijos padidėjimas buvo panašus. Pacientams, sirgusiems ankstyva reumatooidinio artrito forma (ligos trukmė ne trumpesnė, kaip 3 metai) (V tyrimas), ALT koncentracijos padidėjimas dažniau pasitaikė gydymo keliais vaistais grupėje (Trudexa/metotreksatas), lyginant su gydymo vien tik metotreksatu ir vien tik Trudexa grupėmis.

Psoriazinio artrito klinikiniai tyrimai: ALT koncentracijos padidėjimas pasitaikė dažniau psoriazinio artritu sergančių pacientų grupėje (VI-VII tyrimai), lyginant ją su reumatooidinio artrito klinikinių tyrimų grupe.

Visų tyrimų (I-VII) metu pacientams, kurių ALT koncentracija buvo padidėjusi, nepasireiškė jokie simptomai, daugumoje atvejų koncentracijos padidėjimas išnyko toliau tęsiant gydymą.

Krono ligos klinikiniai tyrimai: kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu ALT koncentracija panašiai didėjo ir adalimumabą, ir placebo vartojantiems pacientams.

Vaisto poveikio stebėjimo arba IV fazės klinikinių tyrimų metu atsiradusios papildomos nepageidaujamos reakcijos

2 lentelėje pateiktos papildomos nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos vaisto poveikio stebėjimo ar IV fazės klinikinių tyrimų metu:

2 lentelė
Vaisto poveikio stebėjimo ir IV fazės klinikinių tyrimų metu
atsiradusios nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija
Kepenų ir tulžies sistemos sutrikimai	Pakartotinis B hepatito suaktyvėjimas
Nervų sistemos sutrikimai	Demielinizuojančios ligos (pvz., regos nervo neuritas)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Intersticinės plaučių ligos, įskaitant plaučių fibrozę
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Odos vaskulitas
Imuninės sistemos sutrikimai	Anafilaksija

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu nepastebėta dozė ribojančio toksiškumo. Tirtos didžiausios kartotinės intraveninės 10 mg/kg dozės.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: selektyvus imunosupresantas. ATC kodas: L04AA17

Veikimo mechanizmas

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

Adalimumabas taip pat moduliuoja biologinį atsaką, kurį sukelia ar reguliuoja TNF, pvz., adhezijos molekulių, atsakingų už leukocitų migraciją (ELAM-1, VCAM-1 ir ICAM-1, kai $IC_{50} = 1-2 \times 10^{-10}$ M), kiekio pokyčius.

Farmakodinaminis poveikis

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

CRB koncentracija greitai mažėjo ir Krono liga sergantiems pacientams.

Klinikiniai tyrimai

Reumatoidinis artritas

Visų reumatoidinio artrito klinikinių tyrimų metu Trudexa buvo tirtas daugiau kaip 3000 pacientų. Kai kurie iš jų buvo gydyti iki 60 mėnesių. Trudexa efektyvumas ir saugumas buvo vertinamas penkių randomizuotų, dvigubai aklų ir gerai kontroliuojamų tyrimų metu.

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

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

III tyrimo metu vertinta 619 pacientų (≥ 18 metų), kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunkus aktyvus reumatoidinis artritas ir 12,5-25 mg metotreksato (10 mg, jeigu jo netoleravo) dozės kas savaitę veikė nepakankamai efektyviai ir kuriems metotreksato dozė išliko pastovi (12,5-25 mg kas savaitę). Šiame tyrime dalyvavo 3 pacientų grupės. Pirmosios grupės pacientai gavo placebo injekcijas kas savaitę 52 savaites, antrosios – 20 mg Trudexa kas savaitę 52 savaites, o trečiosios – 40 mg Trudexa kas dvi savaites pakaitomis su placebo injekcijomis kitas savaites. Po to pacientai buvo įtraukti į atvirą išplėstinės fazės tyrimą, kai 40 mg Trudexa buvo skiriama iki 60 mėnesių kas antrą savaitę.

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

V tyrimo metu buvo tiriami 799 suaugę pacientai, kurie nebuvo gydomi metotreksatu, ir kurių ankstyvojo reumatoidinio artrito (vidutinė ligos trukmė – mažiau, negu 9 mėnesiai) forma buvo nuo vidutinio sunkumo iki sunkios. Šiame tyrime buvo įvertintas Trudexa 40 mg, skiriamo kas antrą savaitę/kartu su metotreksatu, Trudexa 40 mg, skiriamo kas antrą savaitę monoterapijai ir metotreksato monoterapijos veiksmingumas, sumažinant požymius ir simptomus bei sąnarių pakenkimo progresavimo greitį reumatoidinio artrito atveju per 104 savaites.

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

ACR atsakas

Dalis Trudexa gydytų pacientų, kuriems stebėtas ACR 20, 50 ir 70 atsakas, buvo pastovi I, II ir III tyrimo metu. 40 mg dozės, vartotos kas antrą savaitę duomenys apibendrinti 3 lentelėje.

**3 lentelė. ACR atsakas placebo kontroliuojamų tyrimų metu
(pacientų procentas)**

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

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

^b 40 mg Trudexa kas antrą savaitę.

^c MTX = metotreksatas.

^{**}p < 0,01 Trudexa lyginant su placebo.

I-IV tyrimuose visi atskiri ACR atsako kriterijai (skausmingų ir patinusių sąnarių skaičius, gydytojo ir paciento atliktas ligos aktyvumo bei skausmo vertinimas, neįgalumo indekso (HAQ) balai ir CRP (mg/dl) rodmuo) pagerėjo 24-ąją ar 26-ąją savaitę lyginant su placebo. III tyrimo metu šis pagerėjimas išliko 52 savaites. Be to, ACR atsako rodikliai išliko daugumai pacientų, stebimų atvirame išplėstinės fazės tyrime, iki 104 savaitių. 114 pacientų iš 207 vartojo 40 mg Trudexa kas antrą savaitę 60 mėnesių. Iš jų, 86, 72, ir 41 pacientui 60-ą mėnesį atitinkamai buvo gautas ACR 20/50/70 atsakas.

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

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

V tyrimo su ankstyvu reumatoidiniu artritu sergančiais pacientais, kurie anksčiau nebuvo gydyti metotreksatu, metu, po gydymo Trudexa ir metotreksatu, buvo greitesnis ir reikšmingai stipresnis ACR atsakas, negu po metotrekstato monoterapijos ir Trudexa monoterapijos 52-ąją savaitę, atsakas išliko iki 104-osios savaitės (žr. 4 lentelę).

**4 lentelė. ACR atsakas V tyrimo metu
(pacientų dalis procentais)**

Atsakas	MTX n=257	Trudexa n=274	Trudexa/MT X n=268	p- reikšmė ^a	p- reikšmė ^b	p- reikšmė ^c
ACR 20						
52 savaitė	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	< 0,001	0,043
104 savaitė	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
52 savaitė	45,9%	41,2%	61,6%	< 0,001	< 0,001	0,317
104 savaitė	42,8%	36,9%	59,0%	<0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
52 savaitė	27,2%	25,9%	45,5%	< 0,001	< 0,001	0,656
104 savaitė	28,4%	28,1%	46,6%	< 0,001	< 0,001	0,864
a. p-reikšmė iš porinio metotreksato monoterapijos palyginimo su Trudexa/metotreksato kombinuotu gydymu, naudojant Mann-Whitney U testą. b. p-reikšmė iš porinio Trudexa monoterapijos palyginimo su Trudexa/metotreksato kombinuotu gydymu, naudojant Mann-Whitney U testą. c. p-reikšmė iš porinio Trudexa monoterapijos palyginimo su metotreksato monoterapija, naudojant Mann-Whitney U testą						

52 savaitę 42,9% pacientų, gavusių kombinuotą gydymą Trudexa/metotreksatu, pasiekė klinikinę remisiją (DAS28 < 2,6), lyginant su 20,6% pacientų, gavusių gydymą metotreksato monoterapija ir 23,4% pacientų, gavusių gydymą Trudexa monoterapija. Kombinuotas gydymas Trudexa/metotreksatu buvo kliniškai ir statistiškai pranašesnis už gydymą metotreksato ($p < 0,001$) ir Trudexa ($p < 0,001$) monoterapija, pasiekiant nedidelio aktyvumo ligos būklę su tais pacientais, kuriems buvo neseniai diagnozuota nuo vidutinio iki sunkaus reumatoidinio artrito forma. Šis atsakas dvejose monoterapijos grupėse buvo panašus ($p = 0,447$).

Rentgenologinis atsakas

III tyrimo metu, kur Trudexa gydyti pacientai vidutiniškai sirgo reumatoidiniu artritu maždaug 11 metų, rentgenologiškai buvo nustatyti struktūriniai sąnarių pažeidimai ir išreikšti kaip pokytis modifikuotame bendrame Sharp indekse ir jo komponentuose, erozijos indekse ir sąnarinio tarpo susiaurėjimo indekse. Trudexa/metotreksatu gydomiems pacientams šeštą ir dvyliktą mėnesiais buvo stebima žymiai mažesnis rentgenologinių požymių progresavimas, negu vienu metotreksatu gydomiems pacientams (žr. 5 lentelę). Duomenys, gauti iš atviro išplėstinės fazės tyrimo, parodo, kad struktūrinių pažeidimų progresavimo rodiklių sumažėjimas išlieka 60 mėnesių šiame pacientų pogrupyje. 113 pacientų iš 207, iš pradžių vartojusių 40 mg Trudexa kas antrą savaitę, po 5 metų buvo atlikti radiologiniai tyrimai. Iš jų, 66 pacientams nenustatyta struktūrinio pažeidimo progresavimo, apibūdinamo, kaip nulinis ar mažesnis BSI (Bendras Sharp Indeksas) pokytis.

5 lentelė. III tyrimo metu gauti rentgenologinių rodiklių pokyčiai per 12 mėnesių

	Placebo/ MTX ^a	TRUDEXA/MTX 40 mg kas antrą savaitę	Placebo/MTX- TRUDEXA/MTX (95% Pasikliautinis Intervalas ^b)	P-dydis
Bendras Sharp indeksas	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c

Erozijų indeksas	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
STS ^d indeksas	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^ametotreksatas

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

^cRemiantis analize

^dSąvarinio Tarpo Susiaurėjimas

V tyrime rentgenologiškai buvo įvertinti struktūriniai sąnarių pažeidimai ir išraiška pateikta, kaip pokytis modifikuotame bendrame Sharp indekse (žr. 6 lentelę).

6 lentelė. V tyrime rentgenologinio rodiklio pokyčio vidurkis vertinant 52-ąją savaitę

	MTX n=257 (95% pasikliautinum o intervalas)	Trudexa n=274 (95% pasikliautinu mo intervalas)	Trudexa/MT X n=268 (95% pasikliautinu mo intervalas)	p- reikšmė ^a	p- reikšmė ^b	p- reikšmė ^c
Bendras Sharp indeksas	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Erozijų indeksas	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
STS indeksas	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

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

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

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

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

Gyvenimo kokybė ir fizinė funkcija

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

III tyrimo metu fizinės funkcijos pagerėjimas išliko per 260 atviro gydymo savaitių (60 mėnesių). Gyvenimo kokybės pagerėjimas buvo vertinamas iki 156 savaitės (36 mėnesių) ir nustatyta, kad pagerėjimas išliko per tą laikotarpį.

V tyrime, HAQ neįgalumo indekso pagerėjimas bei SF 36 fizinis komponentas ryškiau pagerėjo ($p < 0,001$), taikant kombinuotą gydymą Trudexa/metotreksatu, lyginant su metotreksato monoterapija ir Trudexa monoterapija ir pagerėjimą vertinant 52-ąją savaitę; toks pagerėjimas išliko iki 104-osios savaitės.

Psoriazinis artritas

Trudexa, po 40 mg kas antrą savaitę, dviejų placebo kontroliuojamų tyrimų metu (VI ir VII tyrimai) buvo tiriama su pacientais, kurie sirgo vidutinio aktyvumo – labai aktyvia psoriazinio artrito forma. VI tyrimo, trukusio 24 savaitės, metu, buvo gydomi 313 suaugusių pacientų, kurių atsakas į gydymą nesteroidiniais priešuždegiminiais vaistais buvo nepakankamas, iš jų – apie 50% vartojo metotreksatą. VII tyrimo trukusio 12 savaitių, metu, buvo gydoma 100 pacientų, kuriems DMARD terapija buvo nepakankama.

Dėl per mažo ištirtų pacientų skaičiaus, nėra pakankamai Trudexa veiksmingumo įrodymų, gydant pacientus sergančius į ankilozuojantį spondilitą panašia psoriazine artropatija (žr. 7 lentelę).

7 lentelė. ACR atsakas placebo kontroliuojamuose psoriazinio artrito tyrimuose (pacientų dalis procentais)

Atsakas	VI tyrimas		VII tyrimas	
	Placebo N=162	Trudexa N=151	Placebo N=49	Trudexa N=51
ACR 20				
12 savaitė	14%	58%***	16%	39%*
24 savaitė	15%	57%***	N/T	N/T
ACR 50				
12 savaitė	4%	36%***	2%	25%***
24 savaitė	6%	39%***	N/T	N/T
ACR 70				
12 savaitė	1%	20%***	0%	14%*
24 savaitė	1%	23%***	N/T	N/T

*** $p < 0,001$ visiems Trudexa ir placebo palyginimams

* $p < 0,05$ visiems Trudexa ir placebo palyginimams

N/T netaikytina

VI tyrimo ACR atsakas buvo panašus, taikant ar netaikant kombinuotą gydymą su metotreksatu. Vertinant pagal HAQ ir sveikatos klausimyno trumpą formą (SF 36), pacientų, gydytų Trudexa, fizinės funkcijos pagerėjo, imant nuo pradžios iki 24 savaitės.

Ankilozuojantis spondilitas

Dviejų randomizuotų, 24 savaitių trukmės, dvigubai aklų, placebo kontroliuojamų tyrimų metu, Trudexa 40 mg kas antrą savaitę efektyvumas buvo vertintas 393 pacientams, sergantiems aktyviu ankilozuojančiu spondilitu (vidutinis pradinis ligos aktyvumo balas [Bath ankilozuojančio spondilito ligos aktyvumo indeksas - Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] buvo 6,3 visose grupėse), kuriems nebuvo gautas pakankamas atsakas skiriant įprastinį gydymą. Septyniiasdešimt devyniems (20,1%) pacientams kartu buvo skiriama ligą modifikuojančių priešreumatinių vaistų, o trisdešimt septyniems (9,4 %) - gliukokortikoidų. Pasibaigus aklai tyrimo fazei, atviro tyrimo pratęsimo metu pacientai dar iki 28 savaitių vartojo po 40 mg Trudexa kas antrą savaitę į poodį. Asmenys ($n = 215$, 54,7%), kuriems 12 ar 16, ar 20 savaitę nebuvo pasiektas ASAS 20 (Ankilozuojančio spondilito vertinimo skalė - Assessments in Ankylosing Spondylitis),

anksčiau laiko pateko į atvirą gydymo adalimumabu 40 mg kas antrą savaitę į poody fazę, o dvigubai aklos fazės statistinėje analizėje buvo priskirti grupei, kurioje nebuvo gauta atsako.

Didesnio tyrimo (VIII), kuriame dalyvavo 315 pacientų, rezultatai rodo, kad Trudexa gydytiems pacientams statistiškai reikšmingai palengvėjo ankilozuojančio spondilito simptomai lyginant su placebo gavusia grupe. Reikšmingas atsakas pastebėtas 2 savaitę ir išliko 24 savaites (8 lentelė).

**8 lentelė – Efektyvus atsakas placebo kontroliuojamame AS tyrime –VIII tyrime
Simptomų palengvėjimas**

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

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

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

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

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

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

Krono liga

Trudexa saugumas ir veiksmingumas buvo vertinamas daugiau kaip 1400 pacientų, sergančių vidutinio sunkumo ar sunkia Krono liga (Krono ligos aktyvumo indeksas (*angl. Crohn's Disease Activity Index* (CDAI)) ≥ 220 ir ≤ 450) randomizuotuose, dvigubai akluose, placebo kontroliuojamuose tyrimuose. Buvo nustatyta, kad 478 įtraukti pacientai (32%) sirgo sunkia ligos forma (CDAI balas > 300 ir kartu vartojami kortikosteroidai ir (ar) imunosupresantai), jie atitiko preparato indikacijose apibrėžtą pacientų populiaciją (žr. 4.1 skyrių). Buvo leista kartu vartoti pastovias aminosalicilatų, kortikosteroidų ir (ar) imunitetą moduliuojančių preparatų dozes ir 79% pacientų ir toliau vartojo bent vieną iš šių vaistų.

Klinikinės remisijos pasiekimas (kai CDAI < 150) buvo vertinamas dviejuose tyrimuose, CLASSIC I ir GAIN. CLASSIC I tyrime 299 TNF antagonistais anksčiau negydyti pacientai buvo atsitiktinai

suskirstyti į keturias grupes: placebo 0-inę savaitę ir 2-ąją savaitę, 160 mg Trudexa 0-inę savaitę ir 80 mg 2-ąją savaitę, 80 mg 0-inę savaitę ir 40 mg 2-ąją savaitę bei 40 mg 0-inę savaitę ir 20 mg 2-ąją savaitę. GAIN tyrimo metu 325 pacientai, kuriems nebebuvo atsako į gydymą infliksimabu ar jo netoleravo, atsitiktinai suskirstyti į grupes, kuriose vartojo arba 160 mg Trudexa 0-inę savaitę ir 80 mg 2-ąją savaitę arba placebo 0-inę savaitę ir 2-ąją savaitę. Pacientai, kuriems iš pat pradžių nebuvo gautas atsakas, į tyrimą nebuvo įtraukti ir todėl nebuvo toliau vertinti.

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

CLASSIC I ir GAIN tyrimuose gautas remisijos pasiekimo ir gauto atsako dažnis pateiktas 9 lentelėje.

**9 lentelė: Pasiiekta klinikinė remisija ir atsakas
(pacientų procentas)**

	CLASSIC I: Infliksimabo nevartoję pacientai			GAIN: Infliksimabą vartoję pacientai	
	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-ąją savaitę					
Klinikinė remisija	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klinikinis atsakas (PA-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

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

* p < 0,001

** p < 0,01

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

CHARM tyrimo 4-ąją savaitę 58% (499/854) pacientų buvo gautas atsakas ir jų duomenys vertinti pirminės analizės metu. Iš tų, kuriems buvo gautas atsakas 4-ąją savaitę, 48% buvo anksčiau gydyti TNF antagonistais. Remisijos palaikymo ir atsako dažnis pateikti 10 lentelėje. Klinikinės remisijos rezultatai buvo sąlyginai pastovūs, nepriklausomai nuo ankstesnio TNF antagonistų vartojimo.

**10 lentelė: Klinikinės remisijos ir atsako palaikymas
(pacientų procentas)**

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

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

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

^a Vartoję kortikosteroidus tyrimo pradžioje

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

Gyvenimo kokybė

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

Imunogeniškumas

Prieš adalimumabą veikiančių antikūnų susidarymas yra susijęs su klirenso padidėjimu ir adalimumabo efektyvumo sumažėjimu. Akivaizdžios koreliacijos tarp antiadalimumabo antikūnų buvimo ir nepageidaujamo poveikio pasireiškimo nėra.

I, II ir III tyrimų pacientai per 6-12 mėnesių kartotinai buvo tiriami dėl antikūnų prieš adalimumabą. Pagrindiniuose tyrimuose antiadalimumabo antikūnų buvo nustatyta 58 iš 1053 (5,5%) adalimumabu gydytų pacientų, lyginant su 2 iš 370 (0,5%) vartojusiųjų placebo. Šių antikūnų nustatyta 12,4% kartu metotreksato nevartojusių pacientų lyginant su 0,6% vartojusiems adalimumabą kartu su metotreksatu.

Pacientams, sergantiems psoriaziniu artritu, adalimumabo antikūnai buvo rasti 38 iš 376 subjektų (10%), kurie buvo gydyti adalimumabu. Pacientų, kuriems kartu nebuvo skiriama metotreksato, tarpe, dažnumas buvo 13,5% (24 iš 178 subjektų), lyginant su 7 % (14 iš 198 subjektų), kai adalimumabas buvo vartojamas papildomai, gydant metotreksatu.

Pacientus, sergančius ankilozuojančiu spondilitu, gydant adalimumabu, antikūnai buvo rasti 17 iš 204 subjektų (8,3%). Pacientų, kuriems kartu nebuvo skiriama metotreksato, tarpe, dažnumas buvo 16 iš 185 (8,6%), lyginant su 1 iš 19 (5,37%), kai adalimumabas buvo vartojamas papildomai, gydant metotreksatu.

Krono liga sergančių pacientų tarpe adalimumabo antikūnų nustatyta 7 iš 269 adalimumabą vartojusių asmenų (2,6%).

Kadangi imunogeniškumo analizė paremta specifišku produktu, todėl negalima lyginti antikūnų,

nukreiptų prieš kitus produktus, kiekių.

5.2 Farmakokinetinės savybės

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

Kai reumatoidiniu artritu (RA) sergantiems pacientams 40 mg Trudexa buvo švirkščiamą į poodį kas antrą savaitę, vidutinė pastovi koncentracija buvo atitinkamai maždaug 5 µg/ml (kai kartu nevartota metotreksato) ir 8 - 9 µg/ml (kai kartu vartota metotreksato). Adalimumabo koncentracija serume (kai buvo pastovi koncentracija) didėjo apytikriai proporcingai dozei po 20 mg, 40 mg ir 80 mg dozių, vartojamų kas antrą savaitę ir kas savaitę į poodį.

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

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis
Citrinos rūgšties monohidratas
Natrio citratas
Natrio divandenilio fosfato dihidratas
Dinatrio fosfato dihidratas
Natrio chloridas
Polisorbatas 80
Natrio hidroksidas

Injekcinis vanduo.

6.2 Nesuderinamumas

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

6.3 Tinkamumo laikas

18 mėnesių.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C –8 °C). Buteliuką laikyti išorinėje dėžutėje. Negalima užšaldyti.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

Trudexa 40 mg injekcinis tirpalas yra vienkartiniam buteliuke (I tipo stiklo), užkimštas gumos kamščiu, uždarytas aliuminio gaubtelio ir nuimamo dangtelio.

Pakuotėje yra:

1 buteliukas (0,8 ml sterilaus tirpalo), 1 tuščias sterilus injekcinis švirkštas maišelyje ir 2 alkoholiu suvilgyti šluostukai, viskas yra lizdinėje plokštelėje.

6.6 Specialūs reikalavimai likučiams naikinti

Vaistinio preparato likučius ir atliekas naikinti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJAS

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Jungtinė Karalystė

8. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO NUMERIS

EU/1/03/257/001

9. PIRMOJO REGISTRAVIMO ARBA PERREGISTRAVIMO DATA

2003 rugsėjo 1 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM/mm}

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Trudexa 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

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

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

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. VAISTO FORMA

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Reumatoidinis artritas

Trudexa, vartojant kartu su metotreksatu, skiriamas:

- suaugusiųjų vidutinio sunkumo ar sunkiam aktyviam reumatoidiniam artritui gydyti, kai ligą modifikuojančių vaistų nuo reumato, įskaitant ir metotreksatą, poveikis nepakankamas.
- anksčiau metotreksatu negydytų suaugusiųjų sunkiam, aktyviam ir progresuojančiam reumatoidiniam artritui gydyti.

Trudexa gali būti skiriamas monoterapijai tada, kai metotreksatas netoleruojamas arba kai toliau gydyti metotreksatu netinkama.

Trudexa sumažina sąnarių pažeidimo progresavimo rodiklį, nustatomą rentgenologiškai, ir pagerino fizinę funkciją, kai Trudexa buvo skiriamas derinyje su metotreksatu.

Psoriazinis artritas

Trudexa vartojamas suaugusiųjų aktyvaus ir progresuojančio psoriazinio artrito gydymui tada, kai atsakas į prieš tai taikytą ligą modifikuojantį antireumatinį gydymą yra nepakankamas.

Ankilozuojantis spondilitas

Trudexa vartojamas suaugusiųjų sunkaus aktyvaus ankilozuojančio spondilito gydymui tada, kai atsakas į įprastinį gydymą yra nepakankamas.

Krono liga

Trudexa vartojamas sunkios, aktyvios Krono ligos gydymui tada, kai negauta atsako į pilną ir adekvatų gydymo kortikosteroidais ir (ar) imunosupresantais kursą, ar, kai pacientas netoleravo tokio gydymo ar buvo kontraindikacijų tokiam gydymui.

Pradinio gydymo metu Trudexa reikia skirti kartu su kortikosteroidais. Gydymą vien tik Trudexa galima skirti tada, kai netoleruojami kortikosteroidai ar, kai gydymo kortikosteroidais tęsti negalima (žr. 4.2 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Trudexa gali pradėti ir stebėti tik gydytojas, turintis patirties diagnozuojant ir gydant reumatoidinį artritą, psoriazinį artritą, ankilozuojantį spondilitą ar Krono ligą. Trudexa gydomiems pacientams turi būti išduota speciali išpėjamoji kortelė.

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

Gydymo Trudexa metu kartu turi būti skiriami preparatai (pvz., kortikosteroidai ir/ar imunosupresantai) optimaliomis dozėmis.

Suaugusieji

Reumatoidinis artritas

Reumatoidiniu artritu sergantiems suaugusiesiems rekomenduojama 40 mg adalimumabo dozė. Ši dozė švirkščijama į poodį kas antrą savaitę. Gydantis Trudexa, toliau vartoti metotreksatą.

Gydantis Trudexa, galima toliau vartoti gliukokortikoidus, salicilatus, nesteroidinius vaistus nuo uždegimo ar analgetikus. Apie derinimą su kitais, išskyrus metotreksatą, ligą modifikuojančiais antireumatiniais vaistais žr. 4.4 ir 5.1 skyrius.

Jei pacientams, vaisto vartojantiems monoterapijai, sumažėja gydymo efektyvumas, gali būti naudinga vaistą vartoti dažniau – po 40 mg adalimumabo švirkšti kas savaitę.

Psoriazinis artritas ir ankilozuojantis spondilitas

Rekomenduojama Trudexa dozė pacientams, sergantiems psoriaziniu artritu ir ankilozuojančiu spondilitu, yra 40 mg adalimumabo, skiriamo kaip viena dozė, kas antrą savaitę injekuojant į poodį.

Pagal turimus duomenis, gydant visus aukščiau išvardytus sutrikimus, klinikinis atsakas paprastai gaunamas per 12 gydymo savaitių. Jei per šį laikotarpį atsakas negaunamas, reikia iš naujo atidžiai spręsti dėl gydymo tęsimo.

Krono liga

Rekomenduojama pradinė Trudexa dozė sunkia Krono liga sergantiems suaugusiesiems yra 80 mg 0-inę savaitę, po to - 40 mg 2-ąją savaitę. Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, galima vartoti 160 mg 0-inę savaitę (galima skirti keturias injekcijas per vieną parą arba po dvi injekcijas dvi paras iš eilės), 80 mg 2-ąją savaitę, bet reikia nepamiršti, kad nepageidaujamų reiškinių rizika yra didesnė pradinio gydymo metu.

Po pradinio gydymo rekomenduojama dozė yra 40 mg kas antrą savaitę į poodį. Bet, jeigu pacientui nustojus vartoti Trudexa ligos simptomai pasikartoja, galima vėl pradėti vartoti Trudexa. Yra nedaug duomenų apie tuos atvejus, kai preparato vėl pradeda vartoti praėjus daugiau kaip 8 savaitėms po paskutiniosios dozės.

Palaikomojo gydymo metu, kortikosteroidų dozė gali būti laipsniškai mažinama atsižvelgiant į klinikinės praktikos rekomendacijas.

Pacientų, kurių atsakas į gydymą blogėja, būklė gali pagerėti pradėjus 40 mg Trudexa vartoti kiekvieną savaitę.

Kai kurių pacientų, kuriems nebuvo gautas atsakas iki 4-os savaitės, būklė gali pagerėti palaikomąjį gydymą tęsiant iki 12 savaitių. Jei per šį laikotarpį atsakas nebuvo gautas, reikia spręsti, ar tikslinga tęsti gydymą.

Senyvi pacientai

Dozės koreguoti nereikia.

Vaikai ir paaugliai

Vartojimo patirties vaikams nėra.

Inkstų ir/ar kepenų funkcijos nepakankamumas

Trudexa poveikis šiems pacientams netirtas, todėl dozavimo rekomendacijų nėra.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.

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

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

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Infekcijos

Pacientus prieš gydymą, gydant ir po gydymo Trudexa būtina atidžiai stebėti dėl infekcijų, įskaitant ir tuberkuliozės. Kadangi adalimumabo eliminacija gali trukti iki penkių mėnesių, todėl visą šį laikotarpį reikėtų tęsti stebėjimą.

Trudexa negalima pradėti gydyti pacientų, kuriems yra aktyvi nekontroliuojama infekcija, įskaitant ir lėtinę ar lokalizuotą infekciją.

Pacientus, kuriems gydantis Trudexa prasideda nauja infekcija, reikia atidžiai stebėti. Pacientui, kuriam prasideda nauja sunki infekcija ir kol ji nekontroliuojama, Trudexa vartojimą nutraukti. Gydytojai turėtų būti atsargūs, nusprendę skirti Trudexa pacientams, kuriems praeityje buvo pasikartojanti infekcija arba būklė, didinanti polinkį į infekcijas, įskaitant ir tuos, kurie tuo pat metu vartojo imunosupresinius vaistus.

Vartojantiems Trudexa pasitaikė sunkių infekcijų, sepsis, tuberkuliozės ir kitų oportunistinių infekcijų, įskaitant ir mirtinas.

Sunkios infekcijos

Klinikinių tyrimų metu pastebėta didesnė sunkių infekcijų rizika Trudexa gydomiems pacientams, o po vaisto patekimo į rinką gauti pranešimai patvirtina šiuos duomenis. Ypač didelės reikšmės turėjo tokios infekcinės ligos, kaip pneumonija, pielonefritas, sepsinis artritas ir septicemija.

Tuberkuliozė

Būta pranešimų apie tuberkuliozės atvejus pacientų, gydomų Trudexa, tarpe. Reikia pastebėti, kad daugumoje šių atvejų tuberkuliozė buvo ekstrapulmoninė, t.y. diseminuota.

Visus pacientus, kuriems numatoma skirti Trudexa, reikia ištirti dėl aktyvios ar neaktyvios (latentinės) tuberkuliozinės infekcijos. Šiam tyrimui svarbi išsami anamnezė, ypač atkreipiant dėmesį į anksčiau buvusią tuberkuliozės ar galimą ankstesnį kontaktą su aktyvia tuberkulioze sergančiu asmeniu bei ankstesnį ir(ar) dabartinį imunosupresinį gydymą. Visiems pacientams (galima atsižvelgti į vietines

rekomendacijas) būtina atlikti atitinkamus tyrimus, pvz., tuberkulino mėginį ir rentgeninį krūtinės ląstos tyrimą. Apie šiuos tyrimus rekomenduojama pažymėti išpėjamojoje paciento kortelėje. Gydytojus reikia įspėti apie galimą klaidingai neigiamą turberkulino odos mėginio rezultatą, ypač pacientams, kurie sunkiai serga arba kuriems yra imunodeficitas.

Jeigu diagnozuojama aktyvi tuberkuliozė, negalima pradėti gydyti Trudexa (žr.4.3 skyrių). Jeigu diagnozuojama latentinė tuberkuliozė, prieš pradedant gydyti Trudexa, būtina tinkama prieštuberkuliozinė profilaktika pagal vietines rekomendacijas. Tuomet būtina labai kruopščiai apsvarstyti gydymo Trudexa naudą ir riziką.

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

Kitos oportunistinės infekcijos

Buvo pranešimų apie rimtų ir sunkių oportunistinių infekcijų atvejus, kurie buvo siejami su gydymu Trudexa, pavyzdžiui, pneumocystis carinii sukeltos pneumonijos, diseminuotos histoplazmozės, listeriozės ir aspergiliozės atvejus.

Jei pacientui, kuris gydomas Trudexa, pasireiškia ilgai trunkantys/netipiški infekcijos simptomai/požymiai arba bendras būklės pablogėjimas, reikia pagalvoti apie oportunistinės infekcijos išplitimą.

B hepatito pakartotinis suaktyvėjimas

Skiriant TNF antagonistą Trudexa pacientams, lėtiniam viruso nešiotojams, pasitaikė B hepatito pakartotinio suaktyvėjimo atvejų. Kai kurie atvejai baigėsi mirtimi. Pacientus, kuriems yra HBV infekcijos rizika, prieš pradedant gydyti Trudexa reikia ištirti, iš anksto ieškant HBV infekcijos įrodymų. HBV nešiotojus, kuriuos reikia gydyti Trudexa, gydymo metu ir keletą mėnesių po gydymo nutraukimo reikia nuolat atidžiai stebėti, ar nėra aktyvios HBV infekcijos požymių ir simptomų. Neturima tinkamų duomenų apie pacientų, HBV nešiotojų, gydymą TNF antagonistais, derinant su priešvirusiniais vaistais, siekiant išvengti pakartotinio HBV suaktyvėjimo. Suaktyvėjus HBV, gydymą Trudexa reikia nutraukti ir pradėti veiksmingą priešvirusinį gydymą bei atitinkamą palaikomąjį gydymą.

Neurologiniai reiškiniai

TNF antagonistai, įskaitant ir Trudexa, retkarčiais siejami su demielinizuojančių ligų klinikinių požymių atsiradimu arba paūmėjimu ir(ar) šioms ligoms būdingų požymių, nustatomų radiografiniais tyrimais, atsiradimu. Gydytojas turėtų gerai pasvarstyti, ar skirti Trudexa pacientams, kuriems yra ar neseniai atsirado demielinizuojančių centrinių nervų sistemos sutrikimų.

Alerginės reakcijos

Klinikinių tyrimų metu nepastebėta sunkių alerginių reakcijų nuo į poodį švirkšto Trudexa, taip pat nedažnai pasitaikė nesunkių alerginių reakcijų, susijusių su šio vaisto vartojimu. Tyrimo, įdiegus vaistą į rinką, metu sunkios alerginės reakcijos, įskaitant anafilaksiją, susijusios su Trudexa vartojimu, pastebėtos labai retai. Pasireiškus anafilaksinei ar kitokiai sunkiai alerginei reakcijai, Trudexa vartojimą nedelsiant nutraukti ir pradėti atitinkamai gydyti.

Švirkšto adatos dangtelio sudėtyje yra natūralios gumos (latekso). Ji gali sukelti sunkių alerginių reakcijų pacientams, kurie yra jautrūs lateksui.

Imunosupresija

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

Piktybiniai navikai ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Klinikinių TNF antagonistų tyrimų kontroliuojamos fazės metu daugiau limfomos atvejų nustatyta TNF antagonistu gavusiems pacientams, lyginant su kontrolinės grupės pacientais. Tačiau jų buvo retai, ir placebo grupės pacientai buvo stebėti trumpiau, negu TNF antagonistu gydomi pacientai. Be to, reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams, kuriems yra įsisenėjusi, labai aktyvi uždegiminė liga, yra padidėjusi limfomos rizika, kuri apsunkina rizikos įvertinimą. Dabartinėmis žiniomis, TNF antagonistu gydomiems pacientams negalima atmesti galimos limfomų ir kitų piktybinių procesų rizikos.

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

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

Hematologinės reakcijos

Buvo gauta duomenų apie retus pancitopenijos atvejus, įskaitant ir aplastinę anemiją, su TNF blokuojančiomis medžiagomis. Su Trudexa nedažnai buvo stebima nepageidaujamų reiškinių hematologinėje sistemoje, įskaitant ir medicinškai reikšmingą citopeniją (pvz., trombocitopeniją, leukopeniją). Visiems pacientams, vartojantiems Trudexa, reiktų patarti, kad jie skubiai kreiptųsi į medikus tuo atveju, jei jiems atsirastų įtariamų kraujo diskrazijų požymių ar simptomų (pvz., užsitęsęs karščiavimas, mėlynių atsiradimas, kraujavimas, blyškumas). Gydymą Trudexa reiktų nutraukti pacientams, kuriems patvirtinta pastebima hematologinė patologija.

Vakcinacija

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

Stazinis širdies nepakankamumas

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

Autoimuniniai procesai

Gydymas Trudexa gali sąlygoti autoimuninių antikūnų susidarymą. Nežinoma, ar ilgai vartojamas Trudexa turi įtakos autoimuninių ligų atsiradimui. Jei po gydymo Trudexa pacientui pasireiškia

simptomai, panašūs į vilkligės sindromui būdingus simptomus, ir yra teigiama antikūnių reakcija prieš dvigrandę DNR, daugiau gydyti Trudexa negalima (žr. 4.8 skyrių).

TNF antagonistų vartojimas kartu su anakinra

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

Chirurgija

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

Plonosios žarnos obstrukcija

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

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

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

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėra klinikinių duomenų apie Trudexa vartojimą nėštumo metu.

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

Nėštumo laikotarpiu vartojamas adalimumabas dėl TNF- α slopinimo gali sutrikdyti normalų naujagimių imuninį atsaką. Adalimumabo nerekomenduojama skirti nėščiosioms. Vartojančioms Trudexa ir mažiausiai 5 mėnesius po paskutiniosios šio vaisto dozės vaisingo amžiaus moterims griežtai rekomenduojama vengti nėštumo ir vartoti adekvačią kontracepciją.

Vartojimas žindymo laikotarpiu

Nežinoma, ar adalimumabo išsiskiria į moters pieną ir ar išgertas absorbuojamas.

Kadangi žmogaus imunoglobulinų patenka į pieną, todėl moterims negalima žindyti mažiausiai 5 mėnesius po paskutiniosios Trudexa dozės.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus netirtas.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Klinikiniai tyrimai

Iki 60 mėnesių trukmės kontroliuojamų tyrimų ir atvirų pratęsimo tyrimų metu Trudexa buvo tirtas 5293 pacientams. Į šiuos tyrimus buvo įtraukti pacientai, sergantys reumatoidiniu artritu, su trumpalaikė ar užsitęsusia ligos eiga, o taip pat pacientai, sergantys psoriaziniu artritu, ankilozuojančiu spondilitu bei Krono liga. 1 lentelėje pateikti duomenys pagrįsti kontroliuojamais (I-IX, CLASSIC I, GAIN ir CHARM) tyrimais (jie aprašyti 5.1 skyriuje), į kuriuos buvo įtraukti 3271 pacientai, gavę Trudexa ir 1809 pacientai, gydyti placebo ar aktyviu komparatoriumi kontroliuojamojo periodo metu.

Dvigubai aklos, kontroliuojamos I-IX, CLASSIC I, GAIN ir CHARM, tyrimų dalies metu dėl nepageidaujamų reiškinių gydymą nutraukė 5,7% Trudexa vartojusių pacientų ir 5,3% pacientų, vartojusių kontrolinį vaistą.

I-IX, CLASSIC I, GAIN and CHARM, tyrimų nepageidaujami reiškiniai, kurių priežastinis ryšys su adalimumabo vartojimu yra bent galimas, išvardyti pagal organų sistemas ir dažnį (labai dažni $\geq 1/10$, dažni $\geq 1/100 < 1/10$; nedažni $\geq 1/1000$ iki $\leq 1/100$ ir reti $< 1/1000$) žemiau pateikiamoje 1 lentelėje. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujami reiškiniai pateikiami mažėjančio pasireiškimo sunkumo tvarka.

1 lentelė
Nepageidaujami reiškiniai, nustatyti klinikinių tyrimų metu

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos	Dažni	Apatinių kvėpavimo takų infekcijos (įskaitant pneumoniją, bronchitą), virusinės infekcijos (įskaitant gripą, pūslelinę), kandidozę, bakterinės infekcijos (įskaitant šlapimo takų infekcijas), viršutinių kvėpavimo takų infekcija
	Nedažni	Sepsis, oportunistinės infekcijos (įskaitant tuberkuliozę, histoplazmozę), abscesas, sąnarių infekcija, žaizdos infekcija, odos infekcija (įskaitant celiulitą ir impetigą), paviršinės grybelinės infekcijos (įskaitant odos, nagų ir pėdų infekcijas)
	Reti	Nekrotizuojantis fasciitas, virusinis meningitas, divertikulitas
Gerybinės ir piktybinės neoplazijos (įskaitant cistas ir polipus)	Nedažni	Odos papiloma.
	Reti	Limfoma, solidiniai organų navikai (įskaitant krūties, kiaušidžių, sėklidžių navikus), plokščiakūstelinis odos vėžys
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Dažni	Limfopenija
	Nedažni	Neutropenija (įskaitant agranulocitozę), leukopenija, trombocitopenija, anemija, limfadenopatija, leukocitozė.
	Reti	Pancitopenija, idiopatinė trombocitopeninė purpura

Imuninės sistemos sutrikimai	Nedažni Reti	Sisteminė raudonoji vilkligė, angioedema, padidėjęs jautrumas vaistui, sezoninė alergija. Seruminė liga.
Endokrininiai sutrikimai	Reti	Skydliaukės sutrikimai (įskaitant gūžį)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Nedažni Reti	Hipokalemija, padidėjęs lipidų kiekis, apetito sutrikimai (įskaitant anoreksiją), hiperurikemija. Hiperkalcemija.
Psichikos sutrikimai	Nedažni	Nuotaikos sutrikimai, nerimas (įskaitant nervingumą ir ažitaciją).
Nervų sistemos sutrikimai	Dažni Nedažni Reti	Galvos svaigimas (įskaitant vertigo), galvos skausmas, neurologiniai jutimo sutrikimai (įskaitant parestezijas). Sinkopė, migrena, tremoras, miego sutrikimai. Išsėtinė skleroze.
Akies sutrikimai	Dažni Nedažni Reti	Akies infekcija, dirginimas arba uždegimas. Regos sutrikimas, akies jutimų sutrikimai. Panofthalmitas, rainelės uždegimas, glaukoma.
Ausies ir labirinto sutrikimai	Nedažni Reti	Spengimas ausyse, ausies diskomfortas (įskaitant skausmą ir tinimą). Klausos praradimas.
Širdies sutrikimai	Nedažni Reti	Aritmijos, tachikardija, širdies plakimai. Širdies sustojimas, vainikinių arterijų nepakankamumas, krūtinės angina, skystis perikarde.
Kraujagyslių sutrikimas	Nedažni Reti	Hipertenzija, karščio pylimai, hematoma. Kraujagyslių užsikimšimas, aortos stenozė, tromboflebitas, aortos aneurizma.
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažni Nedažni Reti	Kosulys, nosiaryklės skausmas. Astma, dusulys, disfonija, nosies užgulimas. Plaučių edema, gerklų edema, skystis pleuroje, pleuritas.
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažni Nedažni	Viduriavimas, pilvo skausmas, stomatitas ir burnos opos, pykinimas. Kraujavimas iš tiesiosios žarnos, gastritas,

	Reti	vėmimas, sutrikęs virškinimas, pilvo pūtimas, vidurių užkietėjimas. Žarnų stenozė, kolitas, enteritas, ezofagitas.
<u>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</u>	Dažni Reti	Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas. Kepenų nekrozė, hepatitas.
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažni Nedažni Reti	Bėrimas, dermatitas ir egzema, niežulys, plaukų slinkimas. Dilgėlinė, psoriazė, ekchimozė ir padažnėjęs mėlynių atsiradimas, purpura. Daugiaformė eritema, poodinio audinio uždegimas.
Raumenų, kaulų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažni Reti	Kaulų ir raumenų skausmas. Rabdomiolizė.
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Nedažni Reti	Hematurija, inkstų sutrikimas, šlapimo pūslės ir šlapimtakių simptomai. Proteinurija, inkstų skausmas.
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Nedažni	Menstruacinio ciklo ir kraujavimo iš gimdos sutrikimai.
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažni Dažni Nedažni	Reakcija injekcijos vietoje (įskaitant skausmą, patinimą, paraudimą ar niežėjimą). Karščiavimas, nuovargis (įskaitant asteniją ir negalavimą). Krūtinės skausmas, edema, į gripą panašus sindromas.
Tyrimai	Nedažni	Padidėjęs kreatinkinazės aktyvumas kraujyje, pailgėjęs dalinis aktyvuotas tromboplastino laikas, autoantikūnų atsiradimas.
Sužalojimai ir apsinuodijimai	Nedažni	Netyčinis sužalojimas, sutrikęs gijimas.

Injekcijos vietos reakcijos

Dvylikos kontroliuojamų tyrimų metu 16% Trudexa gydytų pacientų buvo injekcijos vietos reakcijų (paraudimas ir (ar) niežėjimas, kraujosruva, skausmas ar tinimas) lyginant su 10% vartojusiųjų placebo ar aktyvią kontrolę. Dėl injekcijos vietos reakcijų paprastai vaisto vartojimo nutraukti nereikėjo.

Infekcijos

Dvylikos kontroliuojamų tyrimų metu buvo 1,49 infekcijos atvejo pacientui per metus Trudexa vartojusiems ir 1,42 atvejo pacientui per metus vartojusiems placebo ir aktyvią kontrolę pacientams. Dažniausiai pasireiškė viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, bronchitas ir šlapimo takų infekcijos. Dauguma pacientų pasveikę po infekcijos tęsė Trudexa vartojimą.

Sunkių infekcijų dažnis buvo 0,03 atvejo pacientui per metus Trudexa gydymui ir 0,03 atvejo pacientui per metus vartojusiems placebo ir aktyvią kontrolę pacientams.

Kontroliuojamų ir atvirų pratęsimo tyrimų, atliktų su Trudexa, metu buvo stebėtos sunkios infekcijos (įskaitant mirtinas infekcijas, kurios pasitaikė retai), tame tarpe buvo stebimi tuberkuliozės atvejai (įskaitant miliarinę ir ekstrapulmoninę lokalizaciją tuberkuliozėje) ir invazinės oportunistinės infekcijos (pvz., diseminuota histoplazmozė, pneumocystis carinii sukelta pneumonija, aspergiliozė ir listeriozė). Dauguma tuberkuliozės atvejų pasireiškė per pirmuosius aštuonerius mėnesius nuo gydymo pradžios, jie galimai atspindi latentinės ligos recidyvą.

Piktybiniai navikai ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu reumatoidiniu artritu, psoriazinio artritu, ankilozuojančiu spondilitu arba Krono liga sergantys pacientai dalyvavo dešimtyje bent 12 savaičių trukmės Trudexa tyrimų (I-IX ir CHARM), kurių kontroliuojamųjų dalių metu stebėtas nelimfominių piktybinių navikų arba nemelanominio odos vėžio dažnis buvo (95% patikimumo intervalas) 5,7 (3,3; 10,1) per 1000 paciento gyvenimo metų, 2887 Trudexa gydomų pacientų tarpe, lyginant su dažniu 4,1 (1,5; 10,9) per 1000 paciento gyvenimo metų 1570 kontrolinės grupės pacientų tarpe (vidutinė gydymo Trudexa trukmė buvo 5,7 mėnesio, o kontrolinės grupės pacientų - 5,5 mėnesio). Nemelanominio odos vėžio dažnis (95% patikimumo intervalas) buvo 7,6 (4,7; 12,4) per 1000 paciento gyvenimo metų Trudexa gydytų pacientų tarpe ir 2,0 (0,5; 8,2) per 1000 paciento gyvenimo metų kontrolinės grupės pacientų tarpe. Kitų odos vėžio formų, plokščiakąstelinės karcinomos atvejų dažnis (95% patikimumo intervalas) buvo 2,4 (1,0; 5,7) per 1000 paciento gyvenimo metų Trudexa gydytų pacientų tarpe ir 0 per 1000 paciento gyvenimo metų kontrolinės grupės pacientų tarpe. Limfomų dažnis (95% patikimumo intervalas) buvo 1,0 (0,2; 3,8) per 1000 paciento gyvenimo metų Trudexa gydytų pacientų tarpe ir 1,0 (0,1; 7,3) per 1000 paciento gyvenimo metų kontrolinės grupės pacientų tarpe.

Kartu apibendrinant dešimt kontroliuojamų (I-IX ir CHARM) tyrimų ir tebevykstančius atvirus tęstinius tyrimus, kurių vidutinė trukmė yra 2 metai, įskaitant 4843 pacientą ir daugiau kaip 13000 pacientų gydymo metų, stebėtas kitokių, nei limfoma, piktybinių navikų ir nemelanominio odos vėžio dažnis buvo apie 13,6 per 1000 paciento gyvenimo metų. Stebėtas nemelanominio odos vėžio dažnis yra apie 9,0 per 1000 paciento gyvenimo metų, o limfomų dažnis yra apie 1,2 per 1000 paciento gyvenimo metų.

Įdiegus vaistą į rinką nuo 2003 m. sausio mėn., daugiausiai reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams bendras stebėtų piktybinių procesų, kitokių, nei limfoma, ir nemelanominio odos vėžio, dažnis buvo atitinkamai apie 1,7 per 1000 paciento gyvenimo metų. Stebėtas nemelanominio odos vėžio ir limfomų dažnis buvo, atitinkamai, apie 0,2 ir 0,4 per 1000 paciento gyvenimo metų (žr. 4.4 skyrių).

Autoantikūnai

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

Kepenų fermentų koncentracijos padidėjimas

Reumatoidinio artrito klinikiniai tyrimai: kontroliuojamų reumatoidinio artrito klinikinių tyrimų (I-IV tyrimai) metu adalimumabą arba placebo gaunančių pacientų ALT koncentracijos padidėjimas buvo panašus. Pacientams, sirgusiems ankstyva reumatoidinio artrito forma (ligos trukmė ne trumpesnė, kaip 3 metai) (V tyrimas), ALT koncentracijos padidėjimas dažniau pasitaikė gydymo

keliais vaistais grupėje (Trudexa/metotreksatas), lyginant su gydymo vien tik tai metotreksatu ir vien tik tai Trudexa grupėmis.

Psoriazinio artrito klinikiniai tyrimai: ALT koncentracijos padidėjimas pasitaikė dažniau psoriaziniu artritu sergančių pacientų grupėje (VI-VII tyrimai), lyginant ją su reumatoidinio artrito klinikinių tyrimų grupe.

Visų tyrimų (I-VII) metu pacientams, kurių ALT koncentracija buvo padidėjusi, nepasireiškė jokie simptomai, daugumoje atvejų koncentracijos padidėjimas išnyko toliau tęsiant gydymą.

Krono ligos klinikiniai tyrimai: kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu ALT koncentracija panašiai didėjo ir adalimumabą, ir placebo vartojantiems pacientams.

Vaisto poveikio stebėjimo arba IV fazės klinikinių tyrimų metu atsiradusios papildomos nepageidaujamos reakcijos

2 lentelėje pateiktos papildomos nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos vaisto poveikio stebėjimo ar IV fazės klinikinių tyrimų metu:

2 lentelė
Vaisto poveikio stebėjimo ir IV fazės klinikinių tyrimų metu
atsiradusios nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija
Kepenų ir tulžies sistemos sutrikimai	Pakartotinis B hepatito suaktyvėjimas
Nervų sistemos sutrikimai	Demielinizuojančios ligos (pvz., regos nervo neuritas)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Intersticinės plaučių ligos, įskaitant plaučių fibrozę
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Odos vaskulitas
Imuninės sistemos sutrikimai	Anafilaksija

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu nepastebėta dozė ribojančio toksiškumo. Tirtos didžiausios kartotinės intraveninės 10 mg/kg dozės.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: selektyvus imunosupresantas. ATC kodas: L04AA17

Veikimo mechanizmas

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

Adalimumabas taip pat moduliuoja biologinį atsaką, kurį sukelia ar reguliuoja TNF, pvz., adhezijos molekulių, atsakingų už leukocitų migraciją (ELAM-1, VCAM-1 ir ICAM-1, kai $IC_{50} = 1-2 \times 10^{-10}$ M), kiekio pokyčius.

Farmakodinaminis poveikis

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

CRB koncentracija greitai mažėjo ir Krono liga sergantiems pacientams.

Klinikiniai tyrimai

Reumatoidinis artritas

Visų reumatoidinio artrito klinikinių tyrimų metu Trudexa buvo tirtas daugiau kaip 3000 pacientų. Kai kurie iš jų buvo gydyti iki 60 mėnesių. Trudexa efektyvumas ir saugumas buvo vertinamas penkių randomizuotų, dvigubai aklų ir gerai kontroliuojamų tyrimų metu.

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

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

III tyrimo metu vertinta 619 pacientų (≥ 18 metų), kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunkus aktyvus reumatoidinis artritas ir 12,5-25 mg metotreksato (10 mg, jeigu jo netoleravo) dozės kas savaitę veikė nepakankamai efektyviai ir kuriems metotreksato dozė išliko pastovi (12,5-25 mg kas savaitę). Šiame tyrime dalyvavo 3 pacientų grupės. Pirmosios grupės pacientai gavo placebo injekcijas kas savaitę 52 savaites, antrosios – 20 mg Trudexa kas savaitę 52 savaites, o trečiosios – 40 mg Trudexa kas dvi savaites pakaitomis su placebo injekcijomis kitas savaites. Po to pacientai buvo įtraukti į atvirą išplėstinės fazės tyrimą, kai 40 mg Trudexa buvo skiriama iki 60 mėnesių kas antrą savaitę.

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

V tyrimo metu buvo tiriami 799 suaugę pacientai, kurie nebuvo gydomi metotreksatu, ir kurių ankstyvojo reumatoidinio artrito (vidutinė ligos trukmė – mažiau, negu 9 mėnesiai) forma buvo nuo vidutinio sunkumo iki sunkios. Šiame tyrime buvo įvertintas Trudexa 40 mg, skiriamo kas antrą savaitę/kartu su metotreksatu, Trudexa 40 mg, skiriamo kas antrą savaitę monoterapijai ir metotreksato monoterapijos veiksmingumas, sumažinant požymius ir simptomus bei sąnarių pakenkimo progresavimo greitį reumatoidinio artrito atveju per 104 savaites.

Pagrindinis I, II ir III tyrimų tikslas ir antrinis IV tyrimo tikslas buvo nustatyti pacientų dalį (procentais), kuriems pasiekiamas ACR 20 atsakas 24-ąją ar 26-ąją savaitę. Pagrindinis V tyrimo tikslas buvo nustatyti pacientų dalį (procentais), kuriems pasiekiamas ACR 50 atsakas 52-ąją savaitę.

III ir V tyrimai turėjo papildomus pagrindinius tikslus - 52-ąją savaitę įvertinti ligos progresavimo lėtėjimą (nustatytą remiantis rentgeniniais tyrimais). III tyrimo pagrindinis tikslas taip pat buvo nustatyti pakitusią gyvenimo kokybę.

ACR atsakas

Dalis Trudexa gydytų pacientų, kuriems stebėtas ACR 20, 50 ir 70 atsakas, buvo pastovi I, II ir III tyrimo metu. 40 mg dozės, vartotos kas antrą savaitę duomenys apibendrinti 3 lentelėje.

**3 lentelė. ACR atsakas placebo kontroliuojamų tyrimų metu
(pacientų procentas)**

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

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

^b 40 mg Trudexa kas antrą savaitę.

^c MTX = metotreksatas.

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

I-IV tyrimuose visi atskiri ACR atsako kriterijai (skausmingų ir patinusių sąnarių skaičius, gydytojo ir paciento atliktas ligos aktyvumo bei skausmo vertinimas, neįgalumo indekso (HAQ) balai ir CRP (mg/dl) rodmuo) pagerėjo 24-ąją ar 26-ąją savaitę lyginant su placebo. III tyrimo metu šis pagerėjimas išliko 52 savaites. Be to, ACR atsako rodikliai išliko daugumai pacientų, stebimų atvirame išplėstinės fazės tyrime, iki 104 savaitių. 114 pacientų iš 207 vartojo 40 mg Trudexa kas antrą savaitę 60 mėnesių. Iš jų, 86, 72, ir 41 pacientui 60-ą mėnesį atitinkamai buvo gautas ACR 20/50/70 atsakas.

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

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

V tyrimo su ankstyvu reumatoidiniu artritu sergančiais pacientais, kurie anksčiau nebuvo gydyti metotreksatu, metu, po gydymo Trudexa ir metotreksatu, buvo greitesnis ir reikšmingai stipresnis ACR atsakas, negu po metotrekstato monoterapijos ir Trudexa monoterapijos 52-ąją savaitę, atsakas išliko iki 104-osios savaitės (žr. 4 lentelę).

**4 lentelė. ACR atsakas V tyrimo metu
(pacientų dalis procentais)**

Atsakas	MTX n=257	Trudexa n=274	Trudexa/MT X n=268	p- reikšmė ^a	p- reikšmė ^b	p- reikšmė ^c
ACR 20						

52 savaitė	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	< 0,001	0,043
104 savaitė	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
52 savaitė	45,9%	41,2%	61,6%	< 0,001	< 0,001	0,317
104 savaitė	42,8%	36,9%	59,0%	<0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
52 savaitė	27,2%	25,9%	45,5%	< 0,001	< 0,001	0,656
104 savaitė	28,4%	28,1%	46,6%	< 0,001	< 0,001	0,864
a. p-reikšmė iš porinio metotreksato monoterapijos palyginimo su Trudexa/metotreksato kombinuotu gydymu, naudojant Mann-Whitney U testą. b. p-reikšmė iš porinio Trudexa monoterapijos palyginimo su Trudexa/metotreksato kombinuotu gydymu, naudojant Mann-Whitney U testą. c. p-reikšmė iš porinio Trudexa monoterapijos palyginimo su metotreksato monoterapija, naudojant Mann-Whitney U testą						

52 savaitę 42,9% pacientų, gavusių kombinuotą gydymą Trudexa/metotreksatu, pasiekė klinikinę remisiją (DAS28 < 2,6), lyginant su 20,6% pacientų, gavusių gydymą metotreksato monoterapija ir 23,4% pacientų, gavusių gydymą Trudexa monoterapija. Kombinuotas gydymas Trudexa/metotreksatu buvo kliniškai ir statistiškai pranašesnis už gydymą metotreksato ($p < 0,001$) ir Trudexa ($p < 0,001$) monoterapija, pasiekiant nedidelio aktyvumo ligos būklę su tais pacientais, kuriems buvo neseniai diagnozuota nuo vidutinio iki sunkaus reumatoidinio artrito forma. Šis atsakas dvejose monoterapijos grupėse buvo panašus ($p = 0,447$).

Rentgenologinis atsakas

III tyrimo metu, kur Trudexa gydyti pacientai vidutiniškai sirgo reumatoidiniu artritu maždaug 11 metų, rentgenologiškai buvo nustatyti struktūriniai sąnarių pažeidimai ir išreikšti kaip pokytis modifikuotame bendrame Sharp indekse ir jo komponentuose, erozijos indekse ir sąnarinio tarpo susiaurėjimo indekse. Trudexa/metotreksatu gydomiems pacientams šeštą ir dvyliktą mėnesiais buvo stebima žymiai mažesnis rentgenologinių požymių progresavimas, negu vienu metotreksatu gydomiems pacientams (žr. 5 lentelę). Duomenys, gauti iš atviro išplėstinės fazės tyrimo, parodo, kad struktūrinių pažeidimų progresavimo rodiklių sumažėjimas išlieka 60 mėnesių šiame pacientų pogrupyje. 113 pacientų iš 207, iš pradžių vartojusių 40 mg Trudexa kas antrą savaitę, po 5 metų buvo atlikti radiologiniai tyrimai. Iš jų, 66 pacientams nenustatyta struktūrinio pažeidimo progresavimo, apibūdinamo, kaip nulinis ar mažesnis BSI (Bendras Sharp Indeksas) pokytis.

5 lentelė. III tyrimo metu gauti rentgenologinių rodiklių pokyčiai per 12 mėnesių

	Placebo/ MTX ^a	TRUDEXA/MTX 40 mg kas antrą savaitę	Placebo/MTX- TRUDEXA/MTX (95% Pasikliautinis Intervalas ^b)	P-dydis
Bendras Sharp indeksas	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Erozijų indeksas	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
STS ^d indeksas	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^ametotreksatas

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

^cRemiantis analize

^dSąnarinio Tarpo Susiaurėjimas

V tyrime rentgenologiškai buvo įvertinti struktūriniai sąnarių pažeidimai ir išraiška pateikta, kaip pokytis modifikuotame bendrame Sharp indekse (žr. 6 lentelę).

6 lentelė. V tyrime rentgenologinio rodiklio pokyčio vidurkis vertinant 52-ąją savaitę

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

- p-reikšmė iš porinio metotreksato monoterapijos palyginimo su Trudexa/metotreksato kombinuotu gydymu, naudojant Mann-Whitney U testą.
- p-reikšmė iš porinio Trudexa monoterapijos palyginimo su Trudexa/metotreksato kombinuotu gydymu, naudojant Mann-Whitney U testą.
- p-reikšmė iš porinio Trudexa monoterapijos palyginimo su metotreksato monoterapija, naudojant Mann-Whitney U testą

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

Gyvenimo kokybė ir fizinė funkcija

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

III tyrimo metu fizinės funkcijos pagerėjimas išliko per 260 atviro gydymo savaičių (60 mėnesių). Gyvenimo kokybės pagerėjimas buvo vertinamas iki 156 savaitės (36 mėnesių) ir nustatyta, kad pagerėjimas išliko per tą laikotarpį.

V tyrime, HAQ neįgalumo indekso pagerėjimas bei SF 36 fizinis komponentas ryškiau pagerėjo ($p < 0,001$), taikant kombinuotą gydymą Trudexa/metotreksatu, lyginant su metotreksato

monoterapija ir Trudexa monoterapija ir pagerėjimą vertinant 52-ąją savaitę; toks pagerėjimas išliko iki 104-osios savaitės.

Psoriazinis artritas

Trudexa, po 40 mg kas antrą savaitę, dviejų placebo kontroliuojamų tyrimų metu (VI ir VII tyrimai) buvo tiriama su pacientais, kurie sirgo vidutinio aktyvumo – labai aktyvia psoriazinio artrito forma. VI tyrimo, trukusio 24 savaites, metu, buvo gydomi 313 suaugusių pacientų, kurių atsakas į gydymą nesteroidiniais priešuždegiminiais vaistais buvo nepakankamas, iš jų – apie 50% vartojo metotreksatą. VII tyrimo trukusio 12 savaitių, metu, buvo gydoma 100 pacientų, kuriems DMARD terapija buvo nepakankama.

Dėl per mažo ištirtų pacientų skaičiaus, nėra pakankamai Trudexa veiksmingumo įrodymų, gydant pacientus sergančius į ankilozuojantį spondilitą panašia psoriazine artropatija (žr. 7 lentelę).

7 lentelė. ACR atsakas placebo kontroliuojamuose psoriazinio artrito tyrimuose (pacientų dalis procentais)

Atsakas	VI tyrimas		VII tyrimas	
	Placebo N=162	Trudexa N=151	Placebo N=49	Trudexa N=51
ACR 20				
12 savaitė	14%	58%***	16%	39%*
24 savaitė	15%	57%***	N/T	N/T
ACR 50				
12 savaitė	4%	36%***	2%	25%***
24 savaitė	6%	39%***	N/T	N/T
ACR 70				
12 savaitė	1%	20%***	0%	14%*
24 savaitė	1%	23%***	N/T	N/T

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

* p < 0,05 visiems Trudexa ir placebo palyginimams

N/T netaikytina

VI tyrimo ACR atsakas buvo panašus, taikant ar netaikant kombinuotą gydymą su metotreksatu. Vertinant pagal HAQ ir sveikatos klausimyno trumpą formą (SF 36), pacientų, gydytų Trudexa, fizinės funkcijos pagerėjo, imant nuo pradžios iki 24 savaitės.

Ankilozuojantis spondilitas

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

Didesnio tyrimo (VIII), kuriame dalyvavo 315 pacientų, rezultatai rodo, kad Trudexa gydytiems pacientams statistiškai reikšmingai palengvėjo ankilozuojančio spondilito simptomai lyginant su placebo gavusia grupe. Reikšmingas atsakas pastebėtas 2 savaitę ir išliko 24 savaites (8 lentelė).

**8 lentelė – Efektyvus atsakas placebo kontroliuojamame AS tyrime –VIII tyrime
Simptomų palengvėjimas**

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

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

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

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

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

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

Krono liga

Trudexa saugumas ir veiksmingumas buvo vertinamas daugiau kaip 1400 pacientų, sergančių vidutinio sunkumo ar sunkia Krono liga (Krono ligos aktyvumo indeksas (*angl. Crohn's Disease Activity Index* (CDAI)) ≥ 220 ir ≤ 450) randomizuotuose, dvigubai akluose, placebo kontroliuojamuose tyrimuose. Buvo nustatyta, kad 478 įtraukti pacientai (32%) sirgo sunkia ligos forma (CDAI balas > 300 ir kartu vartojami kortikosteroidai ir (ar) imunosupresantai), jie atitiko preparato indikacijose apibrėžtą pacientų populiaciją (žr. 4.1 skyrių). Buvo leista kartu vartoti pastovias aminosalicilatų, kortikosteroidų ir (ar) imunitetą moduliuojančių preparatų dozes ir 79% pacientų ir toliau vartojo bent vieną iš šių vaistų.

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

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

CLASSIC I ir GAIN tyrimuose gautas remisijos pasiekimo ir gauto atsako dažnis pateiktas 9 lentelėje.

**9 lentelė: Pasiekta klinikinė remisija ir atsakas
(pacientų procentas)**

	CLASSIC I: Infliksimabo nevartoję pacientai			GAIN: Infliksimabą vartoję pacientai	
	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-ąją savaitę					
Klinikinė remisija	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klinikinis atsakas (PA-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

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

* $p < 0,001$

** $p < 0,01$

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

CHARM tyrimo 4-ąją savaitę 58% (499/854) pacientų buvo gautas atsakas ir jų duomenys vertinti pirminės analizės metu. Iš tų, kuriems buvo gautas atsakas 4-ąją savaitę, 48% buvo anksčiau gydyti TNF antagonistais. Remisijos palaikymo ir atsako dažnis pateikti 10 lentelėje. Klinikinės remisijos rezultatai buvo sąlyginai pastovūs, nepriklausomai nuo ankstesnio TNF antagonistų vartojimo.

**10 lentelė: Klinikinės remisijos ir atsako palaikymas
(pacientų procentas)**

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

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

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

^a Vartoję kortikosteroidus tyrimo pradžioje

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

Gyvenimo kokybė

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

Imunogeniškumas

Prieš adalimumabą veikiančių antikūnų susidarymas yra susijęs su klirenso padidėjimu ir adalimumabo efektyvumo sumažėjimu. Akivaizdžios koreliacijos tarp antiadalimumabo antikūnų buvimo ir nepageidaujamo poveikio pasireiškimo nėra.

I, II ir III tyrimų pacientai per 6-12 mėnesių kartotinai buvo tiriami dėl antikūnų prieš adalimumabą. Pagrindiniuose tyrimuose antiadalimumabo antikūnų buvo nustatyta 58 iš 1053 (5,5%) adalimumabu gydytų pacientų, lyginant su 2 iš 370 (0,5%) vartojusiųjų placebo. Šių antikūnų nustatyta 12,4% kartu metotreksato nevartojusių pacientų lyginant su 0,6% vartojusiems adalimumabą kartu su metotreksatu.

Pacientams, sergantiems psoriaziniu artritu, adalimumabo antikūnai buvo rasti 38 iš 376 subjektų (10%), kurie buvo gydyti adalimumabu. Pacientų, kuriems kartu nebuvo skiriama metotreksato, tarpe, dažnumas buvo 13,5 % (24 iš 178 subjektų), lyginant su 7 % (14 iš 198 subjektų), kai adalimumabas buvo vartojamas papildomai, gydant metotreksatu.

Pacientus, sergančius ankilozuojančiu spondilitu, gydant adalimumabu, antikūnai buvo rasti 17 iš 204 subjektų (8,3%). Pacientų, kuriems kartu nebuvo skiriama metotreksato, tarpe, dažnumas buvo 16 iš 185 (8,6 %), lyginant su 1 iš 19 (5,37%), kai adalimumabas buvo vartojamas papildomai, gydant metotreksatu.

Krono liga sergančių pacientų tarpe adalimumabo antikūnų nustatyta 7 iš 269 adalimumabą vartojusių asmenų (2,6%).

Kadangi imunogeniškumo analizė paremta specifiskumu produktui, todėl negalima lyginti antikūnų, nukreiptų prieš kitus produktus, kiekių.

5.2 Farmakokinetinės savybės

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

Kai reumatoidiniu artritu (RA) sergantiems pacientams 40 mg Trudexa buvo švirkščiamą į poodį kas antrą savaitę, vidutinė pastovi koncentracija buvo atitinkamai maždaug 5 µg/ml (kai kartu nevartota metotreksato) ir 8 - 9 µg/ml (kai kartu vartota metotreksato). Adalimumabo koncentracija serume (kai buvo pastovi koncentracija) didėjo apytikriai proporcingai dozei po 20 mg, 40 mg ir 80 mg dozių, vartojamų kas antrą savaitę ir kas savaitę į poodį.

Krono liga sergantiems pacientams pradiniu periodu, po įsotinamosios 80 mg Trudexa dozės 0-inę savaitę ir 40 mg Trudexa dozės 2-ąją savaitę, mažiausia adalimumabo koncentracija serume būna maždaug 5,5 µg/ml. Pradiniu periodu, po įsotinamosios 160 mg Trudexa dozės 0-inę savaitę ir 80 mg Trudexa dozės 2-ąją savaitę, mažiausia adalimumabo koncentracija serume būna maždaug 12 µg/ml.

Krono liga sergantiems pacientams, kurie vartojo palaikomąją 40 mg Trudexa dozę kas antrą savaitę, vidutinė pusiausvyrinė mažiausia koncentracija buvo maždaug 7 µg/ml.

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis
Citrinos rūgšties monohidratas
Natrio citratas
Natrio divandenilio fosfato dihidratas
Dinatrio fosfato dihidratas
Natrio chloridas
Polisorbatas 80
Natrio hidroksidas
Injekcinis vanduo.

6.2 Nesuderinamumas

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

6.3 Tinkamumo laikas

18 mėnesių.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje. Negalima užšaldyti.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

Trudexa 40 mg injekcinis tirpalas yra vienkartiname užpildytame švirkšte (I tipo stiklo), skirtame naudotis ligoniui.

Pakuotėje yra:

- 1 užpildytas švirkštas (0,8 ml sterilaus tirpalo) su 1 alkoholiu suvilgytu šluostuku, lizdinėje plokštelėje.

- 2 užpildyti švirkštai (0,8 ml sterilaus tirpalo), kiekvienas su 1 alkoholiu suvilgytu šluostuku, lizdinėje plokštelėje.
- 4 užpildyti švirkštai (0,8 ml sterilaus tirpalo), kiekvienas su 1 alkoholiu suvilgytu šluostuku, lizdinėje plokštelėje.
- 6 užpildyti švirkštai (0,8 ml sterilaus tirpalo), kiekvienas su 1 alkoholiu suvilgytu šluostuku, lizdinėje plokštelėje.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai likučiams naikinti

Vaistinio preparato likučius ir atliekas naikinti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJAS

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Jungtinė Karalystė

8. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO NUMERIS

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

9. PIRMOJO REGISTRAVIMO ARBA PERREGISTRAVIMO DATA

2003 rugsėjo 1d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM/mm}

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Trudexa 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte su apsaugota adata.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

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

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

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. VAISTO FORMA

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte su apsaugota adata.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Reumatoidinis artritas

Trudexa, vartojant kartu su metotreksatu, skiriamas:

- suaugusiųjų vidutinio sunkumo ar sunkiam aktyviam reumatoidiniam artritui gydyti, kai ligą modifikuojančių vaistų nuo reumato, įskaitant ir metotreksatą, poveikis nepakankamas.
- anksčiau metotreksatu negydytų suaugusiųjų sunkiam, aktyviam ir progresuojančiam reumatoidiniam artritui gydyti.

Trudexa gali būti skiriamas monoterapijai tada, kai metotreksatas netoleruojamas arba kai toliau gydyti metotreksatu netinkama.

Trudexa sumažina sąnarių pažeidimo progresavimo rodiklį, nustatomą rentgenologiškai, ir pagerino fizinę funkciją, kai Trudexa buvo skiriamas derinyje su metotreksatu.

Psoriazinis artritas

Trudexa vartojamas suaugusiųjų aktyvaus ir progresuojančio psoriazinio artrito gydymui tada, kai atsakas į prieš tai taikytą ligą modifikuojantį antireumatinį gydymą yra nepakankamas.

Ankilozuojantis spondilitas

Trudexa vartojamas suaugusiųjų sunkaus aktyvaus ankilozuojančio spondilito gydymui tada, kai atsakas į įprastinį gydymą yra nepakankamas.

Krono liga

Trudexa vartojamas sunkios, aktyvios Krono ligos gydymui tada, kai negauta atsako į pilną ir adekvatų gydymo kortikosteroidais ir (ar) imunosupresantais kursą, ar, kai pacientas netoleravo tokio gydymo ar buvo kontraindikacijų tokiam gydymui.

Pradinio gydymo metu Trudexa reikia skirti kartu su kortikosteroidais. Gydymą vien tik Trudexa galima skirti tada, kai netoleruojami kortikosteroidai ar, kai gydymo kortikosteroidais tęsti negalima (žr. 4.2 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Trudexa gali pradėti ir stebėti tik gydytojas, turintis patirties diagnozuojant ir gydant reumatoidinį artritą, psoriazinį artritą, ankilozuojantį spondilitą ar Krono ligą. Trudexa gydomiems pacientams turi būti išduota speciali išpėjamoji kortelė.

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

Gydymo Trudexa metu kartu turi būti skiriami preparatai (pvz., kortikosteroidai ir/ar imunosupresantai) optimaliomis dozėmis.

Suaugusieji

Reumatoidinis artritas

Reumatoidiniu artritu sergantiems suaugusiesiems rekomenduojama 40 mg adalimumabo dozė. Ši dozė švirkščijama į poodį kas antrą savaitę. Gydantis Trudexa, toliau vartoti metotreksatą.

Gydantis Trudexa, galima toliau vartoti gliukokortikoidus, salicilatus, nesteroidinius vaistus nuo uždegimo ar analgetikus. Apie derinimą su kitais, išskyrus metotreksatą, ligą modifikuojančiais antireumatiniais vaistais žr. 4.4 ir 5.1 skyrius.

Jei pacientams, vaisto vartojantiems monoterapijai, sumažėja gydymo efektyvumas, gali būti naudinga vaistą vartoti dažniau – po 40 mg adalimumabo švirkšti kas savaitę.

Psoriazinis artritas ir ankilozuojantis spondilitas

Rekomenduojama Trudexa dozė pacientams, sergantiems psoriaziniu artritu ir ankilozuojančiu spondilitu, yra 40 mg adalimumabo, skiriamo kaip viena dozė, kas antrą savaitę injekuojant į poodį.

Pagal turimus duomenis, gydant visus aukščiau išvardytus sutrikimus, klinikinis atsakas paprastai gaunamas per 12 gydymo savaitių. Jei per šį laikotarpį atsakas negaunamas, reikia iš naujo atidžiai spręsti dėl gydymo tęsimo.

Krono liga

Rekomenduojama pradinė Trudexa dozė sunkia Krono liga sergantiems suaugusiesiems yra 80 mg 0-inę savaitę, po to - 40 mg 2-ąją savaitę. Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, galima vartoti 160 mg 0-inę savaitę (galima skirti keturias injekcijas per vieną parą arba po dvi injekcijas dvi paras iš eilės), 80 mg 2-ąją savaitę, bet reikia nepamiršti, kad nepageidaujamų reiškinių rizika yra didesnė pradinio gydymo metu.

Po pradinio gydymo rekomenduojama dozė yra 40 mg kas antrą savaitę į poodį. Bet, jeigu pacientui nustojus vartoti Trudexa ligos simptomai pasikartoja, galima vėl pradėti vartoti Trudexa. Yra nedaug duomenų apie tuos atvejus, kai preparato vėl pradeda vartoti praėjus daugiau kaip 8 savaitėms po paskutiniosios dozės.

Palaikomojo gydymo metu, kortikosteroidų dozė gali būti laipsniškai mažinama atsižvelgiant į klinikinės praktikos rekomendacijas.

Pacientų, kurių atsakas į gydymą blogėja, būklė gali pagerėti pradėjus 40 mg Trudexa vartoti kiekvieną savaitę.

Kai kurių pacientų, kuriems nebuvo gautas atsakas iki 4-os savaitės, būklė gali pagerėti palaikomąjį gydymą tęsiant iki 12 savaitių. Jei per šį laikotarpį atsakas nebuvo gautas, reikia spręsti, ar tikslinga tęsti gydymą.

Senyvi pacientai

Dozės koreguoti nereikia.

Vaikai ir paaugliai

Vartojimo patirties vaikams nėra.

Inkstų ir/ar kepenų funkcijos nepakankamumas

Trudexa poveikis šiems pacientams netirtas, todėl dozavimo rekomendacijų nėra.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.

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

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

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Infekcijos

Pacientus prieš gydymą, gydant ir po gydymo Trudexa būtina atidžiai stebėti dėl infekcijų, įskaitant ir tuberkuliozės. Kadangi adalimumabo eliminacija gali trukti iki penkių mėnesių, todėl visą šį laikotarpį reikėtų tęsti stebėjimą.

Trudexa negalima pradėti gydyti pacientų, kuriems yra aktyvi nekontroliuojama infekcija, įskaitant ir lėtinę ar lokalizuotą infekciją.

Pacientus, kuriems gydantis Trudexa prasideda nauja infekcija, reikia atidžiai stebėti. Pacientui, kuriam prasideda nauja sunki infekcija ir kol ji nekontroliuojama, Trudexa vartojimą nutraukti. Gydytojai turėtų būti atsargūs, nusprendę skirti Trudexa pacientams, kuriems praeityje buvo pasikartojanti infekcija arba būklė, didinanti polinkį į infekcijas, įskaitant ir tuos, kurie tuo pat metu vartojo imunosupresinius vaistus.

Vartojantiems Trudexa pasitaikė sunkių infekcijų, sepsis, tuberkuliozės ir kitų oportunistinių infekcijų, įskaitant ir mirtinas.

Sunkios infekcijos

Klinikinių tyrimų metu pastebėta didesnė sunkių infekcijų rizika Trudexa gydomiems pacientams, o po vaisto patekimo į rinką gauti pranešimai patvirtina šiuos duomenis. Ypač didelės reikšmės turėjo tokios infekcinės ligos, kaip pneumonija, pielonefritas, sepsinis artritas ir septicemija.

Tuberkuliozė

Būta pranešimų apie tuberkuliozės atvejus pacientų, gydomų Trudexa, tarpe. Reikia pastebėti, kad daugumoje šių atvejų tuberkuliozė buvo ekstrapulmoninė, t.y. diseminuota.

Visus pacientus, kuriems numatoma skirti Trudexa, reikia ištirti dėl aktyvios ar neaktyvios (latentinės) tuberkuliozinės infekcijos. Šiam tyrimui svarbi išsami anamnezė, ypač atkreipiant dėmesį į anksčiau buvusią tuberkuliozės ar galimą ankstesnį kontaktą su aktyvia tuberkulioze sergančiu asmeniu bei ankstesnį ir(ar) dabartinį imunosupresinį gydymą. Visiems pacientams (galima atsižvelgti į vietines

rekomendacijas) būtina atlikti atitinkamus tyrimus, pvz., tuberkulino mėginį ir rentgeninį krūtinės ląstos tyrimą. Apie šiuos tyrimus rekomenduojama pažymėti išpėjamojoje paciento kortelėje. Gydytojus reikia įspėti apie galimą klaidingai neigiamą turberkulino odos mėginio rezultatą, ypač pacientams, kurie sunkiai serga arba kuriems yra imunodeficitas.

Jeigu diagnozuojama aktyvi tuberkuliozė, negalima pradėti gydyti Trudexa (žr.4.3 skyrių). Jeigu diagnozuojama latentinė tuberkuliozė, prieš pradedant gydyti Trudexa, būtina tinkama prieštuberkuliozinė profilaktika pagal vietines rekomendacijas. Tuomet būtina labai kruopščiai apsvarstyti gydymo Trudexa naudą ir riziką.

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

Kitos oportunistinės infekcijos

Buvo pranešimų apie rimtų ir sunkių oportunistinių infekcijų atvejus, kurie buvo siejami su gydymu Trudexa, pavyzdžiui, pneumocystis carinii sukeltos pneumonijos, diseminuotos histoplazmozės, listeriozės ir aspergiliozės atvejus.

Jei pacientui, kuris gydomas Trudexa, pasireiškia ilgai trunkantys/netipiški infekcijos simptomai/požymiai arba bendras būklės pablogėjimas, reikia pagalvoti apie oportunistinės infekcijos išplitimą.

B hepatito pakartotinis suaktyvėjimas

Skiriant TNF antagonistą Trudexa pacientams, lėtiniais viruso nešiotojams, pasitaikė B hepatito pakartotinio suaktyvėjimo atvejų. Kai kurie atvejai baigėsi mirtimi. Pacientus, kuriems yra HBV infekcijos rizika, prieš pradedant gydyti Trudexa reikia ištirti, iš anksto ieškant HBV infekcijos įrodymų. HBV nešiotojus, kuriuos reikia gydyti Trudexa, gydymo metu ir keletą mėnesių po gydymo nutraukimo reikia nuolat atidžiai stebėti, ar nėra aktyvios HBV infekcijos požymių ir simptomų. Neturima tinkamų duomenų apie pacientų, HBV nešiotojų, gydymą TNF antagonistais, derinant su priešvirusiniais vaistais, siekiant išvengti pakartotinio HBV suaktyvėjimo. Suaktyvėjus HBV, gydymą Trudexa reikia nutraukti ir pradėti veiksmingą priešvirusinį gydymą bei atitinkamą palaikomąjį gydymą.

Neurologiniai reiškiniai

TNF antagonistai, įskaitant ir Trudexa, retkarčiais siejami su demielinizuojančių ligų klinikinių požymių atsiradimu arba paūmėjimu ir(ar) šioms ligoms būdingų požymių, nustatomų radiografiniais tyrimais, atsiradimu. Gydytojas turėtų gerai pasvarstyti, ar skirti Trudexa pacientams, kuriems yra ar neseniai atsirado demielinizuojančių centrinės nervų sistemos sutrikimų.

Alerginės reakcijos

Klinikinių tyrimų metu nepastebėta sunkių alerginių reakcijų nuo į poodį švirkšto Trudexa, taip pat nedažnai pasitaikė nesunkių alerginių reakcijų, susijusių su šio vaisto vartojimu. Tyrimo, įdiegus vaistą į rinką, metu sunkios alerginės reakcijos, įskaitant anafilaksiją, susijusios su Trudexa vartojimu, pastebėtos labai retai. Pasireiškus anafilaksinei ar kitokiai sunkiai alerginei reakcijai, Trudexa vartojimą nedelsiant nutraukti ir pradėti atitinkamai gydyti.

Švirkšto adatos dangtelio sudėtyje yra natūralios gumos (latekso). Ji gali sukelti sunkių alerginių reakcijų pacientams, kurie yra jautrūs lateksui.

Imunosupresija

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

Piktybiniai navikai ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Klinikinių TNF antagonistų tyrimų kontroliuojamos fazės metu daugiau limfomos atvejų nustatyta TNF antagonistu gavusiems pacientams, lyginant su kontrolinės grupės pacientais. Tačiau jų buvo retai, ir placebo grupės pacientai buvo stebėti trumpiau, negu TNF antagonistu gydomi pacientai. Be to, reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams, kuriems yra įsisenėjusi, labai aktyvi uždegiminė liga, yra padidėjusi limfomos rizika, kuri apsunkina rizikos įvertinimą. Dabartinėmis žiniomis, TNF antagonistu gydomiems pacientams negalima atmesti galimos limfomų ir kitų piktybinių procesų rizikos.

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

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

Hematologinės reakcijos

Buvo gauta duomenų apie retus pancitopenijos atvejus, įskaitant ir aplastinę anemiją, su TNF blokuojančiomis medžiagomis. Su Trudexa nedažnai buvo stebima nepageidaujamų reiškinių hematologinėje sistemoje, įskaitant ir medicinškai reikšmingą citopeniją (pvz., trombocitopeniją, leukopeniją). Visiems pacientams, vartojantiems Trudexa, reiktų patarti, kad jie skubiai kreiptųsi į medikus tuo atveju, jei jiems atsirastų įtariamų kraujo diskrazijų požymių ar simptomų (pvz., užsitiesęs karščiavimas, mėlynių atsiradimas, kraujavimas, blyškumas). Gydymą Trudexa reiktų nutraukti pacientams, kuriems patvirtinta pastebima hematologinė patologija.

Vakcinacija

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

Stazinis širdies nepakankamumas

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

Autoimuniniai procesai

Gydymas Trudexa gali sąlygoti autoimuninių antikūnų susidarymą. Nežinoma, ar ilgai vartojamas Trudexa turi įtakos autoimuninių ligų atsiradimui. Jei po gydymo Trudexa pacientui pasireiškia

simptomai, panašūs į vilkligės sindromui būdingus simptomus, ir yra teigiama antikūnių reakcija prieš dvigrandę DNR, daugiau gydyti Trudexa negalima (žr. 4.8 skyrių).

TNF antagonistų vartojimas kartu su anakinra

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

Chirurgija

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

Plonosios žarnos obstrukcija

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

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

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

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėra klinikinių duomenų apie Trudexa vartojimą nėštumo metu.

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

Nėštumo laikotarpiu vartojamas adalimumabas dėl TNF- α slopinimo gali sutrikdyti normalų naujagimių imuninį atsaką. Adalimumabo nerekomenduojama skirti nėščiosioms. Vartojančioms Trudexa ir mažiausiai 5 mėnesius po paskutiniosios šio vaisto dozės vaisingo amžiaus moterims griežtai rekomenduojama vengti nėštumo ir vartoti adekvačią kontracepciją.

Vartojimas žindymo laikotarpiu

Nežinoma, ar adalimumabo išsiskiria į moters pieną ir ar išgertas absorbuojamas.

Kadangi žmogaus imunoglobulinų patenka į pieną, todėl moterims negalima žindyti mažiausiai 5 mėnesius po paskutiniosios Trudexa dozės.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus netirtas.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Klinikiniai tyrimai

Iki 60 mėnesių trukmės kontroliuojamų tyrimų ir atvirų pratęsimo tyrimų metu Trudexa buvo tirtas 5293 pacientams. Į šiuos tyrimus buvo įtraukti pacientai, sergantys reumatoidiniu artritu, su trumpalaikė ar užsitęsusia ligos eiga, o taip pat pacientai, sergantys psoriaziniu artritu, ankilozuojančiu spondilitu bei Krono liga. 1 lentelėje pateikti duomenys pagrįsti kontroliuojamais (I-IX, CLASSIC I, GAIN ir CHARM) tyrimais (jie aprašyti 5.1 skyriuje), į kuriuos buvo įtraukti 3271 pacientai, gavę Trudexa ir 1809 pacientai, gydyti placebo ar aktyviu komparatoriumi kontroliuojamojo periodo metu.

Dvigubai aklos, kontroliuojamos I-IX, CLASSIC I, GAIN ir CHARM, tyrimų dalies metu dėl nepageidaujamų reiškinių gydymą nutraukė 5,7% Trudexa vartojusių pacientų ir 5,3% pacientų, vartojusių kontrolinį vaistą.

I-IX, CLASSIC I, GAIN and CHARM, tyrimų nepageidaujami reiškiniai, kurių priežastinis ryšys su adalimumabo vartojimu yra bent galimas, išvardyti pagal organų sistemas ir dažnį (labai dažni $\geq 1/10$, dažni $\geq 1/100 < 1/10$; nedažni $\geq 1/1000$ iki $\leq 1/100$ ir reti $< 1/1000$) žemiau pateikiamoje 1 lentelėje. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujami reiškiniai pateikiami mažėjančio pasireiškimo sunkumo tvarka.

1 lentelė
Nepageidaujami reiškiniai, nustatyti klinikinių tyrimų metu

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos	Dažni	Apatinių kvėpavimo takų infekcijos (įskaitant pneumoniją, bronchitą), virusinės infekcijos (įskaitant gripą, pūslelinę), kandidozę, bakterinės infekcijos (įskaitant šlapimo takų infekcijas), viršutinių kvėpavimo takų infekcija
	Nedažni	Sepsis, oportunistinės infekcijos (įskaitant tuberkuliozę, histoplazmozę), abscesas, sąnarių infekcija, žaizdos infekcija, odos infekcija (įskaitant celiulitą ir impetigą), paviršinės grybelinės infekcijos (įskaitant odos, nagų ir pėdų infekcijas)
	Reti	Nekrotizuojantis fasciitas, virusinis meningitas, divertikulitas
Gerybinės ir piktybinės neoplazijos (įskaitant cistas ir polipus)	Nedažni	Odos papiloma.
	Reti	Limfoma, solidiniai organų navikai (įskaitant krūties, kiaušidžių, sėklidžių navikus), plokščiakūstelinis odos vėžys
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Dažni	Limfopenija
	Nedažni	Neutropenija (įskaitant agranulocitozę), leukopenija, trombocitopenija, anemija, limfadenopatija, leukocitozė.
	Reti	Pancitopenija, idiopatinė trombocitopeninė purpura

Imuninės sistemos sutrikimai	Nedažni Reti	Sisteminė raudonoji vilkligė, angioedema, padidėjęs jautrumas vaistui, sezoninė alergija. Seruminė liga.
Endokrininiai sutrikimai	Reti	Skydliaukės sutrikimai (įskaitant gūžį)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Nedažni Reti	Hipokalemija, padidėjęs lipidų kiekis, apetito sutrikimai (įskaitant anoreksiją), hiperurikemija. Hiperkalcemija.
Psichikos sutrikimai	Nedažni	Nuotaikos sutrikimai, nerimas (įskaitant nervingumą ir ažitaciją).
Nervų sistemos sutrikimai	Dažni Nedažni Reti	Galvos svaigimas (įskaitant vertigo), galvos skausmas, neurologiniai jutimo sutrikimai (įskaitant parestezijas). Sinkopė, migrena, tremoras, miego sutrikimai. Išsėtinė skleroze.
Akies sutrikimai	Dažni Nedažni Reti	Akies infekcija, dirginimas arba uždegimas. Regos sutrikimas, akies jutimų sutrikimai. Panofthalmitas, rainelės uždegimas, glaukoma.
Ausies ir labirinto sutrikimai	Nedažni Reti	Spengimas ausyse, ausies diskomfortas (įskaitant skausmą ir tinimą). Klausos praradimas.
Širdies sutrikimai	Nedažni Reti	Aritmijos, tachikardija, širdies plakimai. Širdies sustojimas, vainikinių arterijų nepakankamumas, krūtinės angina, skystis perikarde.
Kraujagyslių sutrikimas	Nedažni Reti	Hipertenzija, karščio pylimai, hematoma. Kraujagyslių užsikimšimas, aortos stenozė, tromboflebitas, aortos aneurizma.
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažni Nedažni Reti	Kosulys, nosiaryklės skausmas. Astma, dusulys, disfonija, nosies užgulimas. Plaučių edema, gerklų edema, skystis pleuroje, pleuritas.
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažni Nedažni	Viduriavimas, pilvo skausmas, stomatitas ir burnos opos, pykinimas. Kraujavimas iš tiesiosios žarnos, gastritas,

	Reti	vėmimas, sutrikęs virškinimas, pilvo pūtimas, vidurių užkietėjimas. Žarnų stenozė, kolitas, enteritas, ezofagitas.
<u>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</u>	Dažni	Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas.
	Reti	Kepenų nekrozė, hepatitas.
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažni	Bėrimas, dermatitas ir egzema, niežulys, plaukų slinkimas.
	Nedažni	Dilgėlinė, psoriazė, ekchimozė ir padažnėjęs mėlynių atsiradimas, purpura.
	Reti	Daugiaformė eritema, poodinio audinio uždegimas.
Raumenų, kaulų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažni	Kaulų ir raumenų skausmas.
	Reti	Rabdomiolizė.
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Nedažni	Hematurija, inkstų sutrikimas, šlapimo pūslės ir šlapimtakių simptomai.
	Reti	Proteinurija, inkstų skausmas.
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Nedažni	Menstruacinio ciklo ir kraujavimo iš gimdos sutrikimai.
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažni	Reakcija injekcijos vietoje (įskaitant skausmą, patinimą, paraudimą ar niežėjimą).
	Dažni	Karščiavimas, nuovargis (įskaitant asteniją ir negalavimą).
	Nedažni	Krūtinės skausmas, edema, į gripą panašus sindromas.
Tyrimai	Nedažni	Padidėjęs kreatinkinazės aktyvumas kraujyje, pailgėjęs dalinis aktyvuotas tromboplastino laikas, autoantikūnų atsiradimas.
Sužalojimai ir apsinuodijimai	Nedažni	Netyčinis sužalojimas, sutrikęs gijimas.

Injekcijos vietos reakcijos

Dvylikos kontroliuojamų tyrimų metu 16% Trudexa gydytų pacientų buvo injekcijos vietos reakcijų (paraudimas ir (ar) niežėjimas, kraujosruva, skausmas ar tinimas) lyginant su 10% vartojusiųjų placebo ar aktyvią kontrolę. Dėl injekcijos vietos reakcijų paprastai vaisto vartojimo nutraukti nereikėjo.

Infekcijos

Dvylikos kontroliuojamų tyrimų metu buvo 1,49 infekcijos atvejo pacientui per metus Trudexa vartojusiems ir 1,42 atvejo pacientui per metus vartojusiems placebo ir aktyvią kontrolę pacientams. Dažniausiai pasireiškė viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, bronchitas ir šlapimo takų infekcijos. Dauguma pacientų pasveikę po infekcijos tęsė Trudexa vartojimą.

Sunkių infekcijų dažnis buvo 0,03 atvejo pacientui per metus Trudexa gydymui ir 0,03 atvejo pacientui per metus vartojusiems placebo ir aktyvią kontrolę pacientams.

Kontroliuojamų ir atvirų pratęsimo tyrimų, atliktų su Trudexa, metu buvo stebėtos sunkios infekcijos (įskaitant mirtinas infekcijas, kurios pasitaikė retai), tame tarpe buvo stebimi tuberkuliozės atvejai (įskaitant miliarinę ir ekstrapulmoninę lokalizaciją tuberkuliozėje) ir invazinės oportunistinės infekcijos (pvz., diseminuota histoplazmozė, pneumocystis carinii sukelta pneumonija, aspergiliozė ir listeriozė). Dauguma tuberkuliozės atvejų pasireiškė per pirmuosius aštuonerius mėnesius nuo gydymo pradžios, jie galimai atspindi latentinės ligos recidyvą.

Piktybiniai navikai ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu reumatoidiniu artritu, psoriazinio artritu, ankilozuojančiu spondilitu arba Krono liga sergantys pacientai dalyvavo dešimtyje bent 12 savaikių trukmės Trudexa tyrimų (I-IX ir CHARM), kurių kontroliuojamųjų dalių metu stebėtas nelimfominių piktybinių navikų arba nemelanominio odos vėžio dažnis buvo (95% patikimumo intervalas) 5,7 (3,3; 10,1) per 1000 paciento gyvenimo metų, 2887 Trudexa gydomų pacientų tarpe, lyginant su dažniu 4,1 (1,5; 10,9) per 1000 paciento gyvenimo metų 1570 kontrolinės grupės pacientų tarpe (vidutinė gydymo Trudexa trukmė buvo 5,7 mėnesio, o kontrolinės grupės pacientų - 5,5 mėnesio). Nemelanominio odos vėžio dažnis (95% patikimumo intervalas) buvo 7,6 (4,7; 12,4) per 1000 paciento gyvenimo metų Trudexa gydytų pacientų tarpe ir 2,0 (0,5; 8,2) per 1000 paciento gyvenimo metų kontrolinės grupės pacientų tarpe. Kitų odos vėžio formų, plokščiaklaidinės karcinomos atvejų dažnis (95% patikimumo intervalas) buvo 2,4 (1,0; 5,7) per 1000 paciento gyvenimo metų Trudexa gydytų pacientų tarpe ir 0 per 1000 paciento gyvenimo metų kontrolinės grupės pacientų tarpe. Limfomų dažnis (95% patikimumo intervalas) buvo 1,0 (0,2; 3,8) per 1000 paciento gyvenimo metų Trudexa gydytų pacientų tarpe ir 1,0 (0,1; 7,3) per 1000 paciento gyvenimo metų kontrolinės grupės pacientų tarpe.

Kartu apibendrinant dešimt kontroliuojamų (I-IX ir CHARM) tyrimų ir tebevykstančius atvirus tęstinius tyrimus, kurių vidutinė trukmė yra 2 metai, įskaitant 4843 pacientą ir daugiau kaip 13000 pacientų gydymo metų, stebėtas kitokių, nei limfoma, piktybinių navikų ir nemelanominio odos vėžio dažnis buvo apie 13,6 per 1000 paciento gyvenimo metų. Stebėtas nemelanominio odos vėžio dažnis yra apie 9,0 per 1000 paciento gyvenimo metų, o limfomų dažnis yra apie 1,2 per 1000 paciento gyvenimo metų.

Įdiegus vaistą į rinką nuo 2003 m. sausio mėn., daugiausiai reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams bendras stebėtų piktybinių procesų, kitokių, nei limfoma, ir nemelanominio odos vėžio, dažnis buvo atitinkamai apie 1,7 per 1000 paciento gyvenimo metų. Stebėtas nemelanominio odos vėžio ir limfomų dažnis buvo, atitinkamai, apie 0,2 ir 0,4 per 1000 paciento gyvenimo metų (žr. 4.4 skyrių).

Autoantikūnai

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

Kepenų fermentų koncentracijos padidėjimas

Reumatoidinio artrito klinikiniai tyrimai: kontroliuojamų reumatoidinio artrito klinikinių tyrimų (I-IV tyrimai) metu adalimumabą arba placebo gaunančių pacientų ALT koncentracijos padidėjimas buvo panašus. Pacientams, sirgusiems ankstyva reumatoidinio artrito forma (ligos trukmė ne trumpesnė, kaip 3 metai) (V tyrimas), ALT koncentracijos padidėjimas dažniau pasitaikė gydymo

keliais vaistais grupėje (Trudexa/metotreksatas), lyginant su gydymo vien tik tai metotreksatu ir vien tik tai Trudexa grupėmis.

Psoriazinio artrito klinikiniai tyrimai: ALT koncentracijos padidėjimas pasitaikė dažniau psoriazinio artritu sergančių pacientų grupėje (VI-VII tyrimai), lyginant ją su reumatoidinio artrito klinikinių tyrimų grupe.

Visų tyrimų (I-VII) metu pacientams, kurių ALT koncentracija buvo padidėjusi, nepasireiškė jokie simptomai, daugumoje atvejų koncentracijos padidėjimas išnyko toliau tęsiant gydymą.

Krono ligos klinikiniai tyrimai: kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu ALT koncentracija panašiai didėjo ir adalimumabą, ir placebo vartojantiems pacientams.

Vaisto poveikio stebėjimo arba IV fazės klinikinių tyrimų metu atsiradusios papildomos nepageidaujamos reakcijos

2 lentelėje pateiktos papildomos nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos vaisto poveikio stebėjimo ar IV fazės klinikinių tyrimų metu:

2 lentelė
Vaisto poveikio stebėjimo ir IV fazės klinikinių tyrimų metu
atsiradusios nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija
Kepenų ir tulžies sistemos sutrikimai	Pakartotinis B hepatito suaktyvėjimas
Nervų sistemos sutrikimai	Demielinizuojančios ligos (pvz., regos nervo neuritas)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Intersticinės plaučių ligos, įskaitant plaučių fibrozę
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Odos vaskulitas
Imuninės sistemos sutrikimai	Anafilaksija

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu nepastebėta dozė ribojančio toksiškumo. Tirtos didžiausios kartotinės intraveninės 10 mg/kg dozės.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: selektyvus imunosupresantas. ATC kodas: L04AA17

Veikimo mechanizmas

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

Adalimumabas taip pat moduliuoja biologinį atsaką, kurį sukelia ar reguliuoja TNF, pvz., adhezijos molekulių, atsakingų už leukocitų migraciją (ELAM-1, VCAM-1 ir ICAM-1, kai $IC_{50} = 1-2 \times 10^{-10}$ M), kiekio pokyčius.

Farmakodinaminis poveikis

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

CRB koncentracija greitai mažėjo ir Krono liga sergantiems pacientams.

Klinikiniai tyrimai

Reumatoidinis artritas

Visų reumatoidinio artrito klinikinių tyrimų metu Trudexa buvo tirtas daugiau kaip 3000 pacientų. Kai kurie iš jų buvo gydyti iki 60 mėnesių. Trudexa efektyvumas ir saugumas buvo vertinamas penkių randomizuotų, dvigubai aklų ir gerai kontroliuojamų tyrimų metu.

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

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

III tyrimo metu vertinta 619 pacientų (≥ 18 metų), kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunkus aktyvus reumatoidinis artritas ir 12,5-25 mg metotreksato (10 mg, jeigu jo netoleravo) dozės kas savaitę veikė nepakankamai efektyviai ir kuriems metotreksato dozė išliko pastovi (12,5-25 mg kas savaitę). Šiame tyrime dalyvavo 3 pacientų grupės. Pirmosios grupės pacientai gavo placebo injekcijas kas savaitę 52 savaites, antrosios – 20 mg Trudexa kas savaitę 52 savaites, o trečiosios – 40 mg Trudexa kas dvi savaites pakaitomis su placebo injekcijomis kitas savaites. Po to pacientai buvo įtraukti į atvirą išplėstinės fazės tyrimą, kai 40 mg Trudexa buvo skiriama iki 60 mėnesių kas antrą savaitę.

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

V tyrimo metu buvo tiriami 799 suaugę pacientai, kurie nebuvo gydomi metotreksatu, ir kurių ankstyvojo reumatoidinio artrito (vidutinė ligos trukmė – mažiau, negu 9 mėnesiai) forma buvo nuo vidutinio sunkumo iki sunkios. Šiame tyrime buvo įvertintas Trudexa 40 mg, skiriamo kas antrą savaitę/kartu su metotreksatu, Trudexa 40 mg, skiriamo kas antrą savaitę monoterapijai ir metotreksato monoterapijos veiksmingumas, sumažinant požymius ir simptomus bei sąnarių pakenkimo progresavimo greitį reumatoidinio artrito atveju per 104 savaites.

Pagrindinis I, II ir III tyrimų tikslas ir antrinis IV tyrimo tikslas buvo nustatyti pacientų dalį (procentais), kuriems pasiekiamas ACR 20 atsakas 24-ąją ar 26-ąją savaitę. Pagrindinis V tyrimo tikslas buvo nustatyti pacientų dalį (procentais), kuriems pasiekiamas ACR 50 atsakas 52-ąją savaitę.

III ir V tyrimai turėjo papildomus pagrindinius tikslus - 52-ąją savaitę įvertinti ligos progresavimo lėtėjimą (nustatytą remiantis rentgeniniais tyrimais). III tyrimo pagrindinis tikslas taip pat buvo nustatyti pakitusią gyvenimo kokybę.

ACR atsakas

Dalis Trudexa gydytų pacientų, kuriems stebėtas ACR 20, 50 ir 70 atsakas, buvo pastovi I, II ir III tyrimo metu. 40 mg dozės, vartotos kas antrą savaitę duomenys apibendrinti 3 lentelėje.

3 lentelė. ACR atsakas placebo kontroliuojamų tyrimų metu (pacientų procentas)

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

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

^b 40 mg Trudexa kas antrą savaitę.

^c MTX = metotreksatas.

^{**}p < 0,01 Trudexa lyginant su placebo.

I-IV tyrimuose visi atskiri ACR atsako kriterijai (skausmingų ir patinusių sąnarių skaičius, gydytojo ir paciento atliktas ligos aktyvumo bei skausmo vertinimas, neįgalumo indekso (HAQ) balai ir CRP (mg/dl) rodmuo) pagerėjo 24-ąją ar 26-ąją savaitę lyginant su placebo. III tyrimo metu šis pagerėjimas išliko 52 savaites. Be to, ACR atsako rodikliai išliko daugumai pacientų, stebimų atviraime išplėstinės fazės tyrime, iki 104 savaitių. 114 pacientų iš 207 vartojo 40 mg Trudexa kas antrą savaitę 60 mėnesių. Iš jų, 86, 72, ir 41 pacientui 60-ą mėnesį atitinkamai buvo gautas ACR 20/50/70 atsakas.

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

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

V tyrimo su ankstyvu reumatoidiniu artritu sergančiais pacientais, kurie anksčiau nebuvo gydyti metotreksatu, metu, po gydymo Trudexa ir metotreksatu, buvo greitesnis ir reikšmingai stipresnis ACR atsakas, negu po metotrekstato monoterapijos ir Trudexa monoterapijos 52-ąją savaitę, atsakas išliko iki 104-osios savaitės (žr. 4 lentelę).

4 lentelė. ACR atsakas V tyrimo metu (pacientų dalis procentais)

Atsakas	MTX n=257	Trudexa n=274	Trudexa/MT X n=268	p- reikšmė ^a	p- reikšmė ^b	p- reikšmė ^c
ACR 20						

52 savaitė	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	< 0,001	0,043
104 savaitė	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
52 savaitė	45,9%	41,2%	61,6%	< 0,001	< 0,001	0,317
104 savaitė	42,8%	36,9%	59,0%	<0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
52 savaitė	27,2%	25,9%	45,5%	< 0,001	< 0,001	0,656
104 savaitė	28,4%	28,1%	46,6%	< 0,001	< 0,001	0,864
a. p-reikšmė iš porinio metotreksato monoterapijos palyginimo su Trudexa/metotreksato kombinuotu gydymu, naudojant Mann-Whitney U testą. b. p-reikšmė iš porinio Trudexa monoterapijos palyginimo su Trudexa/metotreksato kombinuotu gydymu, naudojant Mann-Whitney U testą. c. p-reikšmė iš porinio Trudexa monoterapijos palyginimo su metotreksato monoterapija, naudojant Mann-Whitney U testą						

52 savaitę 42,9% pacientų, gavusių kombinuotą gydymą Trudexa/metotreksatu, pasiekė klinikinę remisiją (DAS28 < 2,6), lyginant su 20,6% pacientų, gavusių gydymą metotreksato monoterapija ir 23,4% pacientų, gavusių gydymą Trudexa monoterapija. Kombinuotas gydymas Trudexa/metotreksatu buvo kliniškai ir statistiškai pranašesnis už gydymą metotreksato ($p < 0,001$) ir Trudexa ($p < 0,001$) monoterapija, pasiekiant nedidelio aktyvumo ligos būklę su tais pacientais, kuriems buvo neseniai diagnozuota nuo vidutinio iki sunkaus reumatoidinio artrito forma. Šis atsakas dvejose monoterapijos grupėse buvo panašus ($p = 0,447$).

Rentgenologinis atsakas

III tyrimo metu, kur Trudexa gydyti pacientai vidutiniškai sirgo reumatoidiniu artritu maždaug 11 metų, rentgenologiškai buvo nustatyti struktūriniai sąnarių pažeidimai ir išreikšti kaip pokytis modifikuotame bendrame Sharp indekse ir jo komponentuose, erozijos indekse ir sąnarinio tarpo susiaurėjimo indekse. Trudexa/metotreksatu gydomiems pacientams šeštą ir dvyliktą mėnesiais buvo stebima žymiai mažesnis rentgenologinių požymių progresavimas, negu vienu metotreksatu gydomiems pacientams (žr. 5 lentelę). Duomenys, gauti iš atviro išplėstinės fazės tyrimo, parodo, kad struktūrinių pažeidimų progresavimo rodiklių sumažėjimas išlieka 60 mėnesių šiame pacientų pogrupyje. 113 pacientų iš 207, iš pradžių vartojusių 40 mg Trudexa kas antrą savaitę, po 5 metų buvo atlikti radiologiniai tyrimai. Iš jų, 66 pacientams nenustatyta struktūrinio pažeidimo progresavimo, apibūdinamo, kaip nulinis ar mažesnis BSI (Bendras Sharp Indeksas) pokytis.

5 lentelė. III tyrimo metu gauti rentgenologinių rodiklių pokyčiai per 12 mėnesių

	Placebo/ MTX ^a	TRUDEXA/MTX 40 mg kas antrą savaitę	Placebo/MTX- TRUDEXA/MTX (95% Pasikliautinis Intervalas ^b)	P-dydis
Bendras Sharp indeksas	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Erozijų indeksas	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
STS ^d indeksas	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^ametotreksatas

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

^cRemiantis analize

^dSąnarinio Tarpo Susiaurėjimas

V tyrime rentgenologiškai buvo įvertinti struktūriniai sąnarių pažeidimai ir išraiška pateikta, kaip pokytis modifikuotame bendrame Sharp indekse (žr. 6 lentelę).

6 lentelė. V tyrime rentgenologinio rodiklio pokyčio vidurkis vertinant 52-ąją savaitę

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

- p-reikšmė iš porinio metotreksato monoterapijos palyginimo su Trudexa/metotreksato kombinuotu gydymu, naudojant Mann-Whitney U testą.
- p-reikšmė iš porinio Trudexa monoterapijos palyginimo su Trudexa/metotreksato kombinuotu gydymu, naudojant Mann-Whitney U testą.
- p-reikšmė iš porinio Trudexa monoterapijos palyginimo su metotreksato monoterapija, naudojant Mann-Whitney U testą

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

Gyvenimo kokybė ir fizinė funkcija

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

III tyrimo metu fizinės funkcijos pagerėjimas išliko per 260 atviro gydymo savaičių (60 mėnesių). Gyvenimo kokybės pagerėjimas buvo vertinamas iki 156 savaitės (36 mėnesių) ir nustatyta, kad pagerėjimas išliko per tą laikotarpį.

V tyrime, HAQ neįgalumo indekso pagerėjimas bei SF 36 fizinis komponentas ryškiau pagerėjo ($p < 0,001$), taikant kombinuotą gydymą Trudexa/metotreksatu, lyginant su metotreksato

monoterapija ir Trudexa monoterapija ir pagerėjimą vertinant 52-ąją savaitę; toks pagerėjimas išliko iki 104-osios savaitės.

Psoriazinis artritas

Trudexa, po 40 mg kas antrą savaitę, dviejų placebo kontroliuojamų tyrimų metu (VI ir VII tyrimai) buvo tiriama su pacientais, kurie sirgo vidutinio aktyvumo – labai aktyvia psoriazinio artrito forma. VI tyrimo, trukusio 24 savaites, metu, buvo gydomi 313 suaugusių pacientų, kurių atsakas į gydymą nesteroidiniais priešuždegiminiais vaistais buvo nepakankamas, iš jų – apie 50% vartojo metotreksatą. VII tyrimo trukusio 12 savaitių, metu, buvo gydoma 100 pacientų, kuriems DMARD terapija buvo nepakankama.

Dėl per mažo ištirtų pacientų skaičiaus, nėra pakankamai Trudexa veiksmingumo įrodymų, gydant pacientus sergančius į ankilozuojantį spondilitą panašia psoriazine artropatija (žr. 7 lentelę).

7 lentelė. ACR atsakas placebo kontroliuojamuose psoriazinio artrito tyrimuose (pacientų dalis procentais)

Atsakas	VI tyrimas		VII tyrimas	
	Placebo N=162	Trudexa N=151	Placebo N=49	Trudexa N=51
ACR 20				
12 savaitė	14%	58%***	16%	39%*
24 savaitė	15%	57%***	N/T	N/T
ACR 50				
12 savaitė	4%	36%***	2%	25%***
24 savaitė	6%	39%***	N/T	N/T
ACR 70				
12 savaitė	1%	20%***	0%	14%*
24 savaitė	1%	23%***	N/T	N/T

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

* p < 0,05 visiems Trudexa ir placebo palyginimams

N/T netaikytina

VI tyrimo ACR atsakas buvo panašus, taikant ar netaikant kombinuotą gydymą su metotreksatu. Vertinant pagal HAQ ir sveikatos klausimyno trumpą formą (SF 36), pacientų, gydytų Trudexa, fizinės funkcijos pagerėjo, imant nuo pradžios iki 24 savaitės.

Ankilozuojantis spondilitas

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

Didesnio tyrimo (VIII), kuriame dalyvavo 315 pacientų, rezultatai rodo, kad Trudexa gydytiems pacientams statistiškai reikšmingai palengvėjo ankilozuojančio spondilito simptomai lyginant su placebo gavusia grupe. Reikšmingas atsakas pastebėtas 2 savaitę ir išliko 24 savaites (8 lentelė).

**8 lentelė – Efektyvus atsakas placebo kontroliuojamame AS tyrime –VIII tyrime
Simptomų palengvėjimas**

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

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

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

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

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

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

Krono liga

Trudexa saugumas ir veiksmingumas buvo vertinamas daugiau kaip 1400 pacientų, sergančių vidutinio sunkumo ar sunkia Krono liga (Krono ligos aktyvumo indeksas (*angl. Crohn's Disease Activity Index* (CDAI)) ≥ 220 ir ≤ 450) randomizuotuose, dvigubai akluose, placebo kontroliuojamuose tyrimuose. Buvo nustatyta, kad 478 įtraukti pacientai (32%) sirgo sunkia ligos forma (CDAI balas > 300 ir kartu vartojami kortikosteroidai ir (ar) imunosupresantai), jie atitiko preparato indikacijose apibrėžtą pacientų populiaciją (žr. 4.1 skyrių). Buvo leista kartu vartoti pastovias aminosalicilatų, kortikosteroidų ir (ar) imunitetą moduliuojančių preparatų dozes ir 79% pacientų ir toliau vartojo bent vieną iš šių vaistų.

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

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

CLASSIC I ir GAIN tyrimuose gautas remisijos pasiekimo ir gauto atsako dažnis pateiktas 9 lentelėje.

**9 lentelė: Pasiekta klinikinė remisija ir atsakas
(pacientų procentas)**

	CLASSIC I: Infliksimabo nevartoję pacientai			GAIN: Infliksimabą vartoję pacientai	
	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-ąją savaitę					
Klinikinė remisija	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klinikinis atsakas (PA-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

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

* $p < 0,001$

** $p < 0,01$

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

CHARM tyrimo 4-ąją savaitę 58% (499/854) pacientų buvo gautas atsakas ir jų duomenys vertinti pirminės analizės metu. Iš tų, kuriems buvo gautas atsakas 4-ąją savaitę, 48% buvo anksčiau gydyti TNF antagonistais. Remisijos palaikymo ir atsako dažnis pateikti 10 lentelėje. Klinikinės remisijos rezultatai buvo sąlyginai pastovūs, nepriklausomai nuo ankstesnio TNF antagonistų vartojimo.

**10 lentelė: Klinikinės remisijos ir atsako palaikymas
(pacientų procentas)**

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

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

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

^a Vartoję kortikosteroidus tyrimo pradžioje

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

Gyvenimo kokybė

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

Imunogeniškumas

Prieš adalimumabą veikiančių antikūnų susidarymas yra susijęs su klirenso padidėjimu ir adalimumabo efektyvumo sumažėjimu. Akivaizdžios koreliacijos tarp antiadalimumabo antikūnų buvimo ir nepageidaujamo poveikio pasireiškimo nėra.

I, II ir III tyrimų pacientai per 6-12 mėnesių kartotinai buvo tiriami dėl antikūnų prieš adalimumabą. Pagrindiniuose tyrimuose antiadalimumabo antikūnų buvo nustatyta 58 iš 1053 (5,5%) adalimumabu gydytų pacientų, lyginant su 2 iš 370 (0,5%) vartojusiųjų placebo. Šių antikūnų nustatyta 12,4% kartu metotreksato nevartojusių pacientų lyginant su 0,6% vartojusiems adalimumabą kartu su metotreksatu.

Pacientams, sergantiems psoriaziniu artritu, adalimumabo antikūnai buvo rasti 38 iš 376 subjektų (10%), kurie buvo gydyti adalimumabu. Pacientų, kuriems kartu nebuvo skiriama metotreksato, tarpe, dažnumas buvo 13,5 % (24 iš 178 subjektų), lyginant su 7 % (14 iš 198 subjektų), kai adalimumabas buvo vartojamas papildomai, gydant metotreksatu.

Pacientus, sergančius ankilozuojančiu spondilitu, gydant adalimumabu, antikūnai buvo rasti 17 iš 204 subjektų (8,3%). Pacientų, kuriems kartu nebuvo skiriama metotreksato, tarpe, dažnumas buvo 16 iš 185 (8,6 %), lyginant su 1 iš 19 (5,37%), kai adalimumabas buvo vartojamas papildomai, gydant metotreksatu.

Krono liga sergančių pacientų tarpe adalimumabo antikūnų nustatyta 7 iš 269 adalimumabą vartojusių asmenų (2,6%).

Kadangi imunogeniškumo analizė paremta specifiskumu produktui, todėl negalima lyginti antikūnų, nukreiptų prieš kitus produktus, kiekių.

5.2 Farmakokinetinės savybės

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

Kai reumatoidiniu artritu (RA) sergantiems pacientams 40 mg Trudexa buvo švirkščiamą į poodį kas antrą savaitę, vidutinė pastovi koncentracija buvo atitinkamai maždaug 5 µg/ml (kai kartu nevartota metotreksato) ir 8-9 µg/ml (kai kartu vartota metotreksato). Adalimumabo koncentracija serume (kai buvo pastovi koncentracija) didėjo apytikriai proporcingai dozei po 20 mg, 40 mg ir 80 mg dozių, vartojamų kas antrą savaitę ir kas savaitę į poodį.

Krono liga sergantiems pacientams pradiniu periodu, po įsotinamosios 80 mg Trudexa dozės 0-inę savaitę ir 40 mg Trudexa dozės 2-ąją savaitę, mažiausia adalimumabo koncentracija serume būna maždaug 5,5 µg/ml. Pradiniu periodu, po įsotinamosios 160 mg Trudexa dozės 0-inę savaitę ir 80 mg Trudexa dozės 2-ąją savaitę, mažiausia adalimumabo koncentracija serume būna maždaug 12 µg/ml.

Krono liga sergantiems pacientams, kurie vartojo palaikomąją 40 mg Trudexa dozę kas antrą savaitę, vidutinė pusiausvyrinė mažiausia koncentracija buvo maždaug 7 µg/ml.

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis
Citrinos rūgšties monohidratas
Natrio citratas
Natrio divandenilio fosfato dihidratas
Dinatrio fosfato dihidratas
Natrio chloridas
Polisorbatas 80
Natrio hidroksidas
Injekcinis vanduo.

6.2 Nesuderinamumas

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

6.3 Tinkamumo laikas

18 mėnesių.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C –8 °C). Švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje. Negalima užšaldyti.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

Trudexa 40 mg injekcinis tirpalas yra vienkartiname užpildytame švirkšte (I tipo stiklo) su apsaugota adata, skirtame naudotis lignoninėms ir slaugos specialistams.

Pakuotėje yra:

1 užpildytas švirkštas su apsaugota adata (0,8 ml sterilaus tirpalo) lizdinėje plokštelėje, ir 1 alkoholiu suvilgytas šluostukas.

6.6 Specialūs reikalavimai likučiams naikinti

Vaistinio preparato likučius ir atliekas naikinti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJAS

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Jungtinė Karalystė

8. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO NUMERIS

EU/1/03/257/006

9. PIRMOJO REGISTRAVIMO ARBA PERREGISTRAVIMO DATA

2003 rugsėjo 1d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM/mm}

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Trudexa 40 mg injekcinis tirpalas užpildytoje švirkštimo priemonėje

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje 0,8 ml vienkartinės dozės užpildytoje švirkštimo priemonėje yra 40 mg adalimumabo.

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

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. VAISTO FORMA

Injekcinis tirpalas užpildytoje švirkštimo priemonėje.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Reumatoidinis artritas

Trudexa, vartojant kartu su metotreksatu, skiriamas:

- suaugusiųjų vidutinio sunkumo ar sunkiam aktyviam reumatoidiniam artritui gydyti, kai ligą modifikuojančių vaistų nuo reumato, įskaitant ir metotreksatą, poveikis nepakankamas.
- anksčiau metotreksatu negydytų suaugusiųjų sunkiam, aktyviam ir progresuojančiam reumatoidiniam artritui gydyti.

Trudexa gali būti skiriamas monoterapijai tada, kai metotreksatas netoleruojamas arba kai toliau gydyti metotreksatu netinkama.

Trudexa sumažina sąnarių pažeidimo progresavimo rodiklį, nustatomą rentgenologiškai, ir pagerino fizinę funkciją, kai Trudexa buvo skiriamas derinyje su metotreksatu.

Psoriazinis artritas

Trudexa vartojamas suaugusiųjų aktyvaus ir progresuojančio psoriazinio artrito gydymui tada, kai atsakas į prieš tai taikytą ligą modifikuojantį antireumatinį gydymą yra nepakankamas.

Ankilozuojantis spondilitas

Trudexa vartojamas suaugusiųjų sunkaus aktyvaus ankilozuojančio spondilito gydymui tada, kai atsakas į įprastinį gydymą yra nepakankamas.

Krono liga

Trudexa vartojamas sunkios, aktyvios Krono ligos gydymui tada, kai negauta atsako į pilną ir adekvatų gydymo kortikosteroidais ir (ar) imunosupresantais kursą, ar, kai pacientas netoleravo tokio gydymo ar buvo kontraindikacijų tokiam gydymui.

Pradinio gydymo metu Trudexa reikia skirti kartu su kortikosteroidais. Gydymą vien tik Trudexa galima skirti tada, kai netoleruojami kortikosteroidai ar, kai gydymo kortikosteroidais tęsti negalima (žr. 4.2 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Trudexa gali pradėti ir stebėti tik gydytojas, turintis patirties diagnozuojant ir gydant reumatoidinį artritą, psoriazinį artritą, ankilozuojantį spondilitą ar Krono ligą. Trudexa gydomiems pacientams turi būti išduota speciali išpėjamoji kortelė.

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

Gydymo Trudexa metu kartu turi būti skiriami preparatai (pvz., kortikosteroidai ir/ar imunosupresantai) optimaliomis dozėmis.

Suaugusieji

Reumatoidinis artritas

Reumatoidiniu artritu sergantiems suaugusiesiems rekomenduojama 40 mg adalimumabo dozė. Ši dozė švirkščiama į poodį kas antrą savaitę. Gydantis Trudexa, toliau vartoti metotreksatą.

Gydantis Trudexa, galima toliau vartoti gliukokortikoidus, salicilatus, nesteroidinius vaistus nuo uždegimo ar analgetikus. Apie derinimą su kitais, išskyrus metotreksatą, ligą modifikuojančiais antireumatiniais vaistais žr. 4.4 ir 5.1 skyrius.

Jei pacientams, vaisto vartojantiems monoterapijai, sumažėja gydymo efektyvumas, gali būti naudinga vaistą vartoti dažniau – po 40 mg adalimumabo švirkšti kas savaitę.

Psoriazinis artritas ir ankilozuojantis spondilitas

Rekomenduojama Trudexa dozė pacientams, sergantiems psoriaziniu artritu ir ankilozuojančiu spondilitu, yra 40 mg adalimumabo, skiriamo kaip viena dozė, kas antrą savaitę injekuojant į poodį.

Pagal turimus duomenis, gydant visus aukščiau išvardytus sutrikimus, klinikinis atsakas paprastai gaunamas per 12 gydymo savaitių. Jei per šį laikotarpį atsakas negaunamas, reikia iš naujo atidžiai spręsti dėl gydymo tęsimo.

Krono liga

Rekomenduojama pradinė Trudexa dozė sunkia Krono liga sergantiems suaugusiesiems yra 80 mg 0-inę savaitę, po to - 40 mg 2-ąją savaitę. Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, galima vartoti 160 mg 0-inę savaitę (galima skirti keturias injekcijas per vieną parą arba po dvi injekcijas dvi paras iš eilės), 80 mg 2-ąją savaitę, bet reikia nepamiršti, kad nepageidaujamų reiškinių rizika yra didesnė pradinio gydymo metu.

Po pradinio gydymo rekomenduojama dozė yra 40 mg kas antrą savaitę į poodį. Bet, jeigu pacientui nustojus vartoti Trudexa ligos simptomai pasikartoja, galima vėl pradėti vartoti Trudexa. Yra nedaug duomenų apie tuos atvejus, kai preparato vėl pradeda vartoti praėjus daugiau kaip 8 savaitėms po paskutiniosios dozės.

Palaikomojo gydymo metu, kortikosteroidų dozė gali būti laipsniškai mažinama atsižvelgiant į klinikinės praktikos rekomendacijas.

Pacientų, kurių atsakas į gydymą blogėja, būklė gali pagerėti pradėjus 40 mg Trudexa vartoti kiekvieną savaitę.

Kai kurių pacientų, kuriems nebuvo gautas atsakas iki 4-os savaitės, būklė gali pagerėti palaikomąjį gydymą tęsiant iki 12 savaičių. Jei per šį laikotarpį atsakas nebuvo gautas, reikia spręsti, ar tikslinga tęsti gydymą.

Senyvi pacientai

Dozės koreguoti nereikia.

Vaikai ir paaugliai

Vartojimo patirties vaikams nėra.

Inkstų ir/ar kepenų funkcijos nepakankamumas

Trudexa poveikis šiems pacientams netirtas, todėl dozavimo rekomendacijų nėra.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.

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

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

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Infekcijos

Pacientus prieš gydymą, gydant ir po gydymo Trudexa būtina atidžiai stebėti dėl infekcijų, įskaitant ir tuberkuliozės. Kadangi adalimumabo eliminacija gali trukti iki penkių mėnesių, todėl visą šį laikotarpį reikėtų tęsti stebėjimą.

Trudexa negalima pradėti gydyti pacientų, kuriems yra aktyvi nekontroliuojama infekcija, įskaitant ir lėtinę ar lokalizuotą infekciją.

Pacientus, kuriems gydantis Trudexa prasideda nauja infekcija, reikia atidžiai stebėti. Pacientui, kuriam prasideda nauja sunki infekcija ir kol ji nekontroliuojama, Trudexa vartojimą nutraukti. Gydytojai turėtų būti atsargūs, nusprendę skirti Trudexa pacientams, kuriems praeityje buvo pasikartojanti infekcija arba būklė, didinanti polinkį į infekcijas, įskaitant ir tuos, kurie tuo pat metu vartojo imunosupresinius vaistus.

Vartojantiems Trudexa pasitaikė sunkių infekcijų, sepsis, tuberkuliozės ir kitų oportunistinių infekcijų, įskaitant ir mirtinas.

Sunkios infekcijos

Klinikinių tyrimų metu pastebėta didesnė sunkių infekcijų rizika Trudexa gydomiems pacientams, o po vaisto patekimo į rinką gauti pranešimai patvirtina šiuos duomenis. Ypač didelės reikšmės turėjo tokios infekcinės ligos, kaip pneumonija, pielonefritas, sepsinis artritas ir septicemija.

Tuberkuliozė

Būta pranešimų apie tuberkuliozės atvejus pacientų, gydomų Trudexa, tarpe. Reikia pastebėti, kad daugumoje šių atvejų tuberkuliozė buvo ekstrapulmoninė, t.y. diseminuota.

Visus pacientus, kuriems numatoma skirti Trudexa, reikia iširti dėl aktyvios ar neaktyvios (latentinės) tuberkuliozinės infekcijos. Šiam tyrimui svarbi išsami anamnezė, ypač atkreipiant dėmesį į anksčiau buvusią tuberkuliozę ar galimą ankstesnį kontaktą su aktyvia tuberkulioze sergančiu asmeniu bei ankstesnį ir(ar) dabartinį imunosupresinį gydymą. Visiems pacientams (galima atsižvelgti į vietines rekomendacijas) būtina atlikti atitinkamus tyrimus, pvz., tuberkulino mėginį ir rentgeninį krūtinės ląstos tyrimą. Apie šiuos tyrimus rekomenduojama pažymėti išpėjamojoje paciento kortelėje. Gydytojus reikia išpėti apie galimą klaidingai neigiamą turberkulino odos mėginio rezultatą, ypač pacientams, kurie sunkiai serga arba kuriems yra imunodeficitas.

Jeigu diagnozuojama aktyvi tuberkuliozė, negalima pradėti gydyti Trudexa (žr.4.3 skyrių). Jeigu diagnozuojama latentinė tuberkuliozė, prieš pradėdant gydyti Trudexa, būtina tinkama prieš tuberkuliozinę profilaktika pagal vietines rekomendacijas. Tuomet būtina labai kruopščiai apsvarstyti gydymo Trudexa naudą ir riziką.

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

Kitos oportunistinės infekcijos

Buvo pranešimų apie rimtų ir sunkių oportunistinių infekcijų atvejus, kurie buvo siejami su gydymu Trudexa, pavyzdžiui, pneumocystis carinii sukeltos pneumonijos, diseminuotos histoplazmozės, listeriozės ir aspergiliozės atvejus.

Jei pacientui, kuris gydomas Trudexa, pasireiškia ilgai trunkantys/netipiški infekcijos simptomai/požymiai arba bendras būklės pablogėjimas, reikia pagalvoti apie oportunistinės infekcijos išplitimą.

B hepatito pakartotinis suaktyvėjimas

Skiriant TNF antagonistą Trudexa pacientams, lėtiniais viruso nešiotojams, pasitaikė B hepatito pakartotinio suaktyvėjimo atvejų. Kai kurie atvejai baigėsi mirtimi. Pacientus, kuriems yra HBV infekcijos rizika, prieš pradėdant gydyti Trudexa reikia iširti, iš anksto ieškant HBV infekcijos įrodymų. HBV nešiotojus, kuriuos reikia gydyti Trudexa, gydymo metu ir keletą mėnesių po gydymo nutraukimo reikia nuolat atidžiai stebėti, ar nėra aktyvios HBV infekcijos požymių ir simptomų. Neturima tinkamų duomenų apie pacientų, HBV nešiotojų, gydymą TNF antagonistais, derinant su priešvirusiniais vaistais, siekiant išvengti pakartotinio HBV suaktyvėjimo. Suaktyvėjus HBV, gydymą Trudexa reikia nutraukti ir pradėti veiksmingą priešvirusinį gydymą bei atitinkamą palaikomąjį gydymą.

Neurologiniai reiškiniai

TNF antagonistai, įskaitant ir Trudexa, retkarčiais siejami su demielinizuojančių ligų klinikinių požymių atsiradimu arba paūmėjimu ir(ar) šioms ligoms būdingų požymių, nustatomų radiografiniais tyrimais, atsiradimu. Gydytojas turėtų gerai pasvarstyti, ar skirti Trudexa pacientams, kuriems yra ar neseniai atsirado demielinizuojančių centrinių nervų sistemos sutrikimų.

Alerginės reakcijos

Klinikinių tyrimų metu nepastebėta sunkių alerginių reakcijų nuo į poodį švirkšto Trudexa, taip pat nedažnai pasitaikė nesunkių alerginių reakcijų, susijusių su šio vaisto vartojimu. Tyrimo, įdiegus vaistą į rinką, metu sunkios alerginės reakcijos, įskaitant anafilaksiją, susijusios su Trudexa vartojimu, pastebėtos labai retai. Pasireiškus anafilaksinei ar kitokiai sunkiai alerginei reakcijai, Trudexa vartojimą nedelsiant nutraukti ir pradėti atitinkamai gydyti.

Švirkšto adatos dangtelio sudėtyje yra natūralios gumos (latekso). Ji gali sukelti sunkių alerginių reakcijų pacientams, kurie yra jautrūs lateksui.

Imunosupresija

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

Piktybiniai navikai ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Klinikinių TNF antagonistų tyrimų kontroliuojamos fazės metu daugiau limfomos atvejų nustatyta TNF antagonisto gavusiems pacientams, lyginant su kontrolinės grupės pacientais. Tačiau jų buvo retai, ir placebo grupės pacientai buvo stebėti trumpiau, negu TNF antagonistu gydomi pacientai. Be to, reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams, kuriems yra įsisenėjusi, labai aktyvi uždegiminė liga, yra padidėjusi limfomos rizika, kuri apsunkina rizikos įvertinimą. Dabartinėmis žiniomis, TNF antagonistu gydomiems pacientams negalima atmesti galimos limfomų ir kitų piktybinių procesų rizikos.

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

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

Hematologinės reakcijos

Buvo gauta duomenų apie retus pancitopenijos atvejus, įskaitant ir aplastinę anemiją, su TNF blokuojančiomis medžiagomis. Su Trudexa nedažnai buvo stebima nepageidaujamų reiškinių hematologinėje sistemoje, įskaitant ir mediciniškai reikšmingą citopeniją (pvz., trombocitopeniją, leukopeniją). Visiems pacientams, vartojantiems Trudexa, reiktų patarti, kad jie skubiai kreiptųsi į medikus tuo atveju, jei jiems atsirastų įtariamų kraujo diskrazijų požymių ar simptomų (pvz., užsitęsęs karščiavimas, mėlynių atsiradimas, kraujavimas, blyškumas). Gydymą Trudexa reiktų nutraukti pacientams, kuriems patvirtinta pastebima hematologinė patologija.

Vakcinacija

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

Stazinis širdies nepakankamumas

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

Autoimuniniai procesai

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

TNF antagonistų vartojimas kartu su anakinra

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

Chirurgija

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

Plonosios žarnos obstrukcija

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

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

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

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėra klinikinių duomenų apie Trudexa vartojimą nėštumo metu.

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

Nėštumo laikotarpiu vartojamas adalimumabas dėl TNF- α slopinimo gali sutrikdyti normalų naujagimių imuninį atsaką. Adalimumabo nerekomenduojama skirti nėščiosioms. Vartojančioms Trudexa ir mažiausiai 5 mėnesius po paskutiniosios šio vaisto dozės vaisingo amžiaus moterims griežtai rekomenduojama vengti nėštumo ir vartoti adekvačią kontracepciją.

Vartojimas žindymo laikotarpiu

Nežinoma, ar adalimumabo išsiskiria į moters pieną ir ar išgertas absorbuojamas.

Kadangi žmogaus imunoglobulinų patenka į pieną, todėl moterims negalima žindyti mažiausiai 5 mėnesius po paskutiniosios Trudexa dozės.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus netirtas.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Klinikiniai tyrimai

Iki 60 mėnesių trukmės kontroliuojamų tyrimų ir atvirų pratęsimo tyrimų metu Trudexa buvo tirtas 5293 pacientams. Į šiuos tyrimus buvo įtraukti pacientai, sergantys reumatoidiniu artritu, su trumpalaike ar užsitęsusia ligos eiga, o taip pat pacientai, sergantys psoriazinio artritu, ankilozuojančiu spondilitu bei Krono liga. 1 lentelėje pateikti duomenys pagrįsti kontroliuojamais (I-IX, CLASSIC I, GAIN ir CHARM) tyrimais (jie aprašyti 5.1 skyriuje), į kuriuos buvo įtraukti 3271 pacientai, gavę Trudexa ir 1809 pacientai, gydyti placebo ar aktyviu komparatoriumi kontroliuojamojo periodo metu.

Dvigubai aklos, kontroliuojamos I-IX, CLASSIC I, GAIN ir CHARM, tyrimų dalies metu dėl nepageidaujamų reiškinių gydymą nutraukė 5,7% Trudexa vartojusių pacientų ir 5,3% pacientų, vartojusių kontrolinį vaistą.

I-IX, CLASSIC I, GAIN and CHARM, tyrimų nepageidaujami reiškiniai, kurių priežastinis ryšys su adalimumabo vartojimu yra bent galimas, išvardyti pagal organų sistemas ir dažnį (labai dažni $\geq 1/10$, dažni $\geq 1/100 < 1/10$; nedažni $\geq 1/1000$ iki $\leq 1/100$ ir reti $< 1/1000$) žemiau pateikiamoje 1 lentelėje. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujami reiškiniai pateikiami mažėjančio pasireiškimo sunkumo tvarka.

1 lentelė
Nepageidaujami reiškiniai, nustatyti klinikinių tyrimų metu

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos	Dažni	Apatinių kvėpavimo takų infekcijos (įskaitant pneumoniją, bronchitą), virusinės infekcijos (įskaitant gripą, pūslelinę), kandidozė, bakterinės infekcijos (įskaitant šlapimo takų infekcijas), viršutinių kvėpavimo takų infekcija
	Nedažni	Sepsis, oportunistinės infekcijos (įskaitant tuberkuliozę, histoplazmozę), abscesas, sąnarių infekcija, žaizdos infekcija, odos infekcija (įskaitant celiulitą ir impetigą), paviršinės grybelinės infekcijos (įskaitant odos, nagų ir pėdų infekcijas)
	Reti	Nekrotizuojantis fasciitas, virusinis meningitas, divertikulitas
Gerybinės ir piktybinės neoplazijos (įskaitant cistas ir polipus)	Nedažni	Odos papiloma.
	Reti	Limfoma, solidiniai organų navikai (įskaitant krūtis, kiaušidžių, sėklidžių navikus), plokščiakūstelinis odos vėžys
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Dažni	Limfopenija
	Nedažni	Neutropenija (įskaitant agranulocitozę), leukopenija, trombocitopenija, anemija, limfadenopatija, leukocitozė.

	Reti	Pancitopenija, idiopatinė trombocitopeninė purpura
Imuninės sistemos sutrikimai	Nedažni	Sisteminė raudonoji vilkligė, angioedema, padidėjęs jautrumas vaistui, sezoninė alergija.
	Reti	Seruminė liga.
Endokrininiai sutrikimai	Reti	Skydliaukės sutrikimai (įskaitant gūžį)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Nedažni	Hipokalemija, padidėjęs lipidų kiekis, apetito sutrikimai (įskaitant anoreksiją), hiperurikemija.
	Reti	Hiperkalcemija.
Psichikos sutrikimai	Nedažni	Nuotaikos sutrikimai, nerimas (įskaitant nervingumą ir ažitaciją).
Nervų sistemos sutrikimai	Dažni	Galvos svaigimas (įskaitant vertigo), galvos skausmas, neurologiniai jutimo sutrikimai (įskaitant parestezijas).
	Nedažni	Sinkopė, migrena, tremoras, miego sutrikimai.
	Reti	Išsėtinė sklerozė.
Akies sutrikimai	Dažni	Akies infekcija, dirginimas arba uždegimas.
	Nedažni	Regos sutrikimas, akies jutimų sutrikimai.
	Reti	Panoftalmitas, rainelės uždegimas, glaukoma.
Ausies ir labirinto sutrikimai	Nedažni	Spengimas ausyse, ausies diskomfortas (įskaitant skausmą ir tinimą).
	Reti	Klausos praradimas.
Širdies sutrikimai	Nedažni	Aritmijos, tachikardija, širdies plakimai.
	Reti	Širdies sustojimas, vainikinių arterijų nepakankamumas, krūtinės angina, skystis perikarde.
Kraujagyslių sutrikimas	Nedažni	Hipertenzija, karščio pylimai, hematoma.
	Reti	Kraujagyslių užsikimšimas, aortos stenozė, tromboflebitas, aortos aneurizma.
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažni	Kosulys, nosiaryklės skausmas.
	Nedažni	Astma, dusulys, disfonija, nosies užgulimas.
	Reti	Plaučių edema, gerklų edema, skystis pleuroje, pleuritas.
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažni	Viduriavimas, pilvo skausmas, stomatitas ir

	Nedažni	burnos opos, pykinimas. Kraujavimas iš tiesiosios žarnos, gastritas, vėmimas, sutrikęs virškinimas, pilvo pūtimas, vidurių užkietėjimas.
	Reti	Žarnų stenozė, kolitas, enteritas, ezofagitas.
<u>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</u>	Dažni	Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas.
	Reti	Kepenų nekrozė, hepatitas.
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažni	Bėrimas, dermatitas ir egzema, niežulys, plaukų slinkimas.
	Nedažni	Dilgėlinė, psoriazė, ekchimozė ir padažnėjęs mėlynių atsiradimas, purpura.
	Reti	Daugiaformė eritema, poodinio audinio uždegimas.
Raumenų, kaulų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažni	Kaulų ir raumenų skausmas.
	Reti	Rabdomiolizė.
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Nedažni	Hematurija, inkstų sutrikimas, šlapimo pūslės ir šlapimtakių simptomai.
	Reti	Proteinurija, inkstų skausmas.
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Nedažni	Menstruacinio ciklo ir kraujavimo iš gimdos sutrikimai.
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažni	Reakcija injekcijos vietoje (įskaitant skausmą, patinimą, paraudimą ar niežėjimą).
	Dažni	Karščiavimas, nuovargis (įskaitant asteniją ir negalavimą).
	Nedažni	Krūtinės skausmas, edema, į gripą panašus sindromas.
Tyrimai	Nedažni	Padidėjęs kreatinkinazės aktyvumas kraujyje, pailgėjęs dalinis aktyvuotas tromboplastino laikas, autoantikūnų atsiradimas.
Sužalojimai ir apsinuodijimai	Nedažni	Netyčinis sužalojimas, sutrikęs gijimas.

Injekcijos vietos reakcijos

Dvylikos kontroliuojamų tyrimų metu 16% Trudexa gydytų pacientų buvo injekcijos vietos reakcijų (paraudimas ir (ar) niežėjimas, kraujosruva, skausmas ar tinimas) lyginant su 10% vartojusiųjų placebo ar aktyvią kontrolę. Dėl injekcijos vietos reakcijų paprastai vaisto vartojimo nutraukti nereikėjo.

Infekcijos

Dvylikos kontroliuojamų tyrimų metu buvo 1,49 infekcijos atvejo pacientui per metus Trudexa vartojusiems ir 1,42 atvejo pacientui per metus vartojusiems placebo ir aktyvią kontrolę pacientams. Dažniausiai pasireiškė viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, bronchitas ir šlapimo takų infekcijos. Dauguma pacientų pasveikė po infekcijos tęsė Trudexa vartojimą.

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

Kontroliuojamų ir atvirų pratęsimo tyrimų, atliktų su Trudexa, metu buvo stebėtos sunkios infekcijos (įskaitant mirtinas infekcijas, kurios pasitaikė retai), tame tarpe buvo stebimi tuberkuliozės atvejai (įskaitant miliarinę ir ekstrapulmoninės lokalizacijos tuberkuliozę) ir invazinės oportunistinės infekcijos (pvz., diseminuota histoplazmozė, pneumocystis carinii sukelta pneumonija, aspergiliozė ir listeriozė). Dauguma tuberkuliozės atvejų pasireiškė per pirmuosius aštuonerius mėnesius nuo gydymo pradžios, jie galimai atspindi latentinės ligos recidyvą.

Piktybiniai navikai ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu reumatoidiniu artritu, psoriazinio artritu, ankilozuojančiu spondilitu arba Krono liga sergantys pacientai dalyvavo dešimtyje bent 12 savaičių trukmės Trudexa tyrimų (I-IX ir CHARM), kurių kontroliuojamųjų dalių metu stebėtas nelimfominių piktybinių navikų arba nemelanominio odos vėžio dažnis buvo (95% patikimumo intervalas) 5,7 (3,3; 10,1) per 1000 paciento gyvenimo metų, 2887 Trudexa gydomų pacientų tarpe, lyginant su dažniu 4,1 (1,5; 10,9) per 1000 paciento gyvenimo metų 1570 kontrolinės grupės pacientų tarpe (vidutinė gydymo Trudexa trukmė buvo 5,7 mėnesio, o kontrolinės grupės pacientų - 5,5 mėnesio). Nemelanominio odos vėžio dažnis (95% patikimumo intervalas) buvo 7,6 (4,7; 12,4) per 1000 paciento gyvenimo metų Trudexa gydytų pacientų tarpe ir 2,0 (0,5; 8,2) per 1000 paciento gyvenimo metų kontrolinės grupės pacientų tarpe. Kitų odos vėžio formų, plokščialąstelinės karcinomos atvejų dažnis (95% patikimumo intervalas) buvo 2,4 (1,0; 5,7) per 1000 paciento gyvenimo metų Trudexa gydytų pacientų tarpe ir 0 per 1000 paciento gyvenimo metų kontrolinės grupės pacientų tarpe. Limfomų dažnis (95% patikimumo intervalas) buvo 1,0 (0,2; 3,8) per 1000 paciento gyvenimo metų Trudexa gydytų pacientų tarpe ir 1,0 (0,1; 7,3) per 1000 paciento gyvenimo metų kontrolinės grupės pacientų tarpe.

Kartu apibendrinant dešimt kontroliuojamų (I-IX ir CHARM) tyrimų ir tebevykstančius atvirus tęstinius tyrimus, kurių vidutinė trukmė yra 2 metai, įskaitant 4843 pacientą ir daugiau kaip 13000 pacientų gydymo metų, stebėtas kitokių, nei limfoma, piktybinių navikų ir nemelanominio odos vėžio dažnis buvo apie 13,6 per 1000 paciento gyvenimo metų. Stebėtas nemelanominio odos vėžio dažnis yra apie 9,0 per 1000 paciento gyvenimo metų, o limfomų dažnis yra apie 1,2 per 1000 paciento gyvenimo metų.

Įdiegus vaistą į rinką nuo 2003 m. sausio mėn., daugiausiai reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams bendras stebėtų piktybinių procesų, kitokių, nei limfoma, ir nemelanominio odos vėžio, dažnis buvo atitinkamai apie 1,7 per 1000 paciento gyvenimo metų. Stebėtas nemelanominio odos vėžio ir limfomų dažnis buvo, atitinkamai, apie 0,2 ir 0,4 per 1000 paciento gyvenimo metų (žr. 4.4 skyrių).

Autoantikūnai

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

Kepenų fermentų koncentracijos padidėjimas

Reumatoidinio artrito klinikiniai tyrimai: kontroliuojamų reumatoidinio artrito klinikinių tyrimų (I-IV tyrimai) metu adalimumabą arba placebo gaunančių pacientų ALT koncentracijos padidėjimas buvo panašus. Pacientams, sirgusiems ankstyva reumatoidinio artrito forma (ligos trukmė ne trumpesnė, kaip 3 metai) (V tyrimas), ALT koncentracijos padidėjimas dažniau pasitaikė gydymo keliais vaistais grupėje (Trudexa/metotreksatas), lyginant su gydymo vien tik metotreksatu ir vien tik Trudexa grupėmis.

Psoriazinio artrito klinikiniai tyrimai: ALT koncentracijos padidėjimas pasitaikė dažniau psoriazinio artritu sergančių pacientų grupėje (VI-VII tyrimai), lyginant ją su reumatoidinio artrito klinikinių tyrimų grupe.

Visų tyrimų (I-VII) metu pacientams, kurių ALT koncentracija buvo padidėjusi, nepasireiškė jokie simptomai, daugumoje atvejų koncentracijos padidėjimas išnyko toliau tęsiant gydymą.

Krono ligos klinikiniai tyrimai: kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu ALT koncentracija panašiai didėjo ir adalimumabą, ir placebo vartojantiems pacientams.

Vaisto poveikio stebėjimo arba IV fazės klinikinių tyrimų metu atsiradusios papildomos nepageidaujamos reakcijos

2 lentelėje pateiktos papildomos nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos vaisto poveikio stebėjimo ar IV fazės klinikinių tyrimų metu:

2 lentelė
Vaisto poveikio stebėjimo ir IV fazės klinikinių tyrimų metu
atsiradusios nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija
Kepenų ir tulžies sistemos sutrikimai	Pakartotinis B hepatito suaktyvėjimas
Nervų sistemos sutrikimai	Demielinizuojančios ligos (pvz., regos nervo neuritas)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Intersticinės plaučių ligos, įskaitant plaučių fibrozę
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Odos vaskulitas
Imuninės sistemos sutrikimai	Anafilaksija

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu nepastebėta dozė ribojančio toksiškumo. Tirtos didžiausios kartotinės intraveninės 10 mg/kg dozės.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: selektyvus imunosupresantas. ATC kodas: L04AA17

Veikimo mechanizmas

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

Adalimumabas taip pat moduliuoja biologinį atsaką, kurį sukelia ar reguliuoja TNF, pvz., adhezijos molekulių, atsakingų už leukocitų migraciją (ELAM-1, VCAM-1 ir ICAM-1, kai $IC_{50} = 1-2 \times 10^{-10}$ M), kiekio pokyčius.

Farmakodinaminis poveikis

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

CRB koncentracija greitai mažėjo ir Krono liga sergantiems pacientams.

Klinikiniai tyrimai

Reumatoidinis artritas

Visų reumatoidinio artrito klinikinių tyrimų metu Trudexa buvo tirtas daugiau kaip 3000 pacientų. Kai kurie iš jų buvo gydyti iki 60 mėnesių. Trudexa efektyvumas ir saugumas buvo vertinamas penkių randomizuotų, dvigubai aklų ir gerai kontroliuojamų tyrimų metu.

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

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

III tyrimo metu vertinta 619 pacientų (≥ 18 metų), kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunkus aktyvus reumatoidinis artritas ir 12,5-25 mg metotreksato (10 mg, jeigu jo netoleravo) dozės kas savaitę veikė nepakankamai efektyviai ir kuriems metotreksato dozė išliko pastovi (12,5-25 mg kas savaitę). Šiame tyrime dalyvavo 3 pacientų grupės. Pirmosios grupės pacientai gavo placebo injekcijas kas savaitę 52 savaites, antrosios – 20 mg Trudexa kas savaitę 52 savaites, o trečiosios – 40 mg Trudexa kas dvi savaites pakaitomis su placebo injekcijomis kitas savaites. Po to pacientai buvo įtraukti į atvirą išplėstinės fazės tyrimą, kai 40 mg Trudexa buvo skiriama iki 60 mėnesių kas antrą savaitę.

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

V tyrimo metu buvo tiriami 799 suaugę pacientai, kurie nebuvo gydomi metotreksatu, ir kurių ankstyvojo reumatoidinio artrito (vidutinė ligos trukmė – mažiau, negu 9 mėnesiai) forma buvo nuo vidutinio sunkumo iki sunkios. Šiame tyrime buvo įvertintas Trudexa 40 mg, skiriamo kas antrą savaitę/kartu su metotreksatu, Trudexa 40 mg, skiriamo kas antrą savaitę monoterapijai ir metotreksato monoterapijos veiksmingumas, sumažinant požymius ir simptomus bei sąnarių pakenkimo progresavimo greitį reumatoidinio artrito atveju per 104 savaites.

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

ACR atsakas

Dalis Trudexa gydytų pacientų, kuriems stebėtas ACR 20, 50 ir 70 atsakas, buvo pastovi I, II ir III tyrimo metu. 40 mg dozės, vartotos kas antrą savaitę duomenys apibendrinti 3 lentelėje.

3 lentelė. ACR atsakas placebo kontroliuojamų tyrimų metu (pacientų procentas)

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

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

^b 40 mg Trudexa kas antrą savaitę.

^c MTX = metotreksatas.

^{**}p < 0,01 Trudexa lyginant su placebo.

I-IV tyrimuose visi atskiri ACR atsako kriterijai (skausmingų ir patinusių sąnarių skaičius, gydytojo ir paciento atliktas ligos aktyvumo bei skausmo vertinimas, neįgalumo indekso (HAQ) balai ir CRP (mg/dl) rodmuo) pagerėjo 24-ąją ar 26-ąją savaitę lyginant su placebo. III tyrimo metu šis pagerėjimas išliko 52 savaites. Be to, ACR atsako rodikliai išliko daugumai pacientų, stebimų atvirame išplėstinės fazės tyrime, iki 104 savaitių. 114 pacientų iš 207 vartojo 40 mg Trudexa kas antrą savaitę 60 mėnesių. Iš jų, 86, 72, ir 41 pacientui 60-ą mėnesį atitinkamai buvo gautas ACR 20/50/70 atsakas.

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

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

V tyrimo su ankstyvu reumatoidiniu artritu sergančiais pacientais, kurie anksčiau nebuvo gydyti metotreksatu, metu, po gydymo Trudexa ir metotreksatu, buvo greitesnis ir reikšmingai stipresnis ACR atsakas, negu po metotrekstato monoterapijos ir Trudexa monoterapijos 52-ąją savaitę, atsakas išliko iki 104-osios savaitės (žr. 4 lentelę).

4 lentelė. ACR atsakas V tyrimo metu (pacientų dalis procentais)

Atsakas	MTX n=257	Trudexa n=274	Trudexa/MT X n=268	p- reikšmė ^a	p- reikšmė ^b	p- reikšmė ^c
ACR 20						
52 savaitė	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	< 0,001	0,043
104 savaitė	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
52 savaitė	45,9%	41,2%	61,6%	< 0,001	< 0,001	0,317
104 savaitė	42,8%	36,9%	59,0%	<0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
52 savaitė	27,2%	25,9%	45,5%	< 0,001	< 0,001	0,656
104 savaitė	28,4%	28,1%	46,6%	< 0,001	< 0,001	0,864
a. p-reikšmė iš porinio metotreksato monoterapijos palyginimo su Trudexa/metotreksato kombinuotu gydymu, naudojant Mann-Whitney U testą. b. p-reikšmė iš porinio Trudexa monoterapijos palyginimo su Trudexa/metotreksato kombinuotu gydymu, naudojant Mann-Whitney U testą. c. p-reikšmė iš porinio Trudexa monoterapijos palyginimo su metotreksato monoterapija, naudojant Mann-Whitney U testą						

52 savaitę 42,9% pacientų, gavusių kombinuotą gydymą Trudexa/metotreksatu, pasiekė klinikinę remisiją (DAS28 < 2,6), lyginant su 20,6% pacientų, gavusių gydymą metotreksato monoterapija ir 23,4% pacientų, gavusių gydymą Trudexa monoterapija. Kombinuotas gydymas Trudexa/metotreksatu buvo kliniškai ir statistiškai pranašesnis už gydymą metotreksato ($p < 0,001$) ir Trudexa ($p < 0,001$) monoterapija, pasiekiant nedidelio aktyvumo ligos būklę su tais pacientais, kuriems buvo neseniai diagnozuota nuo vidutinio iki sunkaus reumatoidinio artrito forma. Šis atsakas dvejose monoterapijos grupėse buvo panašus ($p = 0,447$).

Rentgenologinis atsakas

III tyrimo metu, kur Trudexa gydyti pacientai vidutiniškai sirgo reumatoidiniu artritu maždaug 11 metų, rentgenologiškai buvo nustatyti struktūriniai sąnarių pažeidimai ir išreikšti kaip pokytis modifikuotame bendrame Sharp indekse ir jo komponentuose, erozijos indekse ir sąnarinio tarpo susiaurėjimo indekse. Trudexa/metotreksatu gydomiems pacientams šeštą ir dvyliktą mėnesiais buvo stebima žymiai mažesnis rentgenologinių požymių progresavimas, negu vienu metotreksatu gydomiems pacientams (žr. 5 lentelę). Duomenys, gauti iš atviro išplėstinės fazės tyrimo, parodo, kad struktūrinių pažeidimų progresavimo rodiklių sumažėjimas išlieka 60 mėnesių šiame pacientų pogrupyje. 113 pacientų iš 207, iš pradžių vartojusių 40 mg Trudexa kas antrą savaitę, po 5 metų buvo atlikti radiologiniai tyrimai. Iš jų, 66 pacientams nenustatyta struktūrinio pažeidimo progresavimo, apibūdinamo, kaip nulinis ar mažesnis BSI (Bendras Sharp Indeksas) pokytis.

5 lentelė. III tyrimo metu gauti rentgenologinių rodiklių pokyčiai per 12 mėnesių

	Placebo/ MTX ^a	TRUDEXA/MTX 40 mg kas antrą savaitę	Placebo/MTX- TRUDEXA/MTX (95% Pasikliautinis Intervalas ^b)	P-dydis
Bendras Sharp indeksas	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c

Erozijų indeksas	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
STS ^d indeksas	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^ametotreksatas

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

^cRemiantis analize

^dSąnarinio Tarpo Susiaurėjimas

V tyrime rentgenologiškai buvo įvertinti struktūriniai sąnarių pažeidimai ir išraiška pateikta, kaip pokytis modifikuotame bendrame Sharp indekse (žr. 6 lentelę).

6 lentelė. V tyrime rentgenologinio rodiklio pokyčio vidurkis vertinant 52-ąją savaitę

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

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

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

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

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

Gyvenimo kokybė ir fizinė funkcija

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

III tyrimo metu fizinės funkcijos pagerėjimas išliko per 260 atviro gydymo savaitių (60 mėnesių). Gyvenimo kokybės pagerėjimas buvo vertinamas iki 156 savaitės (36 mėnesių) ir nustatyta, kad pagerėjimas išliko per tą laikotarpį.

V tyrime, HAQ neįgalumo indekso pagerėjimas bei SF 36 fizinis komponentas ryškiau pagerėjo ($p < 0,001$), taikant kombinuotą gydymą Trudexa/metotreksatu, lyginant su metotreksato monoterapija ir Trudexa monoterapija ir pagerėjimą vertinant 52-ąją savaitę; toks pagerėjimas išliko iki 104-osios savaitės.

Psoriazinis artritas

Trudexa, po 40 mg kas antrą savaitę, dviejų placebo kontroliuojamų tyrimų metu (VI ir VII tyrimai) buvo tiriama su pacientais, kurie sirgo vidutinio aktyvumo – labai aktyvia psoriazinio artrito forma. VI tyrimo, trukusio 24 savaitės, metu, buvo gydomi 313 suaugusių pacientų, kurių atsakas į gydymą nesteroidiniais priešuždegiminiais vaistais buvo nepakankamas, iš jų – apie 50% vartojo metotreksatą. VII tyrimo trukusio 12 savaitių, metu, buvo gydoma 100 pacientų, kuriems DMARD terapija buvo nepakankama.

Dėl per mažo ištirtų pacientų skaičiaus, nėra pakankamai Trudexa veiksmingumo įrodymų, gydant pacientus sergančius į ankilozuojantį spondilitą panašia psoriazine artropatija (žr. 7 lentelę).

7 lentelė. ACR atsakas placebo kontroliuojamuose psoriazinio artrito tyrimuose (pacientų dalis procentais)

Atsakas	VI tyrimas		VII tyrimas	
	Placebo N=162	Trudexa N=151	Placebo N=49	Trudexa N=51
ACR 20				
12 savaitė	14%	58%***	16%	39%*
24 savaitė	15%	57%***	N/T	N/T
ACR 50				
12 savaitė	4%	36%***	2%	25%***
24 savaitė	6%	39%***	N/T	N/T
ACR 70				
12 savaitė	1%	20%***	0%	14%*
24 savaitė	1%	23%***	N/T	N/T

*** $p < 0,001$ visiems Trudexa ir placebo palyginimams

* $p < 0,05$ visiems Trudexa ir placebo palyginimams

N/T netaikytina

VI tyrimo ACR atsakas buvo panašus, taikant ar netaikant kombinuotą gydymą su metotreksatu. Vertinant pagal HAQ ir sveikatos klausimyno trumpą formą (SF 36), pacientų, gydytų Trudexa, fizinės funkcijos pagerėjo, imant nuo pradžios iki 24 savaitės.

Ankilozuojantis spondilitas

Dviejų randomizuotų, 24 savaitių trukmės, dvigubai aklų, placebo kontroliuojamų tyrimų metu, Trudexa 40 mg kas antrą savaitę efektyvumas buvo vertintas 393 pacientams, sergantiems aktyviu ankilozuojančiu spondilitu (vidutinis pradinis ligos aktyvumo balas [Bath ankilozuojančio spondilito ligos aktyvumo indeksas - Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] buvo 6,3 visose grupėse), kuriems nebuvo gautas pakankamas atsakas skiriant įprastinį gydymą. Septyniadešimt devyniems (20,1%) pacientams kartu buvo skiriama ligą modifikuojančių priešreumatinių vaistų, o trisdešimt septyniems (9,4 %) - gliukokortikoidų. Pasibaigus aklai tyrimo fazei, atviro tyrimo pratęsimo metu pacientai dar iki 28 savaitių vartojo po 40 mg Trudexa kas antrą savaitę į poodį. Asmenys ($n = 215$, 54,7%), kuriems 12 ar 16, ar 20 savaitę nebuvo pasiektas ASAS 20 (Ankilozuojančio spondilito vertinimo skalė - Assessments in Ankylosing Spondylitis),

anksčiau laiko pateko į atvirą gydymo adalimumabu 40 mg kas antrą savaitę į poody fazę, o dvigubai aklos fazės statistinėje analizėje buvo priskirti grupei, kurioje nebuvo gauta atsako.

Didesnio tyrimo (VIII), kuriame dalyvavo 315 pacientų, rezultatai rodo, kad Trudexa gydytiems pacientams statistiškai reikšmingai palengvėjo ankilozuojančio spondilito simptomai lyginant su placebo gavusia grupe. Reikšmingas atsakas pastebėtas 2 savaitę ir išliko 24 savaites (8 lentelė).

**8 lentelė – Efektyvus atsakas placebo kontroliuojamame AS tyrime –VIII tyrime
Simptomų palengvėjimas**

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

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

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

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

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

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

Krono liga

Trudexa saugumas ir veiksmingumas buvo vertinamas daugiau kaip 1400 pacientų, sergančių vidutinio sunkumo ar sunkia Krono liga (Krono ligos aktyvumo indeksas (*angl. Crohn's Disease Activity Index* (CDAI)) ≥ 220 ir ≤ 450) randomizuotuose, dvigubai akluose, placebo kontroliuojamuose tyrimuose. Buvo nustatyta, kad 478 įtraukti pacientai (32%) sirgo sunkia ligos forma (CDAI balas > 300 ir kartu vartojami kortikosteroidai ir (ar) imunosupresantai), jie atitiko preparato indikacijose apibrėžtą pacientų populiaciją (žr. 4.1 skyrių). Buvo leista kartu vartoti pastovias aminosalicilatų, kortikosteroidų ir (ar) imunitetą moduliuojančių preparatų dozes ir 79% pacientų ir toliau vartojo bent vieną iš šių vaistų.

Klinikinės remisijos pasiekimas (kai CDAI < 150) buvo vertinamas dviejuose tyrimuose, CLASSIC I ir GAIN. CLASSIC I tyrime 299 TNF antagonistais anksčiau negydyti pacientai buvo atsitiktinai

suskirstyti į keturias grupes: placebo 0-inę savaitę ir 2-ąją savaitę, 160 mg Trudexa 0-inę savaitę ir 80 mg 2-ąją savaitę, 80 mg 0-inę savaitę ir 40 mg 2-ąją savaitę bei 40 mg 0-inę savaitę ir 20 mg 2-ąją savaitę. GAIN tyrimo metu 325 pacientai, kuriems nebebuvo atsako į gydymą infliksimabu ar jo netoleravo, atsitiktinai suskirstyti į grupes, kuriose vartojo arba 160 mg Trudexa 0-inę savaitę ir 80 mg 2-ąją savaitę arba placebo 0-inę savaitę ir 2-ąją savaitę. Pacientai, kuriems iš pat pradžių nebuvo gautas atsakas, į tyrimą nebuvo įtraukti ir todėl nebuvo toliau vertinti.

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

CLASSIC I ir GAIN tyrimuose gautas remisijos pasiekimo ir gauto atsako dažnis pateiktas 9 lentelėje.

**9 lentelė: Pasiiekta klinikinė remisija ir atsakas
(pacientų procentas)**

	CLASSIC I: Infliksimabo nevartoję pacientai			GAIN: Infliksimabą vartoję pacientai	
	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-ąją savaitę					
Klinikinė remisija	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klinikinis atsakas (PA-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

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

* p < 0,001

** p < 0,01

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

CHARM tyrimo 4-ąją savaitę 58% (499/854) pacientų buvo gautas atsakas ir jų duomenys vertinti pirminės analizės metu. Iš tų, kuriems buvo gautas atsakas 4-ąją savaitę, 48% buvo anksčiau gydyti TNF antagonistais. Remisijos palaikymo ir atsako dažnis pateikti 10 lentelėje. Klinikinės remisijos rezultatai buvo sąlyginai pastovūs, nepriklausomai nuo ankstesnio TNF antagonistų vartojimo.

**10 lentelė: Klinikinės remisijos ir atsako palaikymas
(pacientų procentas)**

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

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

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

^a Vartoję kortikosteroidus tyrimo pradžioje

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

Gyvenimo kokybė

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

Imunogeniškumas

Prieš adalimumabą veikiančių antikūnų susidarymas yra susijęs su klirenso padidėjimu ir adalimumabo efektyvumo sumažėjimu. Akivaizdžios koreliacijos tarp antiadalimumabo antikūnų buvimo ir nepageidaujamo poveikio pasireiškimo nėra.

I, II ir III tyrimų pacientai per 6-12 mėnesių kartotinai buvo tiriami dėl antikūnų prieš adalimumabą. Pagrindiniuose tyrimuose antiadalimumabo antikūnų buvo nustatyta 58 iš 1053 (5,5%) adalimumabu gydytų pacientų, lyginant su 2 iš 370 (0,5%) vartojusiųjų placebo. Šių antikūnų nustatyta 12,4% kartu metotreksato nevartojusių pacientų lyginant su 0,6% vartojusiems adalimumabą kartu su metotreksatu.

Pacientams, sergantiems psoriaziniu artritu, adalimumabo antikūnai buvo rasti 38 iš 376 subjektų (10%), kurie buvo gydyti adalimumabu. Pacientų, kuriems kartu nebuvo skiriama metotreksato, tarpe, dažnumas buvo 13,5 % (24 iš 178 subjektų), lyginant su 7 % (14 iš 198 subjektų), kai adalimumabas buvo vartojamas papildomai, gydant metotreksatu.

Pacientus, sergančius ankilozuojančiu spondilitu, gydant adalimumabu, antikūnai buvo rasti 17 iš 204 subjektų (8,3%). Pacientų, kuriems kartu nebuvo skiriama metotreksato, tarpe, dažnumas buvo 16 iš 185 (8,6 %), lyginant su 1 iš 19 (5,37%), kai adalimumabas buvo vartojamas papildomai, gydant metotreksatu.

Krono liga sergančių pacientų tarpe adalimumabo antikūnų nustatyta 7 iš 269 adalimumabą vartojusių asmenų (2,6%).

Kadangi imunogeniškumo analizė paremta specifiskumu produktui, todėl negalima lyginti antikūnų, nukreiptų prieš kitus produktus, kiekių.

5.2 Farmakokinetinės savybės

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

Kai reumatoidiniu artritu (RA) sergantiems pacientams 40 mg Trudexa buvo švirkščiama į poodį kas antrą savaitę, vidutinė pastovi koncentracija buvo atitinkamai maždaug 5 µg/ml (kai kartu nevartota metotreksato) ir 8-9 µg/ml (kai kartu vartota metotreksato). Adalimumabo koncentracija serume (kai buvo pastovi koncentracija) didėjo apytikriai proporcingai dozei po 20 mg, 40 mg ir 80 mg dozių, vartojamų kas antrą savaitę ir kas savaitę į poodį.

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

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis
Citrinos rūgšties monohidratas
Natrio citratas
Natrio divandenilio fosfato dihidratas
Dinatrio fosfato dihidratas
Natrio chloridas
Polisorbatas 80

Natrio hidroksidas
Injekcinis vanduo.

6.2 Nesuderinamumas

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

6.3 Tinkamumo laikas

18 mėnesių.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C –8 °C). Užpildytą švirkštimo priemonę laikyti išorinėje dėžutėje. Negalima užšaldyti.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

Trudexa 40 mg injekcinis tirpalas yra vienkartinėje užpildytoje švirkštimo priemonėje skirtoje naudotis pacientams.

Pakuotėje yra:

- 1 užpildyta švirkštimo priemonė su 1 alkoholiu suvilgytu šluostuku, lizdinėje plokštelėje;
- 2 užpildytos švirkštimo priemonės, kiekviena jų su 1 alkoholiu suvilgytu šluostuku, lizdinėje plokštelėje;
- 4 užpildytos švirkštimo priemonės, kiekviena jų su 1 alkoholiu suvilgytu šluostuku, lizdinėje plokštelėje;
- 6 užpildytos švirkštimo priemonės, kiekviena jų su 1 alkoholiu suvilgytu šluostuku, lizdinėje plokštelėje.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai likučiams naikinti

Vaistinio preparato likučius ir atliekas naikinti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJAS

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Jungtinė Karalystė

8. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO NUMERIS

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

9. PIRMOJO REGISTRAVIMO ARBA PERREGISTRAVIMO DATA

2003 rugsėjo 1d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM/mm}

Vaistinis preparatas neberegistruotas

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (I) UŽ SERIJOS IŠLEIDIMĄ**
- B. REGISTRACIJOS SĄLYGOS**

A BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJOS IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

Abbott Bioresearch Center
100 Research Drive
Worcester
MA 01605
JAV

ir

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

Gamintojo, atsakingo už serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B REGISTRACIJOS SĄLYGOS

• **TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, TAIKOMI REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJUI**

Receptinis vaistinis preparatas, kurio išrašymas ribojamas (žr. I priedo “Preparato charakteristikų santrauka”, 4.2 skyrių)

• **SĄLYGOS IR APRIBOJIMAI, ATSIŽVELGIANT Į SAUGŲ IR EFEKTYVŲ VAISTO VARTOJIMĄ**

Duomenys nebūtini.

• **KITOS SĄLYGOS**

Registravimo liudijimo turėtojas įsipareigoja atlikti tyrimus ir kitą, su farmakologiniu budrumu susijusią veiklą, nurodytą farmakologinio budrumo plane.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti parengtas pagal CHMP rekomendacijas žmonėms skirtų vaistinių preparatų rizikos valdymo sistemai.

Registravimo liudijimo turėtojas turi kartą per 6 mėnesius priduoti periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR INFORMACINIS LAPELIS

Vaistinis preparatas neberegistruotas

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Trudexa 40 mg injekcinis tirpalas
Adalimumabas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename 0,8 ml buteliuke yra 40 mg adalimumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: manitolis, citrinos rūgšties monohidratas, natrio citratas, natrio divandenilio fosfato dihidratas, dinatrio fosfato dihidratas, natrio chloridas, polisorbato 80, natrio hidroksidas ir injekcinis vanduo. Išsamesnę informaciją žr. informaciniame lapelyje.

4. VAISTO FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 buteliuke yra 40 mg adalimumabo
1 sterilus injekcinis švirkštas su fiksuota adata
2 alkoholiu suvilgyti šluostukai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti po oda.

Prieš vartojimą perskaityti informacinį lapelį.

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

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {MMMM/mm}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Buteliuką laikyti išorinėje dėžutėje.
Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS, BŪTINOS NAIKINANT VAISTINIO PREPARATO LIKUČIUS ARBA ATLIEKAS (JEI REIKIA)

11. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Jungtinė Karalystė

12. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO NUMERIS

EU/1/03/257/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. IŠDAVIMO TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Trudexa 40 mg

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

UŽRAŠAS ANT PADĖKLO

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Trudexa 40 mg injekcinis tirpalas
Adalimumabas

Laikyti šaldytuve.

2. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJO PAVADINIMAS

Abbott Laboratories Ltd.

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {MMMM/mm}

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KITA

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Trudexa 40 mg injekcijos
Vartoti po oda

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {MMMM/mm}

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

40 mg/0,8 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Trudexa 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
Adalimumabas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename 0,8 ml užpildytame švirkšte yra 40 mg adalimumabo

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: manitolis, citrinos rūgšties monohidratas, natrio citratas, natrio divandenilio fosfato dihidratas, dinatrio fosfato dihidratas, natrio chloridas, polisorbato 80, natrio hidroksidas ir injekcinis vanduo. Išsamesnę informaciją žr. informaciniame lapelyje.

4. VAISTO FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 užpildytame švirkšte yra 40 mg adalimumabo
1 alkoholiu suvilgytas šluostukas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti po oda.

Prieš vartojimą perskaityti informacinį lapelį.

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

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki { MMMM/mm }

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje.
Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS, BŪTINOS NAIKINANT VAISTINIO PREPARATO LIKUČIUS ARBA ATLIEKAS (JEI REIKIA)

11. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Jungtinė Karalystė

12. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO NUMERIS

EU/1/03/257/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. IŠDAVIMO TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Trudexa 40 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Trudexa 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
Adalimumabas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename 0,8 ml užpildytame švirkšte yra 40 mg adalimumabo

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: manitolis, citrinos rūgšties monohidratas, natrio citratas, natrio divandenilio fosfato dihidratas, dinatrio fosfato dihidratas, natrio chloridas, polisorbato 80, natrio hidroksidas ir injekcinis vanduo. Išsamesnę informaciją žr. informaciniame lapelyje.

4. VAISTO FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

2 užpildyti švirkštai, kiekviename yra 40 mg adalimumabo
2 alkoholiu suvilgyti šluostukai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti po oda.

Prieš vartojimą perskaityti informacinį lapelį.

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

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki { MMMM/mm }

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje.
Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS, BŪTINOS NAIKINANT VAISTINIO PREPARATO LIKUČIUS ARBA ATLIEKAS (JEI REIKIA)

11. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Jungtinė Karalystė

12. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO NUMERIS

EU/1/03/257/003

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. IŠDAVIMO TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Trudexa 40 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Trudexa 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
Adalimumabas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename 0,8 ml užpildytame švirkšte yra 40 mg adalimumabo

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: manitolis, citrinos rūgšties monohidratas, natrio citratas, natrio divandenilio fosfato dihidratas, dinatrio fosfato dihidratas, natrio chloridas, polisorbato 80, natrio hidroksidas ir injekcinis vanduo. Išsamesnę informaciją žr. informaciniame lapelyje.

4. VAISTO FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

4 užpildyti švirkštai, kiekviename yra 40 mg adalimumabo
4 alkoholiu suvilgyti šluostukai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti po oda.
Prieš vartojimą perskaityti informacinį lapelį.

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

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki { MMMM/mm }

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje.
Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS, BŪTINOS NAIKINANT VAISTINIO PREPARATO LIKUČIUS ARBA ATLIEKAS (JEI REIKIA)

11. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Jungtinė Karalystė

12. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO NUMERIS

EU/1/03/257/004

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. IŠDAVIMO TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Trudexa 40 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS (JEI JOS NĖRA – VIDINĖS) PAKUOTĖS**IŠORINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Trudexa 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
Adalimumabas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename 0,8 ml užpildytame švirkšte yra 40 mg adalimumabo

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: manitolis, citrinos rūgšties monohidratas, natrio citratas, natrio divandenilio fosfato dihidratas, dinatrio fosfato dihidratas, natrio chloridas, polisorbato 80, natrio hidroksidas ir injekcinis vanduo. Išsamesnę informaciją žr. informaciniame lapelyje.

4. VAISTO FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

6 užpildyti švirkštai, kiekviename yra 40 mg adalimumabo
6 alkoholiu suvilgyti šluostukai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti po oda.

Prieš vartojimą perskaityti informacinį lapelį.

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

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki { MMMM/mm }

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje.
Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS, BŪTINOS NAIKINANT VAISTINIO PREPARATO LIKUČIUS ARBA ATLIEKAS (JEI REIKIA)

11. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Jungtinė Karalystė

12. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO NUMERIS

EU/1/03/257/005

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. IŠDAVIMO TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Trudexa 40 mg

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

UŽRAŠAS ANT PADĖKLO

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Trudexa 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
Adalimumabas

Laikyti šaldytuve.

2. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJO PAVADINIMAS

Abbott Laboratories Ltd.

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {MMMM/mm}

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**ŠVIRKŠTO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Trudexa 40 mg injekcijos

Vartoti po oda

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki {MMMM/mm}

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

40 mg/0,8 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Trudexa 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte su apsaugota adata
Adalimumabas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename 0,8 ml užpildytame švirkšte su apsaugota adata yra 40 mg adalimumabo

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: manitolis, citrinos rūgšties monohidratas, natrio citratas, natrio divandenilio fosfato dihidratas, dinatrio fosfato dihidratas, natrio chloridas, polisorbato 80, natrio hidroksidas ir injekcinis vanduo. Išsamesnę informaciją žr. informaciniame lapelyje.

4. VAISTO FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 užpildytame švirkšte yra 40 mg adalimumabo
1 alkoholiu suvilgytas šluostukas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti po oda.

Prieš vartojimą perskaityti informacinį lapelį.

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

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {MMMM/mm}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje.
Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS, BŪTINOS NAIKINANT VAISTINIO PREPARATO LIKUČIUS ARBA ATLIEKAS (JEI REIKIA)

11. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Jungtinė Karalystė

12. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO NUMERIS

EU/1/03/257/006

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. IŠDAVIMO TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Trudexa 40 mg

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

TEKSTAS ANT PADĖKLO

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Trudexa 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte su apsaugota adata
Adalimumabas

Laikyti šaldytuve.

2. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJO PAVADINIMAS

Abbott Laboratories Ltd.

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {MMMM/mm}

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KITA

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Trudexa 40 mg injekcijos
Vartoti po oda.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {MMMM/mm}

4. SERIJOS NUMERIS

Serijs

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

40 mg/0,8 ml

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Trudexa 40 mg injekcinis tirpalas užpildytoje švirkštimo priemonėje
Adalimumabas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Vienoje 0,8 ml užpildytoje švirkštimo priemonėje yra 40 mg adalimumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: manitolis, citrinos rūgšties monohidratas, natrio citratas, natrio divandenilio fosfato dihidratas, dinatrio fosfato dihidratas, natrio chloridas, polisorbato 80, natrio hidroksidas ir injekcinis vanduo. Išsamesnę informaciją žr. informaciniame lapelyje.

4. VAISTO FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 užpildyta švirkštimo priemonė, kurioje yra 40 mg adalimumabo
1 alkoholiu suvilgytas šluostukas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti po oda.

Prieš vartojimą perskaityti informacinį lapelį.

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

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {MMMM/mm}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Užpildytą švirkštimo priemonę laikyti išorinėje dėžutėje.
Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS, BŪTINOS NAIKINANT VAISTINIO PREPARATO LIKUČIUS ARBA ATLIEKAS (JEI REIKIA)

11. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Jungtinė Karalystė

12. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO NUMERIS

EU/1/03/257/007

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. IŠDAVIMO TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Trudexa 40 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Trudexa 40 mg injekcinis tirpalas užpildytoje švirkštimo priemonėje
Adalimumabas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Vienoje 0,8 ml užpildytoje švirkštimo priemonėje yra 40 mg adalimumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: manitolis, citrinos rūgšties monohidratas, natrio citratas, natrio divandenilio fosfato dihidratas, dinatrio fosfato dihidratas, natrio chloridas, polisorbato 80, natrio hidroksidas ir injekcinis vanduo. Išsamesnę informaciją žr. informaciniame lapelyje.

4. VAISTO FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

2 užpildytos švirkštimo priemonės, kiekvienoje po 40 mg adalimumabo
2 alkoholiu suvilgyti šluostukai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti po oda.

Prieš vartojimą perskaityti informacinį lapelį.

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

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {MMMM/mm}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Užpildytą švirkštimo priemonę laikyti išorinėje dėžutėje.
Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS, BŪTINOS NAIKINANT VAISTINIO PREPARATO LIKUČIUS ARBA ATLIEKAS (JEI REIKIA)

11. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Jungtinė Karalystė

12. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO NUMERIS

EU/1/03/257/008

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. IŠDAVIMO TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Trudexa 40 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Trudexa 40 mg injekcinis tirpalas užpildytoje švirkštimo priemonėje
Adalimumabas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Vienoje 0,8 ml užpildytoje švirkštimo priemonėje yra 40 mg adalimumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: manitolis, citrinos rūgšties monohidratas, natrio citratas, natrio divandenilio fosfato dihidratas, dinatrio fosfato dihidratas, natrio chloridas, polisorbato 80, natrio hidroksidas ir injekcinis vanduo. Išsamesnę informaciją žr. informaciniame lapelyje.

4. VAISTO FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

4 užpildytos švirkštimo priemonės, kiekvienoje po 40 mg adalimumabo
4 alkoholiu suvilgyti šluostukai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti po oda.

Prieš vartojimą perskaityti informacinį lapelį.

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

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {MMMM/mm}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Užpildytą švirkštimo priemonę laikyti išorinėje dėžutėje.
Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS, BŪTINOS NAIKINANT VAISTINIO PREPARATO LIKUČIUS ARBA ATLIEKAS (JEI REIKIA)

11. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Jungtinė Karalystė

12. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO NUMERIS

EU/1/03/257/009

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. IŠDAVIMO TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Trudexa 40 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS (JEI JOS NĖRA – VIDINĖS) PAKUOTĖS**IŠORINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Trudexa 40 mg injekcinis tirpalas užpildytoje švirkštimo priemonėje
Adalimumabas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Vienoje 0,8 ml užpildytoje švirkštimo priemonėje yra 40 mg adalimumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: manitolis, citrinos rūgšties monohidratas, natrio citratas, natrio divandenilio fosfato dihidratas, dinatrio fosfato dihidratas, natrio chloridas, polisorbato 80, natrio hidroksidas ir injekcinis vanduo. Išsamesnę informaciją žr. informaciniame lapelyje.

4. VAISTO FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

6 užpildytos švirkštimo priemonės, kiekvienoje po 40 mg adalimumabo
6 alkoholiu suvilgyti šluostukai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti po oda.

Prieš vartojimą perskaityti informacinį lapelį.

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

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki {MMMM/mm}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Užpildytą švirkštimo priemonę laikyti išorinėje dėžutėje.
Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS, BŪTINOS NAIKINANT VAISTINIO PREPARATO LIKUČIUS ARBA ATLIEKAS (JEI REIKIA)

11. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Jungtinė Karalystė

12. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO NUMERIS

EU/1/03/257/010

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. IŠDAVIMO TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Trudexa 40 mg

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

UŽRAŠAS ANT PADĖKLO

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Trudexa 40 mg injekcinis tirpalas užpildytoje švirkštimo priemonėje
Adalimumabas

Laikyti šaldytuve.

2. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJO PAVADINIMAS

Abbott Laboratories Ltd.

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {MMMM/mm}

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**ŠVIRKŠTO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Trudexa 40 mg injekcijos

Vartoti po oda

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki {MMMM/mm}

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

40 mg/0,8 ml

5. KITA

PRIMINIMO LIPDUKŲ TEKSTAS (esantis pakuotėje)
--

Trudexa

Savo kalendorių pažymėkite pridėtais lipdukais, kad prisimintumėte kitos dozės datą.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

ISPĖJAMOSIOS PACIENTO KORTELĖS TEKSTAS (neįdėta į pakuotę ir nėra informacinio lapelio dalis)

<u>Ispėjamoji Trudexa vartojančio paciento kortelė</u> Šioje išpėjamojoje kortelėje yra svarbios informacijos apie saugumą, apie kuri turite žinoti prieš pradėdami vartoti Humirą vartojimą ir vartodami šį vaistą. - Šią kortelę parodykite kiekvienam Jus gydančiam gydytojui. Infekcija Trudexa didina infekcijų riziką. Infekcijos gali progresuoti greičiau ir būti sunkesnės. Tai tinka ir tuberkuliozei. <i>Prieš pradedant gydyti Trudexa:</i> - Negalima vartoti šio vaisto, jeigu turite sunkią infekciją. - Privalote patikrinti, ar nesergate tuberkulioze. Būtina pasakyti gydytojui, jeigu kada nors sirgote tuberkulioze ar artimai bendravote su sergančiuoju šia liga. Apačioje parašykite, kada paskutinį kartą tikrinotės dėl tuberkuliozės: Tuberkulino testas: _____ Krūtinės ląstos rentgenograma: _____ <i>Gydantis Trudexa:</i> - Jeigu atsirado infekcijai būdingų požymių, pavyzdžiui karščiavimas, ilgalaikis kosulys, mažėjantis kūno svoris, apatija, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.	Širdies nepakankamumas <i>Prieš pradedant gydytis Trudexa:</i> - Negalima vartoti šio vaisto, jeigu yra vidutinio sunkumo ar sunkus širdies nepakankamumas. <i>Gydantis Trudexa:</i> - Jeigu atsirado širdies nepakankamumo požymių (dusulys ar kojų tinimas), nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Gydymo Trudexa datos: 1-oji injekcija: _____ Kitos injekcijos: _____ _____ _____ _____ - Daugiau informacijos rasite informaciniame Trudexa lapelyje. - Įsitikinkite, kad vykdami pas sveikatos priežiūros specialistą visada su savimi turite visų kitų Jūsų vartojamų vaistų sąrašą. Paciento vardas, pavardė: _____ Gydytojo vardas, pavardė: _____ Gydytojo telefono Nr.: _____ - Šią kortelę su savimi turėkite 5 mėn. po paskutiniosios Trudexa dozės, nes nepageidaujamų reiškinių gali pasireikšti praėjus nemažai laiko po paskutiniosios dozės.
--	---

B. INFORMACINIS LAPELIS

INFORMACINIS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Trudexa 40 mg injekcinis tirpalas buteliukuose
Adalimumabas

Prieš pradėdami vartoti šį vaistą, atidžiai perskaitykite visą informacinį lapelį.

- Neišmeskite lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Gydytojas Jums įteiks Ispėjamąją Paciento Kortelę, kurioje yra svarbios informacijos apie saugumo priemones. Apie tai reikia žinoti prieš pradėdant gydytis Trudexa ir gydantis šiuo vaistu. Šią Ispėjamąją Paciento Kortelę laikykite kartu su informaciniu lapeliu.
- Jeigu kiltų bet kokių klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums. Kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti net tokiu atveju, jeigu jų ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų.
- Jeigu pasireiškia stiprus šalutinis poveikis arba jeigu atsiranda šiame lapelyje neminėtas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys:

1. Kas yra Trudexa ir nuo ko jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Trudexa
3. Kaip vartoti Trudexa
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Trudexa
6. Kita informacija

1. KAS YRA TRUDEXA IR NUO KO JIS VARTOJAMAS

Trudexa vartojamas reumatoidiniam artritui, psoriaziniam artritui ir ankilozuojančiam spondilitui gydyti. Tai vaistas, mažinantis šių ligų uždegiminį procesą. Veiklioji vaisto medžiaga, adalimumabas, yra monokloninis žmogaus antikūnas, kurį gamina kultivuojamos ląstelės. Monokloniniai antikūnai – tai baltymai, kurie atpažįsta unikalius baltymus ir rišasi su jais. Adalimumabas rišasi su specifiniu baltymu (auglių nekrozės faktoriumi ar TNF α), kurio didesnis kiekis atsiranda tokių uždegiminių ligų, kaip reumatoidinis artritas, psoriazinis artritas ir ankilozuojantis spondilitas, atveju.

Reumatoidinis artritas

Reumatoidinis artritas – tai uždegiminė sąnarių liga. Jeigu Jums yra vidutinio sunkumo ar sunkus aktyvus reumatoidinis artritas, pirmiausia gali paskirti kitą, ligą modifikuojantį vaistą, pvz., metotreksatą. Jeigu šių vaistų poveikis yra nepakankamas, reumatoidiniam artritui gydyti paskirs Trudexa.

Trudexa taip pat gali būti naudojamas, gydant sunkios formos, aktyvų ir progresuojantį reumatoidinį artritą, kuris iki tol nebuvo gydomas metotreksatu.

Trudexa taip pat lėtina ligos sukeltą sąnarių kremzlės ir kaulo struktūrinį pakenkimą ir gerina fizinę funkciją.

Paprastai Trudexa yra vartojamas su metotreksatu. Jeigu gydytojas nuspręs, kad metotreksato nereikia, Trudexa galima vartoti vieną.

Psoriazinis artritas

Psoriazinis artritas yra su psoriaze susijęs sąnarių uždegimas.

Ankilozuojantis spondilitas

Ankilozuojantis spondilitas – tai stuburo uždegiminė liga. Jeigu sergate ankilozuojančiu spondilitu, Jums pirmiausia paskirs kitų vaistų. Jeigu gydant šiais vaistais nebus gautas pakankamas atsakas, ligos simptomams sumažinti Jums paskirs Trudexa.

Krono liga

Krono liga yra uždegiminė virškinimo trakto liga. Jeigu sergate Krono liga, pirmiausia Jus gydys kitais vaistais. Jei tie vaistai nesukels pakankamo atsako, ligos simptomams palengvinti Jums paskirs Trudexa.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT TRUDEXA

Trudexa vartoti draudžiama:

- Jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) adalimumabui ar bet kuriai pagalbinei Trudexa medžiagai.
- Jeigu Jums yra sunki infekcija, įskaitant ir aktyvią tuberkuliozę (žr. “Specialių atsargumo priemonių reikia”). Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu yra infekcijos požymių, pvz., karščiavimas, žaizdų, nuovargis, dantų problemų.
- Jeigu yra vidutinis ar sunkus širdies nepakankamumas. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu Jums buvo arba yra sunki širdies liga (žr. “Specialių atsargumo priemonių reikia”).

Specialių atsargumo priemonių reikia:

- Jeigu yra alerginių reakcijų, pvz., spaudimas krūtinėje, švokštimas, svaigimas, tinimas ar bėrimas, – daugiau Trudexa nešvirkškite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- Švirkšto adatos dangtelio sudėtyje yra natūralios gumos (latekso). Tai gali sukelti sunkių alerginių reakcijų pacientams, kurie yra jautrūs lateksui. Pacientams, kurie yra jautrūs lateksui, reikia patarti saugotis prisilietimo prie vidinio apsauginio sluoksnio.
- Jeigu yra infekcija, taip pat ilgalaikė ar lokalizuota (pvz., kojos opa) – prieš pradėdami vartoti Trudexa, pasitarkite su gydytoju. Jeigu kuo nors abejojate, kreipkitės į gydytoją.
- Vartodami Trudexa, galite daug greičiau įgyti infekciją, įskaitant sunkias infekcijas, tuberkuliozę, oportunistines infekcijas ir sepsį, kurios retais atvejais gali būti pavojingos gyvybei. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu atsirado karščiavimas, žaizdų, nuovargis ar dantų problemų.
- Kai kurie Trudexa vartojantys pacientai sirgo tuberkulioze, todėl gydytojas, prieš paskirdamas Trudexa, Jus ištirs dėl tuberkuliozės. Tai apims išsamią anamnezę, rentgeninį krūtinės ląstos ištyrimą ir tuberkulino testą. Apie šių tyrimų atlikimą reikia pažymėti Ispėjamojoje Paciento Kortelėje. Labai svarbu pasakyti gydytojui, jeigu sirgote tuberkulioze ar artimai bendravote su sergančiuoju tuberkulioze. Jeigu tuberkuliozės (nuolatinis kosulys, mažėjantis kūno svoris, apatija, nedidelis karščiavimas) ar kitos infekcijos požymių atsiranda gydantis arba po gydymo, nedelsdami pasakykite gydytojui.
- Pasakykite gydytojui, jeigu buvo pasikartojanti infekcija ar būklės, didinančios infekcijų riziką.
- Pasakykite gydytojui, jei esate B hepatito viruso (HBV) nešiotojas, jei sergate aktyvia HBV forma ar jeigu manote, kad galėjote užsikrėsti HBV. Trudexa vartojimas gali iššaukti HBV pakartotinį suaktyvėjimą asmenims, kurie yra šio viruso nešiotojai. Kai kuriais retai

pasitaikančiais atvejais, ypač tuomet, kai vartojate kitus vaistus, slopinančius imuninę sistemą, HBV pakartotinis suaktyvėjimas gali būti pavojingas gyvybei.

- Jeigu planuojate operuotis ar gydytis dantis, prašome įspėti Jūsų gydytoją, kad Jūs vartojate Trudexa.
- Jeigu sergate išsėtine skleroze, gydytojas nuspręs, ar Jums skirti Trudexa.
- Vartojant Trudexa, negalima skiepytis kai kuriomis vakcinomis. Prieš skiepydamiesi bet kuria vakcina, pasitarkite su gydytoju.
- Jeigu Jums yra nesunkus širdies nepakankamumas ir Jūs gydotės Trudexa, gydytojas atidžiai Jus stebės dėl širdies nepakankamumo. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu sirgote ar sergate sunkia širdies liga. Jeigu Jums naujai išsivystė ar paūmėjo esamas širdies nepakankamumas (pvz., prasidėjo dusulys ar patino pėdos), nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- Kai kuriems pacientams organizme gaminasi nepakankamai kraujo ląstelių, kurios padeda organizmui kovoti su infekcijomis arba padeda stabdyti kraujavimą. Jei jums atsirado karščiavimas, kuris lengvai nepraeina, mėlynių ar jei per greitai prasideda kraujavimas, ar jeigu atrodote labai išblyškęs, nedelsiant susisiekite su gydytoju. Gali būti, kad gydytojas nutars nutraukti gydymą.
- Yra buvę tam tikrų vėžio rūšių labai retais atvejais pacientams, vartojantiems Trudexa ar kitus TNF blokuojančius vaistus. Žmonėms, sergantiems sunkesne reumatoidinio artrito forma ilgesnį laiką, gali būti didesnė už vidutinę riziką susirgti vėžiu, kuris pažeidžia limfinę sistemą, vadinamą limfoma. Jei vartojate Trudexa, rizika gali padidėti. Be to, labai retai buvo stebimi nemelanominio odos vėžio atvejai pacientams, vartojusiems Trudexa.
- Kitokie nelimfominiai vėžiniai susirgimai buvo pasitaikę pacientams, kurie sirgo tam tikra plaučių liga, vadinama lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL), ir buvo gydomi kitu TNF blokuojančiu vaistu. Jei sergate LOPL arba jei daug rūkote, turėtumėte paklausti gydytojo, ar gydymas TNF blokuojančiais vaistais jums tinka.

Kitų vaistų vartojimas

Trudexa galima vartoti kartu su metotreksatu ar tam tikrais ligą modifikuojančiais antireumatiniais preparatais (sulfasalazinu, hidroksichlorokvinu, leflunomidu ir injekciniais aukso preparatais), steroidiniais vaistais arba skausmą malšinančiais vaistais, įskaitant nesteroidinius priešuždegiminius vaistus.

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Trudexa negalima vartoti su vaistais, kuriuose yra veikliosios medžiagos, anakinros. Jei kiltų klausimų, kreipkitės į gydytoją.

Trudexa vartojimas su maistu ir gėrimais

Kadangi Trudexa sušvirkščiamas po oda, todėl maistas ir gėrimai neturėtų įtakoti Trudexa veikimo.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Trudexa poveikis nėščiosioms nežinomas, todėl joms vartoti šio vaisto nerekomenduojama. Jums nerekomenduojama pastoti, todėl, vartodamos Trudexa ir mažiausiai 5 mėnesius po paskutiniosios šio vaisto dozės turite vartoti adekvačias kontracepcines priemones.

Nežinoma, ar adalimumabo patenka į motinos pieną.

Jeigu Jūs – žindanti motina, Trudexa vartojimo laikotarpiu ir mažiausiai 5 mėnesius po paskutiniosios šio vaisto dozės negalite žindyti kūdikio.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Trudexa neturėtų įtakoti jūsų gebėjimo vairuoti ar valdyti mechanizmus.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Trudexa medžiagas

Šio vaisto sudėtyje, vienoje dozėje, yra mažiau, kaip 1 mmol natrio (23 mg), jis iš esmės yra „be natrio“.

3. KAIP VARTOTI TRUDEXA

Trudexa visada vartokite tiksliai taip, kaip pasakė gydytojas. Jeigu kuo nors abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Trudexa švirkščiamas į poodį. Įprastinė suaugusiųjų, sergančių reumatoidiniu artritu, psoriaziniu artritu ir ankilozuojančiu spondilitu, dozė yra 40 mg adalimumabo, švirkščiamo vieną kartą kas antrą savaitę. Įprastinė dozė Krono ligai gydyti yra 80 mg 0-inę savaitę ir 40 mg kas antrą savaitę, pradedant nuo 2-osios savaitės. Jeigu atsaką reikia gauti greičiau, gydytojas gali paskirti 160 mg dozę 0-inę savaitę (4 injekcijas per vieną parą arba po 2 injekcijas dvi paras iš eilės), 80 mg (2 injekcijas) 2-ąją savaitę ir vėliau po 40 mg (1 injekciją) kas antrą savaitę. Atsižvelgdamas į gaunamą atsaką, gydytojas gali padidinti dozę iki 40 mg kas savaitę. Trudexa švirkškite tokį laikotarpį, kokį nurodė gydytojas.

Reumatoidinio artrito atveju, vartodami Trudexa, toliau tęskite gydymą metotreksatu. Jeigu gydytojas nuspręs, kad metotreksato vartoti nereikia, Trudexa galima vartoti vieną.

Jeigu sergate reumatoidiniu artritu ir kartu su Trudexa nevartojate metotreksato, gydytojas gali skirti 40 mg adalimumabo kas savaitę.

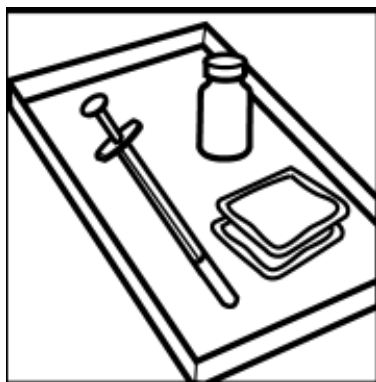
Nurodymai, kaip paruošti ir švirkšti Trudexa:

Toliau paaiškinta, kaip švirkšti Trudexa. Atidžiai perskaitykite nurodymus ir nuosekliai jų laikykitės. Gydytojas ar jo asistentas išmokys, kaip pačiam susišvirkšti vaisto. Nesistenkite švirkšti vaisto patys, kol nesate tikri, kad supratote, kaip paruošti ir švirkšti vaistą. Tik gerai išmokę, vaisto galite švirkštis patys arba jį gali švirkšti kitas, tai gebantis asmuo, pvz., šeimos narys arba draugas.

Injekcinio tirpalo negalima maišyti viename švirkšte ar buteliuke su jokiais kitais vaistais.

1) Paruošimas

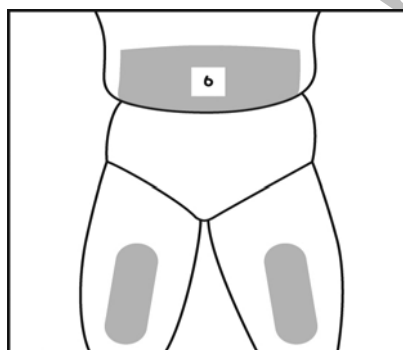
- Gerai nusiplaukite rankas
- Ant švaraus paviršiaus pasidėkite šiuos daiktus:
 - o Vieną buteliuką Trudexa injekcijoms
 - o Vieną švirkštą su pritvirtinta adata
 - o Du alkoholiu suvilgytus šluostukus



- Patikrinkite vaisto tinkamumo laiką, nurodytą ant buteliuko. Jeigu nurodytas mėnuo ir metai jau praėję, vaisto nevartokite.

1) Injekcijos vietos parinkimas ir paruošimas

- Pasirinkite vietą ant šlaunies ar pilvo



- Kiekvieną kartą reikia švirkšti mažiausiai 3 cm atstumu nuo paskutiniosios injekcijos vietos.
 - o Nešvirkškite ten, kur oda paraudusi, pamėlusi ar suketėjusi. Tai gali būti infekcijos požymis.
 - o Injekcijos vietą sukamaisiais judesiais nuvalykite į pakuotę įdėtu alkoholiu suvilgytu šluostuku.
 - o Iki injekcijos šios vietos nelieskite.

2) Trudexa švirkštimas

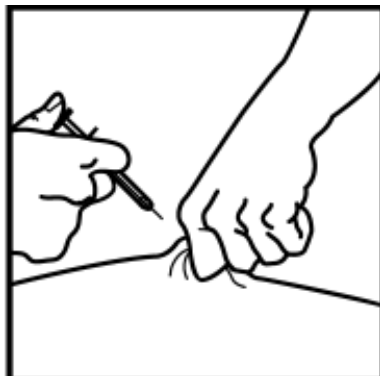
Trudexa dozės paruošimas injekcijai

- Buteliuko NEPURTYKITE.
- Nuo Trudexa buteliuko nuimkite plastikinį dangtelį. Nepašalinkite pilko kamščio ar aliumininio žiedo, juosiančio buteliuko viršų.
- Kitu alkoholiu suvilgytu šluostuku nuvalykite pilką buteliuko kamštį. Nuvalyto kamščio nelieskite rankomis.
- Atsargiai nuimkite dangtelį nuo švirkšto adatos, neliesdami jos ir ja nepaliesdami kito paviršiaus.
- Įsitikinkite, kad stūmoklis yra visiškai įkištas į švirkštą. Buteliuką vertikalčiai pastatę ant lygaus paviršiaus, pvz., stalo, durkite adata tiesiai į žiedą pilko kamščio centre. Jeigu duriate tinkamai, turite pajusti nestiprų pasipriešinimą, o paskui “pokštelėjimą”, kai adata praeina pro kamščio centrą. Pažiūrėkite į adatos smaigalį kamščio langelio viduje. Jeigu adata netiksliai įdurta į kamščio centrą, jausite pasipriešinimą, kai adata eis pro kamštį, ir nebus “pokštelėjimo”. Paskui adata gali būti įvesta kampu ir susilenkti, sulūžti ar trukdyti tinkamai pritraukti buteliuko turinį. Jeigu taip atsitiko, nebenaudokite švirkšto ar buteliuko.

- Buteliuką su įdurtą adata apverskite dugnu aukštyn akių lygyje. Įsitikinkite, kad adata yra žemiau tirpalo paviršiaus. Lėtai traukite stūmoklį atgal, kad pritrauktumėte tirpalą į švirkštą.
- Dar laikydami adatą buteliuke, patikrinkite, ar švirkšte nėra burbuliukų. Švelniai patapšnokite per švirkštą, kad visi burbuliukai susirinktų švirkšto viršuje, šalia adatos. Pamažu stumkite stūmoklį, kad burbuliukai iš švirkšto pasišalintų į buteliuką. Taip darydami atsitiktinai galite sušvirkšti tirpalo atgal į buteliuką. Tuomet lėtai patraukite stūmoklį ir visą buteliuko turinį sutraukite atgal į švirkštą.
- Adatą ištraukite iš buteliuko. Vėl **NELIESKITE** jos ir ja nepalieskite jokio paviršiaus.

Trudexa švirkštimas

- Viena ranka švelniai suimkite nuvalytos srities odą ir tvirtai laikykite.
- Kita ranka laikykite švirkštą 45° kampū į odą, nupjauta dalimi į viršų.



- Vienu greitu, staigiu judesiu įdurkite visą adatą į odą.
- Atleiskite viena ranka suimtą odą.
- Stumkite stūmoklį, kad sušvirkštumėte tirpalą – švirkštą galite ištuštinti per 2 - 5 sekundes.
- Kai švirkštas tuščias, ištraukite adatą iš odos, stengdamiesi tai atlikti tokiu pat kampu kaip ir įdūrėte.
- Nykščiu ar šluostuku prispauskite injekcijos vietą 10 s. Gali šiek tiek pakraujuoti. Injekcijos vietos netrinkite. Galite ją užklijuoti pleistru.

3) Priemonių išmetimas

- Trudexa švirkšto **NIEKADA** nenaudokite kartotinai. **NIEKADA** vėl neuždėkite gaubtelio ant adatos.
- Sušvirkštę Trudexa, nedelsdami išmeskite panaudotą švirkštą į specialų konteinerį taip, kaip nurodė gydytojas, slaugytoja ar vaistininkas.
- Konteinerį laikykite vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Pavartojus per daug Trudexa:

Jei atsitiktinai Trudexa švirkštėte dažniau negu Jums nurodė gydytojas, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ir pasakykite, kad pavartojote per daug vaisto. Visada su savimi pasiimkite vaisto išorinę dėžutę arba buteliuką, net jei jie tušti.

Pamiršus pavartoti Trudexa:

Jei pamiršote išvirkšti vaistą, kitą Trudexa dozę švirkškite iš karto prisiminę. Kitą dozę švirkškite tą dieną, kuri nustatyta pagal pradinį dozavimo režimą, neatsižvelgdami į tai, kad buvote pamiršę dozę.

Jeigu kiltų bet kokių klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. GALIMI ŠALUTINIAI POVEIKIAI

Trudexa, kaip ir visi kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems. Dauguma šių reiškinių yra nesunkūs ar vidutinio sunkumo. Tačiau kai kurie jų gali būti sunkūs ir juos reikia gydyti. Šalutinis poveikis gali atsirasti mažiausiai iki 5 mėnesių po paskutiniosios injekcijos.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote:

- Sunkų bėrimą, dilgėlinę ar kitus alerginės reakcijos požymius;
- Patinusius veidą, plaštakas ar pėdas;
- Pasunkėjusį kvėpavimą, rijimą;
- Dusulį, pasireiškiantį arba gulantis arba tinstant pėdoms;
- Požymių ir simptomų, leidžiančių manyti apie kraujotakos ligas: užsitęsusi karščiavimas, mėlynių atsiradimas, kraujavimas, blyškumas.

Kuo greičiau pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote šių reiškinių:

- Infekcijos požymių, pvz., karščiavimas, negalavimas, žaizdas, dantų problemų, deginimą šlapinantis;
- Silpnumo ar nuovargio pojūtį;
- Kosulį;
- Spengimą ausyse;
- Tirpimą;
- Dvejinimąsi akyse;
- Rankų ar kojų silpnumą.

Tai gali būti žemiau išvardyti šalutinio poveikio, pastebėto vartojant Trudexa, požymiai:

Labai dažni ($\geq 1/10$ pacientų):

- injekcijos vietos reakcijos (įskaitant skausmą, tinimą, paraudimą ar niežulį).

Dažni ($\geq 1/100$ ir $< 1/10$ pacientų):

- apatinių kvėpavimo takų infekcijos (pvz., bronchitas, pneumonija);
- viršutinių kvėpavimo takų infekcijos (pvz., peršalimas, sloga, sinusitas);
- šlapimo takų infekcija, paprastoji pūslelinė, juostinė pūslelinė;
- galvos svaigimas, taip pat ir vertigo, galvos skausmas;
- akių uždegimas;
- kosulys, gerklės skausmas;
- pykinimas, viduriavimas, pilvo skausmas, opelės burnoje;
- padidėjusi kepenų fermentų koncentracija;
- bėrimas, niežulys, plaukų slinkimas;
- nuovargis;
- karščiavimas.

Nedažni ($\geq 1/1000$ ir $< 1/100$ pacientų):

- sunkios infekcijos, pavyzdžiui, sepsis (kraujo užkrėtimas), sąnarių infekcija, grybelinės infekcijos;
- odos karpas;
- anemija, sumažėjęs leukocitų skaičius;
- alerginės reakcijos;
- padidėjusi lipidų koncentracija, sutrikęs apetitas;
- nerimas, depresija, mieguistumas ir sunkus užmigimas;
- nervų sistemos sutrikimai (pvz., išsėtinė sklerozė ir akies nervo uždegimas), skonio sutrikimai;
- regos sutrikimai;
- ausų diskomfortas;
- greito širdies plakimo pojūtis, aukštas kraujospūdis;
- astma, dusulys;

- su pilvu susiję simptomai (pvz., vėmimas, nevirškinimas, vidurių užkietėjimas), kraujavimas iš tiesiosios žarnos;
- odos ligos (pvz., psoriazė, egzema arba infekcijos), niežintis bėrimas, sulėtėjęs žaizdų gijimas;
- raumenų silpnumas;
- šlapinimosi sutrikimai (pvz., šlapime aptinkamas kraujas, padažnėjęs šlapinimasis);
- sustiprėjęs menstruacinis kraujavimas;
- į gripą panašūs simptomai, krūtinės skausmas, pėdų tinimas.

Reti (< 1/1000)

- glaukoma;
- odos vėžys;
- skydliaukės sutrikimai;
- šlapime aptinkamas baltymas.

Buvo pastebėtas kitoks pašalinis poveikis pacientams, kurie vartojo Trudexa: tuberkuliozė ir kitos oportunistinės infekcijos (infekcijos, kurios atsiranda, kai susilpnėja atsparumas ligoms); plaučių ligos.

Jeigu pasireiškia stiprus šalutinis poveikis arba jeigu atsiranda šiame lapelyje nepaminėtas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. KAIP LAIKYTI TRUDEXA

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje

Ant etiketės/lizdinės plokštelės/dėžutės po „EXP:“ („Tinka iki“) nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Trudexa buteliuko vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės to mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Buteliuką laikyti išorinėje dėžutėje. Negalima užšaldyti.

6. KITA INFORMACIJA

Trudexa 40 mg injekcinis tirpalas buteliukuose tiekiamas, kaip sterilus 40 mg adalimumabo tirpalas, ištirpintas 0,8 ml tirpale.

Trudexa sudėtyje yra

Veiklioji medžiaga yra adalimumabas.

Pagalbinės medžiagos yra manitolis, citrinos rūgšties monohidratas, natrio citratas, natrio divandenilio fosfato dihidratas, dinatrio fosfato dihidratas, natrio chloridas, polisorbatas 80, natrio hidroksidas ir injekcinis vanduo.

Kaip atrodo Trudexa buteliukas ir jo pakuotės turinys

Trudexa buteliukas yra stiklinis buteliukas, kuriame yra adalimumabo tirpalas. Kiekvienoje pakuotėje yra 1 buteliukas ir neužpildytas sterilus švirkštas bei 2 alkoholiu suvilgyti šluostukai.

Trudexa taip pat tiekiamas užpildytame švirkšte arba užpildytoje švirkštimo priemonėje.

Registravimo liudijimo turėtojas

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Jungtinė Karalystė

Gamintojas

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

Daugiau informacijos apie šį vaistinį preparatą gali suteikti vietinis registravimo liudijimo turėtojo atstovas.

België/Belgique/Belgien

Abbott SA
Parc Scientifique
Rue du Bosquet, 2
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve
Tél/Tel: + 32 10 475311

Luxembourg/Luxemburg

Abbott SA
Parc Scientifique
Rue du Bosquet, 2
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 10 475311

България

Т.П. Абот Лабораторис С.А.
ул. Оборище № 45
София 1504
Тел.: + 359 2 846 8429

Magyarország

Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.
Teve u. 1/a-c.
H-1139 Budapest
Tel.: +36 1 465 2100

Česká republika

Abbott Laboratories s. r. o.
Hadovka Office Park
Evropská 2590/33d
CZ-160 00 Praha 6
Tel: + 420 267 292 111

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
79, Simpson Street,
Marsa HMR 14,
Malta.
Tel: + 356 22983201

Danmark

Abbott Laboratories A/S
Smakkedalen 6
DK-2820 Gentofte
Tlf: + 45 39 77-00-00

Nederland

Abbott BV
Siriusdreef 51
NL-2132 WT Hoofddorp
Tel: + 31 (0) 23 5544400

Deutschland

Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck-Ring 2
D-65205 Wiesbaden
Tel: + 49 (0) 6122 58-0

Norge

Abbott Norge AS
PO Box 1, N-1330 Fornebu
Martin Linges vei 25,
N-1367 Snarøya
Tlf: + 47 81 55 99 20

Eesti

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h,
LV-1004 Riia
Lāti
Tel: + 371 7605580

Österreich

Abbott Ges.m.b.H.
Perfektastrasse 84A
A-1230 Wien
Tel: + 43 1 891-22

Ελλάδα

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ)Α.Β.Ε.Ε.
Λεωφόρος Βουλιαγμένης 512
GR 174 56 Άλιμος, Αθήνα
Τηλ: +30 21 0 9985-222

España

Abbott Laboratories, S.A.
Avenida de Burgos, 91
E-28050 Madrid
Tel: + 34 9 1 337-5200

France

Abbott France
10, rue d'Arcueil
BP 90233
F-94528 Rungis Cedex
Tél: + 33 (0) 1 45 60 25 00

Ireland

Abbott Laboratories, Ireland, Ltd
4051 Kingswood Drive
Citywest Business Campus
IRL – Dublin 24,
Tel: + 353 (0) 1 469-1500

Ísland

Vistor hf.
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Tel: +354 535 7000

Italia

Abbott SpA
I-04010 Campoverde di Aprilia
(Latina)
Tel: + 39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Θεοτόκη 4B
1055 Λευκωσία
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h,
LV-1004, Rīga
Tel: + 371 7605580

Lietuva

Abbott Laboratories Baltics

Polska

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 41
PL-02-672 Warszawa
Tel.: + 48 22 606-10-50

Portugal

Abbott Laboratórios, Lda.
Estrada de Alfragide, nº 67
Alfrapark, Edifício D,
P-2610-008 Amadora
Tel: + 351 (0) 21 472 7100

România

Abbott Laboratories S.A.
Bucharest Business Park
Șos. București-Ploiești 1A
Corp B, etaj 3, sector 1
013681 București
Tel: +40 21 529 30 00

Slovenija

Abbott Laboratories d.o.o.
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 (1) 43 22 322

Slovenská republika

Abbott Laboratories Slovakia s.r.o.
Trnavská cesta 70
SK-821 02 Bratislava 2
Tel: + 421 (0) 2 4445 4176

Suomi/Finland

Abbott OY
Pihätörmä 1A/Gårdsbrinken 1B
FIN-02240 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4120

Sverige

Abbott Scandinavia AB
Box 509/Gårdsvägen 8
S-169 29 Solna/S-169 70 Solna
Tel: + 46 (0) 8 5465 67 00

United Kingdom

Abbott Laboratories Ltd
Abbott House
Unit 2, Vanwall Road
Vanwall Business Park
Maidenhead
Berkshire SL6 4XE - UK
Tel: + 44 (0) 1628 773355

Vienibas 87h,
LV-1004, Rīga
Latvia
Tel: + 371 7605580

Informacinis lapelis paskutinį kartą patvirtintas {MMMM/mm}.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

INFORMACINIS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Trudexa 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
Adalimumabas

Prieš pradėdami vartoti šį vaistą, atidžiai perskaitykite visą informacinį lapelį.

- Neišmeskite lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Gydytojas Jums įteiks Ispėjamąją Paciento Kortelę, kurioje yra svarbios informacijos apie saugumo priemones. Apie tai reikia žinoti prieš pradėdant gydytis Trudexa ir gydantis šiuo vaistu. Šią Ispėjamąją Paciento Kortelę laikykite kartu su informaciniu lapeliu.
- Jeigu kiltų bet kokių klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums. Kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti net tokiu atveju, jeigu jų ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų.
- Jeigu pasireiškia stiprus šalutinis poveikis arba jeigu atsiranda šiame lapelyje nepaminėtas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys:

1. Kas yra Trudexa ir nuo ko jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Trudexa
3. Kaip vartoti Trudexa
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Trudexa
6. Kita informacija

1. KAS YRA TRUDEXA IR NUO KO JIS VARTOJAMAS

Trudexa vartojamas reumatoidiniam artritui, psoriaziniam artritui ir ankilozuojančiam spondilitui gydyti. Tai vaistas, mažinantis šių ligų uždegiminį procesą. Veiklioji vaisto medžiaga, adalimumabas, yra monokloninis žmogaus antikūnas, kurį gamina kultivuojamos ląstelės. Monokloniniai antikūnai – tai baltymai, kurie atpažįsta unikalius baltymus ir rišasi su jais. Adalimumabas rišasi su specifiniu baltymu (auglių nekrozės faktoriumi ar TNF α), kurio didesnis kiekis atsiranda tokių uždegiminių ligų, kaip reumatoidinis artritas, psoriazinis artritas ir ankilozuojantis spondilitas, atveju.

Reumatoidinis artritas

Reumatoidinis artritas – tai uždegiminė sąnarių liga. Jeigu Jums yra vidutinio sunkumo ar sunkus aktyvus reumatoidinis artritas, pirmiausia gali paskirti kitą, ligą modifikuojantį vaistą, pvz., metotreksatą. Jeigu šių vaistų poveikis yra nepakankamas, reumatoidiniam artritui gydyti paskirs Trudexa.

Trudexa taip pat gali būti naudojamas, gydant sunkios formos, aktyvų ir progresuojantį reumatoidinį artritą, kuris iki tol nebuvo gydomas metotreksatu.

Trudexa taip pat lėtina ligos sukeltą sąnarių kremzlės ir kaulo struktūrinį pakenkimą ir gerina fizinę funkciją.

Paprastai Trudexa yra vartojamas su metotreksatu. Jeigu gydytojas nuspręs, kad metotreksato nereikia, Trudexa galima vartoti vieną.

Psoriazinis artritas

Psoriazinis artritas yra su psoriaze susijęs sąnarių uždegimas.

Ankilozuojantis spondilitas

Ankilozuojantis spondilitas – tai stuburo uždegiminė liga. Jeigu sergate ankilozuojančiu spondilitu, Jums pirmiausia paskirs kitų vaistų. Jeigu gydant šiais vaistais nebus gautas pakankamas atsakas, ligos simptomams sumažinti Jums paskirs Trudexa.

Krono liga

Krono liga yra uždegiminė virškinimo trakto liga. Jeigu sergate Krono liga, pirmiausia Jus gydys kitais vaistais. Jei tie vaistai nesukels pakankamo atsako, ligos simptomams palengvinti Jums paskirs Trudexa.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT TRUDEXA

Trudexa vartoti draudžiama:

- Jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) adalimumabui ar bet kuriai pagalbinei Trudexa medžiagai.
- Jeigu Jums yra sunki infekcija, įskaitant ir aktyvią tuberkuliozę (žr. “Specialių atsargumo priemonių reikia”). Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu yra infekcijos požymių, pvz., karščiavimas, žaizdų, nuovargis, dantų problemų.
- Jeigu yra vidutinis ar sunkus širdies nepakankamumas. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu Jums buvo arba yra sunki širdies liga (žr. “Specialių atsargumo priemonių reikia”).

Specialių atsargumo priemonių reikia:

- Jeigu yra alerginių reakcijų, pvz., spaudimas krūtinėje, švokštimas, svaigimas, tinimas ar bėrimas, – daugiau Trudexa nešvirkškite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- Švirkšto adatos dangtelio sudėtyje yra natūralios gumos (latekso). Ji gali sukelti sunkių alerginių reakcijų pacientams, kurie yra jautrūs lateksui. Pacientams, kurie yra jautrūs lateksui, reikia patarti saugotis prisilietimo prie vidinio apsauginio sluoksnio.
- Jeigu yra infekcija, taip pat ilgalaikė ar lokalizuota (pvz., kojos opa) – prieš pradėdami vartoti Trudexa, pasitarkite su gydytoju. Jeigu kuo nors abejojate, kreipkitės į gydytoją.
- Vartodami Trudexa, galite daug greičiau įgyti infekciją, įskaitant sunkias infekcijas, tuberkuliozę, oportunistines infekcijas ir sepsį, kurios retais atvejais gali būti pavojingos gyvybei. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu atsirado karščiavimas, žaizdų, nuovargis ar dantų problemų.
- Kai kurie Trudexa vartojantys pacientai sirgo tuberkulioze, todėl gydytojas, prieš paskirdamas Trudexa, Jus ištirs dėl tuberkuliozės. Tai apims išsamią anamnezę, rentgeninį krūtinės ląstos ištyrimą ir tuberkulino testą. Apie šių tyrimų atlikimą reikia pažymėti Ispėjamojoje Paciento Kortelėje. Labai svarbu pasakyti gydytojui, jeigu sirgote tuberkulioze ar artimai bendravote su sergančiuoju tuberkulioze. Jeigu tuberkuliozės (nuolatinis kosulys, mažėjantis kūno svoris, apatija, nedidelis karščiavimas) ar kitos infekcijos požymių atsiranda gydantis arba po gydymo, nedelsdami pasakykite gydytojui.
- Pasakykite gydytojui, jeigu buvo pasikartojanti infekcija ar būklės, didinančios infekcijų riziką.
- Pasakykite gydytojui, jei esate B hepatito viruso (HBV) nešiotojas, jei sergate aktyvia HBV forma ar jeigu manote, kad galėjote užsikrėsti HBV. Trudexa vartojimas gali iššaukti HBV pakartotinį suaktyvėjimą asmenims, kurie yra šio viruso nešiotojai. Kai kuriais retai

pasitaikančiais atvejais, ypač tuomet, kai vartojate kitus vaistus, slopinančius imuninę sistemą, HBV pakartotinis suaktyvėjimas gali būti pavojingas gyvybei.

- Jeigu planuojate operuotis ar gydytis dantis, prašome įspėti Jūsų gydytoją, kad Jūs vartojate Trudexa.
- Jeigu sergate išsėtine skleroze, gydytojas nuspręs, ar Jums skirti Trudexa.
- Vartojant Trudexa, negalima skiepytis kai kuriomis vakcinomis. Prieš skiepydamiesi bet kuria vakcina, pasitarkite su gydytoju.
- Jeigu Jums yra nesunkus širdies nepakankamumas ir Jūs gydotės Trudexa, gydytojas atidžiai Jus stebės dėl širdies nepakankamumo. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu sirgote ar sergate sunkia širdies liga. Jeigu Jums naujai išsivystė ar paūmėjo esamas širdies nepakankamumas (pvz., prasidėjo dusulys ar patino pėdos), nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- Kai kuriems pacientams organizme gaminasi nepakankamai kraujo ląstelių, kurios padeda organizmui kovoti su infekcijomis arba padeda stabdyti kraujavimą. Jei Jums atsirado karščiavimas, kuris lengvai nepraeina, mėlynių ar jei per greitai prasideda kraujavimas, ar jeigu atrodote labai išblyškęs, nedelsiant susisiekite su gydytoju. Gali būti, kad gydytojas nutars nutraukti gydymą.
- Yra buvę tam tikrų vėžio rūšių labai retais atvejais pacientams, vartojantiems Trudexa ar kitus TNF blokuojančius vaistus. Žmonėms, sergantiems sunkesne reumatoidinio artrito forma ilgesnį laiką gali būti didesnė už vidutinę riziką susirgti vėžiu, kuris pažeidžia limfinę sistemą, vadinamą limfoma. Jei vartojate Trudexa, rizika gali padidėti. Be to, labai retai buvo stebimi nemelanominio odos vėžio atvejai pacientams, vartojusiems Trudexa.
- Kitokie nelimfominiai vėžiniai susirgimai pasitaikė pacientams, kurie sirgo tam tikra plaučių liga, vadinama lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL), ir buvo gydomi kitu TNF blokuojančiu vaistu. Jei sergate LOPL arba jei daug rūkote, turėtumėte paklausti gydytojo, ar gydymas TNF blokuojančiais vaistais Jums tinka.

Kitų vaistų vartojimas

Trudexa galima vartoti kartu su metotreksatu ar tam tikrais ligą modifikuojančiais antireumatiniais preparatais (sulfasalazinu, hidroksichlorokvinu, leflunomidu ir injekciniais aukso preparatais), steroidiniais vaistais arba skausmą malšinančiais vaistais, įskaitant nesteroidinius priešuždegiminius vaistus.

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Trudexa negalima vartoti su vaistais, kuriuose yra veikliosios medžiagos, anakinros. Jei kiltų klausimų, kreipkitės į gydytoją.

Trudexa vartojimas su maistu ir gėrimais

Trudexa sušvirkščiamas po oda, todėl maistas ir gėrimai neturėtų įtakoti Trudexa veikimo.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Trudexa poveikis nėščiosioms nežinomas, todėl joms vartoti šio vaisto nerekomenduojama. Jums nerekomenduojama pastoti, todėl, vartodamos Trudexa ir mažiausiai 5 mėnesius po paskutiniosios šio vaisto dozės, turite vartoti adekvačias kontracepcines priemones.

Nežinoma, ar adalimumabo patenka į motinos pieną.

Jeigu Jūs – žindanti motina, Trudexa vartojimo laikotarpiu ir mažiausiai 5 mėnesius po paskutiniosios šio vaisto dozės negalite žindyti kūdikio.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Trudexa neturėtų įtakoti Jūsų gebėjimo vairuoti ar valdyti mechanizmus.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Trudexa medžiagas

Šio vaisto sudėtyje, vienoje dozėje, yra mažiau, kaip 1 mmol natrio (23 mg), jis iš esmės yra „be natrio“.

3. KAIP VARTOTI TRUDEXA

Trudexa visada vartokite tiksliai taip, kaip pasakė gydytojas. Jeigu kuo nors abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Trudexa švirkščiamas į poodį. Įprastinė suaugusiųjų, sergančių reumatoidiniu artritu, psoriaziniu artritu ir ankilozuojančiu spondilitu, dozė yra 40 mg adalimumabo, švirkščiamo vieną kartą kas antrą savaitę. Įprastinė dozė Krono ligai gydyti yra 80 mg 0-inę savaitę ir 40 mg kas antrą savaitę, pradedant nuo 2-osios savaitės. Jeigu atsaką reikia gauti greičiau, gydytojas gali paskirti 160 mg dozę 0-inę savaitę (4 injekcijas per vieną parą arba po 2 injekcijas dvi paras iš eilės), 80 mg (2 injekcijas) 2-ąją savaitę ir vėliau po 40 mg (1 injekciją) kas antrą savaitę. Atsižvelgdamas į gaunamą atsaką, gydytojas gali padidinti dozę iki 40 mg kas savaitę. Trudexa švirkškite tokį laikotarpį, kokį nurodė gydytojas.

Reumatoidinio artrito atveju, vartodami Trudexa, toliau tęskite gydymą metotreksatu. Jeigu gydytojas nuspręs, kad metotreksato vartoti nereikia, Trudexa galima vartoti vieną.

Jeigu sergate reumatoidiniu artritu ir kartu su Trudexa nevartojate metotreksato, gydytojas gali skirti 40 mg adalimumabo kas savaitę.

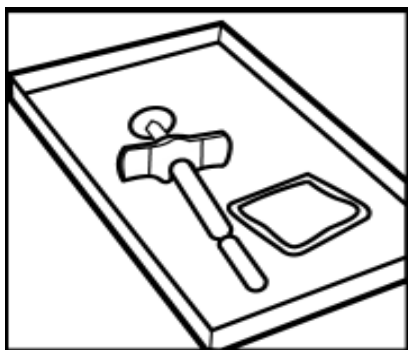
Nurodymai, kaip paruošti ir švirkšti Trudexa:

Toliau paaiškinta, kaip švirkšti Trudexa. Atidžiai perskaitykite nurodymus ir nuosekliai jų laikykitės. Gydytojas ar jo asistentas išmokys, kaip pačiam susišvirkšti vaisto. Nesistenkite švirkšti vaisto patys, kol nesate tikri, kad supratote, kaip paruošti ir švirkšti vaistą. Tik gerai išmokę, vaisto galite švirkštis patys arba jį gali švirkšti kitas, tai gebantis asmuo, pvz., šeimos narys arba draugas.

Injekcinio tirpalo negalima maišyti viename švirkšte ar buteliuke su jokiais kitais vaistais.

1) Paruošimas

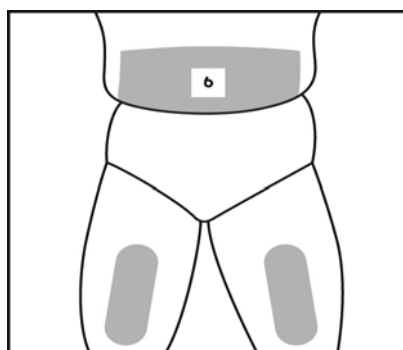
- Gerai nusiplaukite rankas
- Ant švaraus paviršiaus pasidėkite šiuos daiktus:
 - o Vieną užpildytą švirkštą Trudexa injekcijoms
 - o Vieną alkoholiu suvilgytą šluostuką



- Patikrinkite vaisto tinkamumo laiką, nurodytą ant švirkšto. Jeigu nurodytas mėnuo ir metai jau praėję, vaisto nevartokite.

2) Injekcijos vietos parinkimas ir paruošimas

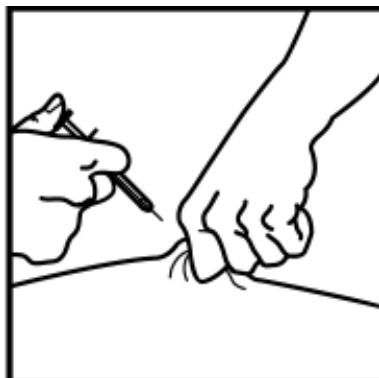
- Pasirinkite vietą ant šlaunies ar pilvo



- Kiekvieną kartą reikia švirkšti mažiausiai 3 cm atstumu nuo paskutiniosios injekcijos vietos.
 - o Nešvirkškite ten, kur oda paraudusi, pamėlusi ar suketėjusi. Tai gali būti infekcijos požymis.
 - o Injekcijos vietą sukamaisiais judesiais nuvalykite į pakuotę įdėtu alkoholiu suvilgytu šluostuku.
 - o Iki injekcijos šios vietos nelieskite.

3) Trudexa švirkštimas

- Švirkšto NEPURTYKITE
- Atsargiai nuimkite dangtelį nuo švirkšto adatos, neliesdami jos ir ja nepaliesdami kito paviršiaus.
- Viena ranka švelniai suimkite nuvalytos srities odą ir tvirtai laikykite.



- Kita ranka laikykite švirkštą 45° kampu į odą, nupjauta dalimi į viršų. Vienu greitu, staigiu judesiu įdurkite visą adatą į odą.
- Atleiskite viena ranka suimtą odą.
- Stumkite stūmoklį, kad sušvirkštumėte tirpalą – švirkštą galite ištuštinti per 2 - 5 sekundes.
- Kai švirkštas tuščias, ištraukite adatą iš odos, stengdamiesi tai atlikti tokiu pat kampu kaip ir įdūrėte.
- Nykščiu ar šluostuku prispauskite injekcijos vietą 10 s. Gali šiek tiek pakraujuoti. Injekcijos vietos netrinkite. Galite ją užklijuoti pleistru.

4) Priemonių išmetimas

- Trudexa švirkšto **NIEKADA** nenaudokite kartotinai. **NIEKADA** vėl neuždekite gaubtelio ant adatos.
- Sušvirkštą Trudexa, nedelsdami išmeskite panaudotą švirkštą į specialų konteinerį taip kaip nurodė gydytojas, slaugytoja ar vaistininkas.
- Konteinerį laikykite vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Pavartojus per daug Trudexa:

Jei atsitiktinai Trudexa švirkštėte dažniau, negu Jums nurodė gydytojas, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ir pasakykite, kad pavartojote per daug vaisto. Visada su savimi pasiimkite vaisto išorinę dėžutę, net jei ji tuščia.

Pamiršus pavartoti Trudexa:

Jei pamiršote išvirkšti vaistą, kitą Trudexa dozę švirkškite iš karto prisiminę. Kitą dozę švirkškite tą dieną, kuri nustatyta pagal pradinį dozavimo režimą, neatsižvelgdami į tai, kad buvote pamiršę dozę.

Jeigu kiltų bet kokių klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. GALIMI ŠALUTINIAI POVEIKIAI

Trudexa, kaip ir visi kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems. Dauguma šių reiškinių yra nesunkūs ar vidutinio sunkumo. Tačiau kai kurie jų gali būti sunkūs ir juos reikia gydyti. Šalutinis poveikis gali atsirasti mažiausiai iki 5 mėnesių po paskutiniosios injekcijos.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote:

- Sunkų bėrimą, dilgėlinę ar kitus alerginės reakcijos požymius;
- Patinusius veidą, plaštakas ar pėdas;
- Pasunkėjusį kvėpavimą, rijimą;
- Dusulį, pasireiškiantį arba gulantis arba tinstant pėdoms;
- Požymių ir simptomų, leidžiančių manyti apie kraujotakos ligas: užsitęsusių karščiavimų, mėlynių atsiradimą, kraujavimą, blyškumą.

Kuo greičiau pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote šių reiškinių:

- Infekcijos požymių, pvz., karščiavimą, negalavimą, žaizdas, dantų problemų, deginimą šlapinantis;
- Silpnumo ar nuovargio pojūtį;
- Kosulį;
- Spengimą ausyse;
- Tirpimą;
- Dvejinimąsi akyse;
- Rankų ar kojų silpnumą.

Tai gali būti žemiau išvardyti šalutinio poveikio, pastebėto vartojant Trudexa, požymiai:

Labai dažni ($\geq 1/10$ pacientų):

- injekcijos vietos reakcijos (įskaitant skausmą, tinimą, paraudimą ar niežulį).

Dažni ($\geq 1/100$ ir $< 1/10$ pacientų):

- apatinių kvėpavimo takų infekcijos (pvz., bronchitas, pneumonija);
- viršutinių kvėpavimo takų infekcijos (pvz., peršalimas, sloga, sinusitas);
- šlapimo takų infekcija, paprastoji pūslelinė, juostinė pūslelinė;
- galvos svaigimas, taip pat ir vertigo, galvos skausmas;
- akių uždegimas;
- kosulys, gerklės skausmas;
- pykinimas, viduriavimas, pilvo skausmas, opelės burnoje;
- padidėjusi kepenų fermentų koncentracija;
- bėrimas, niežulys, plaukų slinkimas;
- nuovargis;
- karščiavimas.

Nedažni ($\geq 1/1000$ ir $< 1/100$ pacientų):

- sunkios infekcijos, pavyzdžiui, sepsis (kraujo užkrėtimas), sąnarių infekcija, grybelinės infekcijos;
- odos karpos;
- anemija, sumažėjęs leukocitų skaičius;
- alerginės reakcijos;
- padidėjusi lipidų koncentracija, sutrikęs apetitas;
- nerimas, depresija, mieguistumas ir sunkus užmigimas;
- nervų sistemos sutrikimai (pvz., išsėtinė sklerozė ir akies nervo uždegimas), skonio sutrikimai;
- regos sutrikimai;
- ausų diskomfortas;
- greito širdies plakimo pojūtis, aukštas kraujospūdis;
- astma, dusulys;
- su pilvu susiję simptomai (pvz., vėmimas, nevirškinimas, vidurių užkietėjimas), kraujavimas iš tiesiosios žarnos;
- odos ligos (pvz., psoriazė, egzema arba infekcijos), niežintis bėrimas, sulėtėjęs žaizdų gijimas;
- raumenų silpnumas;
- šlapinimosi sutrikimai (pvz., šlapime aptinkamas kraujas, padažnėjęs šlapinimasis);
- sustiprėjęs menstruacinis kraujavimas;
- į gripą panašūs simptomai, krūtinės skausmas, pėdų tinimas.

Reti ($< 1/1000$)

- glaukoma;
- odos vėžys;
- skydliaukės sutrikimai;
- šlapime aptinkamas baltymas.

Buvo pastebėtas kitoks pašalinis poveikis pacientams, kurie vartojo Trudexa: tuberkuliozė ir kitos oportunistinės infekcijos (infekcijos, kurios atsiranda, kai susilpnėja atsparumas ligoms); plaučių ligos.

Jeigu pasireiškia stiprus šalutinis poveikis arba jeigu atsiranda šiame lapelyje nepaminėtas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. KAIP LAIKYTI TRUDEXA

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant etiketės/lizdinės plokštelės/dėžutės po „EXP:“ („Tinka iki:“) nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Trudexa užpildyto švirkšto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės to mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje. Negalima užšaldyti.

6. KITA INFORMACIJA

Trudexa 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame šviršte tiekiamas, kaip sterilus 40 mg adalimumabo tirpalas, ištirpintas 0,8 ml tirpale.

Trudexa sudėtyje yra

Veiklioji medžiaga yra adalimumabas.

Pagalbinės medžiagos yra manitolis, citrinos rūgšties monohidratas, natrio citratas, natrio divandenilio fosfato dihidratas, dinatrio fosfato dihidratas, natrio chloridas, polisorbato 80, natrio hidroksidas ir injekcinis vanduo.

Kaip atrodo Trudexa užpildytas švirkštas ir jo pakuotės turinys

Trudexa užpildytas švirkštas yra stiklinis švirkštas, kuriame yra adalimumabo tirpalas. Kiekvienoje pakuotėje yra 1, 2, 4 arba 6 užpildyti švirkštai bei, atitinkamai, 1, 2, 4 ar 6 alkoholiu suvilgyti šluostukai. Rinkoje gali būti ne visų dydžių pakuočių.

Trudexa taip pat tiekiamas buteliuke arba užpildytoje švirkštimo priemonėje.

Registravimo liudijimo turėtojas

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Jungtinė Karalystė

Gamintojas

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

Daugiau informacijos apie šį vaistinį preparatą gali suteikti vietinis registravimo liudijimo turėtojo atstovas.

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

Magyarország

Т.П. Абот Лабораторис С.А.
ул. Оборище № 45
София 1504
Тел.: + 359 2 846 8429

Česká republika

Abbott Laboratories s. r. o.
Hadovka Office Park
Evropská 2590/33d
CZ-160 00 Praha 6
Tel: + 420 267 292 111

Danmark

Abbott Laboratories A/S
Smakkedalen 6
DK-2820 Gentofte
Tlf: + 45 39 77-00-00

Deutschland

Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck-Ring 2
D-65205 Wiesbaden
Tel: + 49 (0) 6122 58-0

Eesti

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h, LV-1004, Riia
Läti
Tel: + 371 7605580

Ελλάδα

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ)Α.Β.Ε.Ε.
Λεωφόρος Βουλιαγμένης 512
GR 174 56 Άλιμος, Αθήνα
Τηλ: +30 21 0 9985-222

España

Abbott Laboratories, S.A.
Avenida de Burgos, 91
E-28050 Madrid
Tel: + 34 9 1 337-5200

France

Abbott France
10, rue d'Arcueil
BP 90233
F-94528 Rungis Cedex
Tél: + 33 (0) 1 45 60 25 00

Ireland

Abbott Laboratories, Ireland, Ltd
4051 Kingswood Drive
Citywest Business Campus
IRL – Dublin 24,

Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.
Teve u. 1/a-c.
H-1139 Budapest
Tel.: +36 1 465 2100

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
79, Simpson Street,
Marsa HMR 14,
Malta.
Tel: + 356 22983201

Nederland

Abbott BV
Siriusdreef 51
NL-2132 WT Hoofddorp
Tel: + 31 (0) 23 5544400

Norge

Abbott Norge AS
PO Box 1, N-1330 Fornebu
Martin Linges vei 25
N-1367 Snarøya
Tlf: + 47 81 55 99 20

Österreich

Abbott Ges.m.b.H.
Perfektastrasse 84A
A-1230 Wien
Tel: + 43 1 891-22

Polska

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 41
PL - 02-672 Warszawa
Tel.: + 48 22 606-10-50

Portugal

Abbott Laboratórios, Lda.
Estrada de Alfragide, nº 67
Alfrapark, Edifício D,
P-2610-008 Amadora
Tel: + 351 (0) 21 472 7100

România

Abbott Laboratories S.A.
Bucharest Business Park
Șos. București-Ploiești 1A
Corp B, etaj 3, sector 1
013681 București
Tel: +40 21 529 30 00

Slovenija

Abbott Laboratories d.o.o.
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 (1) 43 22 322

Tel: + 353 (0) 1 469-1500

Ísland

Vistor hf.
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Tel: +354 535 7000

Italia

Abbott SpA
I-04010 Campoverde di Aprilia
(Latina)
Tel: + 39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Θεοτόκη 4B
1055 Λευκωσία
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h, LV-1004, Rīga
Tel: + 371 7605580

Lietuva

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h, LV-1004, Rīga
Latvia
Tel: + 371 7605580

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

Informacinis lapelis paskutinį kartą patvirtintas {MMMM/mm}.

INFORMACINIS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Trudexa 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte su apsaugota adata
Adalimumabas

Prieš pradėdami vartoti šį vaistą, atidžiai perskaitykite visą informacinį lapelį.

- Neišmeskite lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Gydytojas Jums įteiks Ispėjamąją Paciento Kortelę, kurioje yra svarbios informacijos apie saugumo priemones. Apie tai reikia žinoti prieš pradėdant gydytis Trudexa ir gydantis šiuo vaistu. Šią Ispėjamąją Paciento Kortelę laikykite kartu su informaciniu lapeliu.
- Jeigu kiltų bet kokių klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums. Kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti net tokiu atveju, jeigu jų ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų.
- Jeigu pasireiškia stiprus šalutinis poveikis arba jeigu atsiranda šiame lapelyje nepaminėtas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys:

1. Kas yra Trudexa ir nuo ko jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Trudexa
3. Kaip vartoti Trudexa
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Trudexa
6. Kita informacija

1. KAS YRA TRUDEXA IR NUO KO JIS VARTOJAMAS

Trudexa vartojamas reumatoidiniam artritui, psoriaziniam artritui ir ankilozuojančiam spondilitui gydyti. Tai vaistas, mažinantis šių ligų uždegiminį procesą. Veiklioji vaisto medžiaga, adalimumabas, yra monokloninis žmogaus antikūnas, kurį gamina kultivuojamos ląstelės. Monokloniniai antikūnai – tai baltymai, kurie atpažįsta unikalius baltymus ir rišasi su jais. Adalimumabas rišasi su specifiniu baltymu (auglių nekrozės faktoriumi ar TNF α), kurio didesnis kiekis atsiranda tokių uždegiminių ligų, kaip reumatoidinis artritas, psoriazinis artritas ir ankilozuojantis spondilitas, atveju.

Reumatoidinis artritas

Reumatoidinis artritas – tai uždegiminė sąnarių liga. Jeigu Jums yra vidutinio sunkumo ar sunkus aktyvus reumatoidinis artritas, pirmiausia gali paskirti kitą, ligą modifikuojantį vaistą, pvz., metotreksatą. Jeigu šių vaistų poveikis yra nepakankamas, reumatoidiniam artritui gydyti paskirs Trudexa.

Trudexa taip pat gali būti naudojamas, gydant sunkios formos, aktyvų ir progresuojantį reumatoidinį artritą, kuris iki tol nebuvo gydomas metotreksatu.

Trudexa taip pat lėtina ligos sukeltą sąnarių kremzlės ir kaulo struktūrinį pakenkimą ir gerina fizinę funkciją.

Paprastai Trudexa yra vartojamas su metotreksatu. Jeigu gydytojas nuspręs, kad metotreksato nereikia, Trudexa galima vartoti vieną.

Psoriazinis artritas

Psoriazinis artritas yra su psoriaze susijęs sąnarių uždegimas.

Ankilozuojantis spondilitas

Ankilozuojantis spondilitas – tai stuburo uždegiminė liga. Jeigu sergate ankilozuojančiu spondilitu, Jums pirmiausia paskirs kitų vaistų. Jeigu gydant šiais vaistais nebus gautas pakankamas atsakas, ligos simptomams sumažinti Jums paskirs Trudexa.

Krono liga

Krono liga yra uždegiminė virškinimo trakto liga. Jeigu sergate Krono liga, pirmiausia Jus gydys kitais vaistais. Jei tie vaistai nesukels pakankamo atsako, ligos simptomams palengvinti Jums paskirs Trudexa.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT TRUDEXA

Trudexa vartoti draudžiama:

- Jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) adalimumabui ar bet kuriai pagalbinei Trudexa medžiagai.
- Jeigu Jums yra sunki infekcija, įskaitant ir aktyvią tuberkuliozę (žr. “Specialių atsargumo priemonių reikia”). Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu yra infekcijos požymių, pvz., karščiavimas, žaizdų, nuovargis, dantų problemų.
- Jeigu Jums yra sunkus širdies nepakankamumas. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu Jums buvo arba yra sunki širdies liga (žr. “Specialių atsargumo priemonių reikia”).

Specialių atsargumo priemonių reikia:

- Jeigu yra alerginių reakcijų, pvz., spaudimas krūtinėje, švokštimas, svaigimas, tinimas ar bėrimas, – daugiau Trudexa nešvirkškite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- Švirkšto adatos dangtelio sudėtyje yra natūralios gumos (latekso). Ji gali sukelti sunkių alerginių reakcijų pacientams, kurie yra jautrūs lateksui. Pacientams, kurie yra jautrūs lateksui, reikia patarti saugotis prisilietimo prie vidinio apsauginio sluoksnio.
- Jeigu yra infekcija, taip pat ilgalaikė ar lokalizuota (pvz., kojos opa) – prieš pradėdami vartoti Trudexa, pasitarkite su gydytoju. Jeigu kuo nors abejojate, kreipkitės į gydytoją.
- Vartodami Trudexa, galite daug greičiau įgyti infekciją, įskaitant sunkias infekcijas, tuberkuliozę, oportunistines infekcijas ir sepsį, kurios retais atvejais gali būti pavojingos gyvybei. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu atsirado karščiavimas, žaizdų, nuovargis ar dantų problemų.
- Kai kurie Trudexa vartojantys pacientai sirgo tuberkulioze, todėl gydytojas, prieš paskirdamas Trudexa, Jus ištirs dėl tuberkuliozės. Tai apims išsamią anamnezę, rentgeninį krūtinės ląstos ištyrimą ir tuberkulino testą. Apie šių tyrimų atlikimą reikia pažymėti Įspėjamojoje Paciento Kortelėje. Labai svarbu pasakyti gydytojui, jeigu sirgote tuberkulioze ar artimai bendravote su sergančiuoju tuberkulioze. Jeigu tuberkuliozės (nuolatinis kosulys, mažėjantis kūno svoris, apatija, nedidelis karščiavimas) ar kitos infekcijos požymių atsiranda gydantis arba po gydymo, nedelsdami pasakykite gydytojui.
- Pasakykite gydytojui, jeigu buvo pasikartojanti infekcija ar būklės, didinančios infekcijų riziką.
- Pasakykite gydytojui, jei esate B hepatito viruso (HBV) nešiotojas, jei sergate aktyvia HBV forma ar jeigu manote, kad galėsite užsikrėsti HBV. Trudexa vartojimas gali iššaukti HBV pakartotinį suaktyvėjimą asmenims, kurie yra šio viruso nešiotojai. Kai kuriais retai

pasitaikančiais atvejais, ypač tuomet, kai vartojate kitus vaistus, slopinančius imuninę sistemą, HBV pakartotinis suaktyvėjimas gali būti pavojingas gyvybei.

- Jeigu planuojate operuotis ar gydytis dantis, prašome įspėti jūsų gydytoją, kad jūs vartojate Trudexa.
- Jeigu sergate išsėtine skleroze, gydytojas nuspręs, ar Jums skirti Trudexa.
- Vartojant Trudexa, negalima skiepytis kai kuriomis vakcinomis. Prieš skiepydamiesi bet kuria vakcina, pasitarkite su gydytoju.
- Jeigu Jums yra nesunkus širdies nepakankamumas ir Jūs gydotės Trudexa, gydytojas atidžiai Jus stebės dėl širdies nepakankamumo. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu sergate ar sirgote sunkia širdies liga. Jeigu Jums naujai išsivystė ar paūmėjo esamas širdies nepakankamumas (pvz., prasidėjo dusulys ar patino pėdos), nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- Kai kuriems pacientams organizme gaminasi nepakankamai kraujo ląstelių, kurios padeda organizmui kovoti su infekcijomis arba padeda stabdyti kraujavimą. Jei jums atsirado karščiavimas, kuris lengvai nepraeina, mėlynių ar jei per greitai prasideda kraujavimas, ar jeigu atrodote labai išblyškęs, nedelsiant susisiekit su gydytoju. Gali būti, kad gydytojas nutars nutraukti gydymą.
- Yra buvę tam tikrų vėžio rūšių labai retais atvejais pacientams, vartojantiems Trudexa ar kitus TNF blokuojančius vaistus. Žmonėms, sergantiems sunkesne reumatoidinio artrito forma ilgesnį laiką gali būti didesnė už vidutinę riziką susirgti vėžiu, kuris pažeidžia limfinę sistemą, vadinamą limfoma. Jei vartojate Trudexa, rizika gali padidėti. Be to, labai retai buvo stebimi nemelanominio odos vėžio atvejai pacientams, vartojusiems Trudexa.
- Kitokie nelimfominiai vėžiniai susirgimai pasitaikė pacientams, kurie sirgo tam tikra plaučių liga, vadinama lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL), ir buvo gydomi kitu TNF blokuojančiu vaistu. Jei sergate LOPL arba jei daug rūkote, turėtumėte paklausti gydytojo, ar gydymas TNF blokuojančiais vaistais jums tinka.

Kitų vaistų vartojimas

Trudexa galima vartoti kartu su metotreksatu ar tam tikrais ligą modifikuojančiais antireumatiniais preparatais (sulfasalazinu, hidroksichlorokvinu, leflunomidu ir injekciniais aukso preparatais), steroidiniais vaistais arba skausmą malšinančiais vaistais, įskaitant nesteroidinius priešuždegiminius vaistus.

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Trudexa negalima vartoti su vaistais, kuriuose yra veikliosios medžiagos, anakinros. Jei kiltų klausimų, kreipkitės į gydytoją.

Trudexa vartojimas su maistu ir gėrimais

Kadangi Trudexa sušvirkščiamas po oda, todėl maistas ir gėrimai neturėtų įtakoti Trudexa veikimo.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Trudexa poveikis nėščiosioms nežinomas, todėl joms vartoti šio vaisto nerekomenduojama. Jums nerekomenduojama pastoti, todėl, vartodamos Trudexa ir mažiausiai 5 mėnesius po paskutiniosios šio vaisto dozės, turite vartoti adekvačias kontracepcines priemones.

Nežinoma, ar adalimumabo patenka į motinos pieną.

Jeigu Jūs – žindanti motina, Trudexa vartojimo laikotarpiu ir mažiausiai 5 mėnesius po paskutiniosios šio vaisto dozės negalite žindyti kūdikio.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Trudexa neturėtų įtakoti jūsų gebėjimo vairuoti ar valdyti mechanizmus.

3. KAIP VARTOTI TRUDEXA

Trudexa visada vartokite tiksliai taip, kaip pasakė gydytojas. Jeigu kuo nors abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Trudexa švirkščiamas į poodį. Įprastinė suaugusiųjų, sergančių reumatoidiniu artritu, psoriaziniu artritu ir ankilozuojančiu spondilitu, dozė yra 40 mg adalimumabo, švirkščiamo vieną kartą kas antrą savaitę. Įprastinė dozė Krono ligai gydyti yra 80 mg 0-inę savaitę ir 40 mg kas antrą savaitę, pradedant nuo 2-osios savaitės. Jeigu atsaką reikia gauti greičiau, gydytojas gali paskirti 160 mg dozę 0-inę savaitę (4 injekcijas per vieną parą arba po 2 injekcijas dvi paras iš eilės), 80 mg (2 injekcijas) 2-ąją savaitę ir vėliau po 40 mg (1 injekciją) kas antrą savaitę. Atsižvelgdamas į gaunamą atsaką, gydytojas gali padidinti dozę iki 40 mg kas savaitę. Trudexa švirkškite tokį laikotarpį, kokį nurodė gydytojas.

Reumatoidinio artrito atveju, vartodami Trudexa, toliau tęskite gydymą metotreksatu. Jeigu gydytojas nuspręs, kad metotreksato vartoti nereikia, Trudexa galima vartoti vieną.

Jeigu sergate reumatoidiniu artritu ir kartu su Trudexa nevartojate metotreksato, gydytojas gali skirti 40 mg adalimumabo kas savaitę.

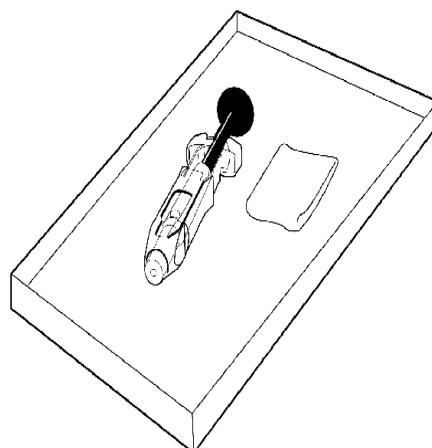
Nurodymai, kaip paruošti ir švirkšti Trudexa:

Toliau paaiškinta, kaip švirkšti Trudexa. Atidžiai perskaitykite nurodymus ir nuosekliai jų laikykitės. Gydytojas ar jo asistentas išmokys, kaip pačiam susišvirkšti vaisto. Nesistenkite švirkšti vaisto patys, kol nesate tikri, kad supratote, kaip paruošti ir švirkšti vaistą. Tik gerai išmokę vaisto galite švirkštis patys arba jį gali švirkšti kitas, tai gebantis asmuo, pvz., šeimos narys arba draugas.

Injekcinio tirpalo negalima maišyti viename švirkšte ar buteliuke su jokiais kitais vaistais.

1) Paruošimas

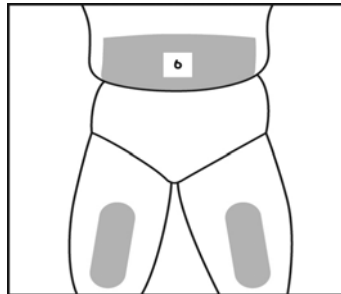
- Gerai nusiplaukite rankas
- Ant švaraus paviršiaus pasidėkite šiuos daiktus:
 - o Vieną užpildytą švirkštą Trudexa injekcijoms
 - o Vieną alkoholiu suvilgytą šluostuką



- Patikrinkite vaisto tinkamumo laiką, nurodytą ant švirkšto. Jeigu nurodytas mėnuo ir metai jau praėję, vaisto nevartokite.

2) Injekcijos vietos parinkimas ir paruošimas

- Pasirinkite vietą ant šlaunies ar pilvo



- Kiekvieną kartą reikia švirkšti mažiausiai 3 cm atstumu nuo paskutiniosios injekcijos vietos.
 - o Nešvirkškite ten, kur oda paraudusi, pamėlusi ar sukietėjusi. Tai gali būti infekcijos požymis.
 - o Injekcijos vietą sukamaisiais judesiais nuvalykite į pakuotę įdėtu alkoholiu suvilgytu šluostuku.
 - o Iki injekcijos šios vietos nelieskite.

3) Trudexa švirkštimas

- Švirkšto NEPURTYKITE
- Atsargiai nuimkite dangtelį nuo švirkšto adatos, neliesdami jos ir ja nepaliesdami kito paviršiaus.
- Viena ranka švelniai suimkite nuvalytos srities odą ir tvirtai laikykite.



- Kita ranka laikykite švirkštą 45° kampu į odą, nupjauta dalimi į viršų.
- Vienu greitu, staigiu judesiu įdurkite visą adatą į odą.
- Atleiskite viena ranka suimtą odą.
- Stumkite stūmoklį, kad sušvirkštumėte tirpalą – švirkštą galite ištuštinti per 2-5 sekundes.
- Kai švirkštas tuščias, ištraukite adatą iš odos, stengdamiesi tai atlikti tokiu pat kampu kaip ir įdūrėte.
- Nykščiu ar šluostuku prispauskite injekcijos vietą 10 s. Gali šiek tiek pakraujuoti. Injekcijos vietos netrinkite. Galite ją užklijuoti pleistru.

4) Priemonių išmetimas

- Trudexa švirkšto **NIEKADA** nenaudokite kartotinai. **NIEKADA** vėl neuždėkite gaubtelio ant adatos.

- Sušvirkštę Trudexa, nedelsdami išmeskite panaudotą švirkštą į specialų konteinerį taip, kaip nurodė gydytojas, slaugytoja ar vaistininkas.
- Konteinerį laikykite vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Pavartojus per daug Trudexa:

Jei atsitiktinai Trudexa švirkštėte dažniau, negu Jums nurodė gydytojas, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ir pasakykite, kad pavartojote per daug vaisto. Visada su savimi pasiimkite vaisto išorinę dėžutę, net jei ji tuščia.

Pamiršus pavartoti Trudexa:

Jei pamiršote išvirkšti vaistą, kitą Trudexa dozę švirkškite iš karto prisiminę. Kitą dozę švirkškite tą dieną, kuri nustatyta pagal pradinį dozavimo režimą, neatsižvelgdami į tai, kad buvote pamiršę dozę.

Jeigu kiltų bet kokių klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. GALIMI ŠALUTINIAI POVEIKIAI

Trudexa, kaip ir visi kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems. Dauguma šių reiškinių yra nesunkūs ar vidutinio sunkumo. Tačiau kai kurie jų gali būti sunkūs ir juos reikia gydyti. Šalutinis poveikis gali atsirasti mažiausiai iki 5 mėnesių po paskutiniosios injekcijos.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote:

- Sunkų bėrimą, dilgėlinę ar kitus alerginės reakcijos požymius;
- Patinusius veidą, plaštakas ar pėdas;
- Pasunkėjusį kvėpavimą, rijimą;
- Dusulį, pasireiškiantį arba gulantis arba tįstant pėdoms;
- Požymių ir simptomų, leidžiančių manyti apie kraujotakos ligas: užsitęsusį karščiavimą, mėlynių atsiradimą, kraujavimą, blyškumą.

Kuo greičiau pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote šių reiškinių:

- Infekcijos požymių, pvz., karščiavimą, negalavimą, žaizdas, dantų problemų, deginimą šlapinantis;
- Silpnumo ar nuovargio pojūtį;
- Kosulį;
- Spengimą ausyse;
- Tirpimą;
- Dvejinimąsi akyse;
- Rankų ar kojų silpnumą.

Tai gali būti žemiau išvardyti šalutinio poveikio, pastebėto vartojant Trudexa, požymiai:

Labai dažni ($\geq 1/10$ pacientų):

- injekcijos vietos reakcijos (įskaitant skausmą, tinimą, paraudimą ar niežulį).

Dažni ($\geq 1/100$ ir $< 1/10$ pacientų):

- apatinių kvėpavimo takų infekcijos (pvz., bronchitas, pneumonija);
- viršutinių kvėpavimo takų infekcijos (pvz., peršalimas, sloga, sinusitas);
- šlapimo takų infekcija, paprastoji pūslelinė, juostinė pūslelinė;
- galvos svaigimas, taip pat ir vertigo, galvos skausmas;
- akių uždegimas;
- kosulys, gerklės skausmas;
- pykinimas, viduriavimas, pilvo skausmas, opelės burnoje;

- padidėjusi kepenų fermentų koncentracija;
- bėrimas, niežulys, plaukų slinkimas;
- nuovargis;
- karščiavimas.

Nedažni ($\geq 1/1000$ ir $< 1/100$ pacientų):

- sunkios infekcijos, pavyzdžiui, sepsis (kraujo užkrėtimas), sąnarių infekcija, grybelinės infekcijos;
- odos karpos;
- anemija, sumažėjęs leukocitų skaičius;
- alerginės reakcijos;
- padidėjusi lipidų koncentracija, sutrikęs apetitas;
- nerimas, depresija, mieguistumas ir sunkus užmigimas;
- nervų sistemos sutrikimai (pvz., išsėtinė sklerozė ir akies nervo uždegimas), skonio sutrikimai;
- regos sutrikimai;
- ausų diskomfortas;
- greito širdies plakimo pojūtis, aukštas kraujospūdis;
- astma, dusulys;
- su pilvu susiję simptomai (pvz., vėmimas, nevirškinimas, vidurių užkietėjimas), kraujavimas iš tiesiosios žarnos;
- odos ligos (pvz., psoriazė, egzema arba infekcijos), niežintis bėrimas, sulėtėjęs žaizdų gijimas;
- raumenų silpnumas;
- šlapinimosi sutrikimai (pvz., šlapime aptinkamas kraujas, padažnėjęs šlapinimasis);
- sustiprėjęs menstruacinis kraujavimas;
- į gripą panašūs simptomai, krūtinės skausmas, pėdų tinimas.

Reti ($< 1/1000$)

- glaukoma;
- odos vėžys;
- skydliaukės sutrikimai;
- šlapime aptinkamas baltymas.

Buvo pastebėtas kitoks pašalinis poveikis pacientams, kurie vartojo Trudexa: tuberkuliozė ir kitos oportunistinės infekcijos (infekcijos, kurios atsiranda, kai susilpnėja atsparumas ligoms); plaučių ligos.

Jeigu pasireiškia stiprus šalutinis poveikis arba jeigu atsiranda šiame lapelyje nepaminėtas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. KAIP LAIKYTI TRUDEXA

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant etiketės/lizdinės plokštelės/dėžutės po „EXP:“(“Tinka iki:”) nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Trudexa užpildyto švirkšto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės to mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$). Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje. Negalima užšaldyti.

6. KITA INFORMACIJA

Trudexa 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte su apsaugota adata tiekiamas kaip sterilus 40 mg adalimumabo tirpalas, ištirpintas 0,8 ml tirpale.

Trudexa sudėtyje yra

Veiklioji medžiaga yra adalimumabas

Pagalbinės medžiagos yra manitolis, citrinos rūgšties monohidratas, natrio citratas, natrio divandenilio fosfato dihidratas, dinatrio fosfato dihidratas, natrio chloridas, polisorbato 80, natrio hidroksidas ir injekcinis vanduo.

Kaip atrodo Trudexa užpildytas švirkštas ir jo pakuotės turinys

Trudexa užpildytas švirkštas yra stiklinis švirkštas su apsaugota adata, kuriame yra adalimumabo tirpalas. Kiekvienoje pakuotėje yra 1 užpildytas švirkštas su apsaugota adata, skirtas naudotis ligininėms arba slaugos specialistams, bei 1 alkoholiu suvilgytas šluostukas.

Rinkoje gali būti ne visų dydžių pakuočių. Trudexa taip pat tiekiamas buteliuke arba užpildytoje švirkštimo priemonėje.

Registravimo liudijimo turėtojas

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Jungtinė Karalystė

Gamintojas

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

Daugiau informacijos apie šį vaistinį preparatą gali suteikti vietinis registravimo liudijimo turėtojo atstovas.

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

Danmark

Abbott Laboratories A/S
Smakkedalen 6
DK-2820 Gentofte
Tlf: + 45 39 77-00-00

Nederland

Abbott BV
Siriusdreef 51
NL-2132 WT Hoofddorp
Tel: + 31 (0) 23 5544400

Deutschland

Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck-Ring 2
D-65205 Wiesbaden
Tel: + 49 (0) 6122 58-0

Eesti

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h, LV-1004, Riia
Läti
Tel: + 371 7605580

Ελλάδα

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ)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
BP 90233
F-94528 Rungis Cedex
Tél: + 33 (0) 1 45 60 25 00

Ireland

Abbott Laboratories, Ireland, Ltd
4051 Kingswood Drive
Citywest Business Campus
IRL – Dublin 24,
Tel: + 353 (0) 1 469-1500

Ísland

Vistor hf.
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Tel: +354 535 7000

Italia

Abbott SpA
I-04010 Campoverde di Aprilia
(Latina)
Tel: + 39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Θεοτόκη 4B
1055 Λευκωσία

Norge

Abbott Norge AS
PO Box 1, N-1330 Fornebu
Martin Linges vei 25
N-1367 Snarøya
Tlf: + 47 81 55 99 20

Österreich

Abbott Ges.m.b.H.
Perfektastrasse 84A
A-1230 Wien
Tel: + 43 1 891-22

Polska

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 41
PL - 02-672 Warszawa
Tel.: + 48 22 606-10-50

Portugal

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

Τηλ.: +357 22 34 74 40

Tel: + 46 (0) 8 5465 67 00

Latvija

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h, LV-1004, Rīga
Tel: + 371 7605580

United Kingdom

Abbott Laboratories Ltd
Abbott House
Norden Road
Maidenhead
Berkshire SL6 4XE - UK
Tel: + 44 (0) 1628 773355

Lietuva

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h, LV-1004, Rīga
Latvia
Tel: + 371 7605580

Informacinis lapelis paskutinį kartą patvirtintas {MMMM/mm}.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

INFORMACINIS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Trudexa 40 mg injekcinis tirpalas užpildytoje švirkštimo priemonėje
Adalimumabas

Prieš pradėdami vartoti šį vaistą, atidžiai perskaitykite visą informacinį lapelį.

- Neišmeskite lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Gydytojas Jums įteiks Ispėjamąją Paciento Kortelę, kurioje yra svarbios informacijos apie saugumo priemones. Apie tai reikia žinoti prieš pradėdant gydytis Trudexa ir gydantis šiuo vaistu. Šią Ispėjamąją Paciento Kortelę laikykite kartu su informaciniu lapeliu.
- Jeigu kiltų bet kokių klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums. Kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti net tokiu atveju, jeigu jų ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų.
- Jeigu pasireiškia stiprus šalutinis poveikis arba jeigu atsiranda šiame lapelyje nepaminėtas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys:

1. Kas yra Trudexa ir nuo ko jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Trudexa
3. Kaip vartoti Trudexa
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Trudexa
6. Kita informacija

1. KAS YRA TRUDEXA IR NUO KO JIS VARTOJAMAS

Trudexa vartojamas reumatoidiniam artritui, psoriaziniam artritui ir ankilozuojančiam spondilitui gydyti. Tai vaistas, mažinantis šių ligų uždegiminį procesą. Veiklioji vaisto medžiaga, adalimumabas, yra monokloninis žmogaus antikūnas, kurį gamina kultivuojamos ląstelės. Monokloniniai antikūnai – tai baltymai, kurie atpažįsta unikalius baltymus ir rišasi su jais. Adalimumabas rišasi su specifiniu baltymu (auglių nekrozės faktoriumi ar TNF α), kurio didesnis kiekis atsiranda tokių uždegiminių ligų, kaip reumatoidinis artritas, psoriazinis artritas ir ankilozuojantis spondilitas, atveju.

Reumatoidinis artritas

Reumatoidinis artritas – tai uždegiminė sąnarių liga. Jeigu Jums yra vidutinio sunkumo ar sunkus aktyvus reumatoidinis artritas, pirmiausia gali paskirti kitą, ligą modifikuojantį vaistą, pvz., metotreksatą. Jeigu šių vaistų poveikis yra nepakankamas, reumatoidiniam artritui gydyti paskirs Trudexa.

Trudexa taip pat gali būti naudojamas, gydant sunkios formos, aktyvų ir progresuojantį reumatoidinį artritą, kuris iki tol nebuvo gydomas metotreksatu.

Trudexa taip pat lėtina ligos sukeltą sąnarių kremzlės ir kaulo struktūrinį pakenkimą ir gerina fizinę funkciją.

Paprastai Trudexa yra vartojamas su metotreksatu. Jeigu gydytojas nuspręs, kad metotreksato nereikia, Trudexa galima vartoti vieną.

Psoriazinis artritas

Psoriazinis artritas yra su psoriaze susijęs sąnarių uždegimas.

Ankilozuojantis spondilitas

Ankilozuojantis spondilitas – tai stuburo uždegiminė liga. Jeigu sergate ankilozuojančiu spondilitu, Jums pirmiausia paskirs kitų vaistų. Jeigu gydant šiais vaistais nebus gautas pakankamas atsakas, ligos simptomams sumažinti Jums paskirs Trudexa.

Krono liga

Krono liga yra uždegiminė virškinimo trakto liga. Jeigu sergate Krono liga, pirmiausia Jus gydys kitais vaistais. Jei tie vaistai nesukels pakankamo atsako, ligos simptomams palengvinti Jums paskirs Trudexa.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT TRUDEXA

Trudexa vartoti dradžiama:

- Jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) adalimumabui ar bet kuriai pagalbinei Trudexa medžiagai.
- Jeigu Jums yra sunki infekcija, įskaitant ir aktyvią tuberkuliozę (žr. “Specialių atsargumo priemonių reikia”). Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu yra infekcijos požymių, pvz., karščiavimas, žaizdų, nuovargis, dantų problemų.
- Jeigu yra vidutinis ar sunkus širdies nepakankamumas. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu Jums buvo arba yra sunki širdies liga (žr. “Specialių atsargumo priemonių reikia”).

Specialių atsargumo priemonių reikia:

- Jeigu yra alerginių reakcijų, pvz., spaudimas krūtinėje, švokštimas, svaigimas, tinimas ar bėrimas, – daugiau Trudexa nešvirkškite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- Švirkšto adatos dangtelio sudėtyje yra natūralios gumos (latekso). Ji gali sukelti sunkių alerginių reakcijų pacientams, kurie yra jautrūs lateksui. Pacientams, kurie yra jautrūs lateksui, reikia patarti saugotis prisilietimo prie vidinio apsauginio sluoksnio.
- Jeigu yra infekcija, taip pat ilgalaikė ar lokalizuota (pvz., kojos opa) – prieš pradėdami vartoti Trudexa, pasitarkite su gydytoju. Jeigu kuo nors abejojate, kreipkitės į gydytoją.
- Vartodami Trudexa, galite daug greičiau įgyti infekciją, įskaitant sunkias infekcijas, tuberkuliozę, oportunistines infekcijas ir sepsį, kurios retais atvejais gali būti pavojingos gyvybei. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu atsirado karščiavimas, žaizdų, nuovargis ar dantų problemų.
- Kai kurie Trudexa vartojantys pacientai sirgo tuberkulioze, todėl gydytojas, prieš paskirdamas Trudexa, Jus ištirs dėl tuberkuliozės. Tai apims išsamią anamnezę, rentgeninį krūtinės ląstos ištyrimą ir tuberkulino testą. Apie šių tyrimų atlikimą reikia pažymėti Ispėjamojoje Paciento Kortelėje. Labai svarbu pasakyti gydytojui, jeigu sirgote tuberkulioze ar artimai bendravote su sergančiuoju tuberkulioze. Jeigu tuberkuliozės (nuolatinis kosulys, mažėjantis kūno svoris, apatija, nedidelis karščiavimas) ar kitos infekcijos požymių atsiranda gydantis arba po gydymo, nedelsdami pasakykite gydytojui.
- Pasakykite gydytojui, jeigu buvo pasikartojanti infekcija ar būklės, didinančios infekcijų riziką.
- Pasakykite gydytojui, jei esate B hepatito viruso (HBV) nešiotojas, jei sergate aktyvia HBV forma ar jeigu manote, kad galėjote užsikrėsti HBV. Trudexa vartojimas gali iššaukti HBV pakartotinį suaktyvėjimą asmenims, kurie yra šio viruso nešiotojai. Kai kuriais retai

pasitaikančiais atvejais, ypač tuomet, kai vartojate kitus vaistus, slopinančius imuninę sistemą, HBV pakartotinis suaktyvėjimas gali būti pavojingas gyvybei.

- Jeigu planuojate operuotis ar gydytis dantis, prašome įspėti jūsų gydytoją, kad jūs vartojate Trudexa.
- Jeigu sergate išsėtine skleroze, gydytojas nuspręs, ar Jums skirti Trudexa.
- Vartojant Trudexa, negalima skiepytis kai kuriomis vakcinomis. Prieš skiepydamiesi bet kuria vakcina, pasitarkite su gydytoju.
- Jeigu Jums yra nesunkus širdies nepakankamumas ir Jūs gydotės Trudexa, gydytojas atidžiai Jus stebės dėl širdies nepakankamumo. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu sirgote ar sergate sunkia širdies liga. Jeigu Jums naujai išsivystė ar paūmėjo esamas širdies nepakankamumas (pvz., prasidėjo dusulys ar patino pėdos), nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- Kai kuriems pacientams organizme gaminasi nepakankamai kraujo ląstelių, kurios padeda organizmui kovoti su infekcijomis arba padeda stabdyti kraujavimą. Jei jums atsirado karščiavimas, kuris lengvai nepraeina, mėlynių ar jei per greitai prasideda kraujavimas, ar jeigu atrodote labai išblyškęs, nedelsiant susisiekit su gydytoju. Gali būti, kad gydytojas nutars nutraukti gydymą.
- Yra buvę tam tikrų vėžio rūšių labai retais atvejais pacientams, vartojantiems Trudexa ar kitus TNF blokuojančius vaistus. Žmonėms, sergantiems sunkesne reumatoidinio artrito forma ilgesnį laiką gali būti didesnė už vidutinę riziką susirgti vėžiu, kuris pažeidžia limfinę sistemą, vadinamą limfoma. Jei vartojate Trudexa, rizika gali padidėti. Be to, labai retai buvo stebimi nemelanominio odos vėžio atvejai pacientams, vartojusiems Trudexa.
- Kitokie nelimfominiai vėžiniai susirgimai pasitaikė pacientams, kurie sirgo tam tikra plaučių liga, vadinama lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL), ir buvo gydomi kitu TNF blokuojančiu vaistu. Jei sergate LOPL arba jei daug rūkote, turėtumėte paklausti gydytojo, ar gydymas TNF blokuojančiais vaistais jums tinka.

Kitų vaistų vartojimas

Trudexa galima vartoti kartu su metotreksatu ar tam tikrais ligą modifikuojančiais antireumatiniais preparatais (sulfasalazinu, hidroksichlorokvinu, leflunomidu ir injekciniais aukso preparatais), steroidiniais vaistais arba skausmą malšinančiais vaistais, įskaitant nesteroidinius priešuždegiminius vaistus.

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Trudexa negalima vartoti su vaistais, kuriuose yra veikliosios medžiagos, anakinros. Jei kiltų klausimų, kreipkitės į gydytoją.

Trudexa vartojimas su maistu ir gėrimais

Kadangi Trudexa sušvirkščiamas po oda, todėl maistas ir gėrimai neturėtų įtakoti Trudexa veikimo.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Trudexa poveikis nėščiosioms nežinomas, todėl joms vartoti šio vaisto nerekomenduojama. Jums nerekomenduojama pastoti, todėl, vartodamos Trudexa ir mažiausiai 5 mėnesius po paskutiniosios šio vaisto dozės, turite vartoti adekvačias kontracepcines priemones.

Nežinoma, ar adalimumabo patenka į motinos pieną.

Jeigu Jūs – žindanti motina, Trudexa vartojimo laikotarpiu ir mažiausiai 5 mėnesius po paskutiniosios šio vaisto dozės negalite žindyti kūdikio.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Trudexa neturėtų įtakoti jūsų gebėjimo vairuoti ar valdyti mechanizmus.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Trudexa medžiagas

Šio vaisto sudėtyje, vienoje dozėje, yra mažiau, kaip 1 mmol natrio (23 mg), jis iš esmės yra „be natrio“.

3. KAIP VARTOTI TRUDEXA UŽPILDYTĄ ŠVIRKŠTIMO PRIEMONĘ

Trudexa visada vartokite tiksliai taip, kaip pasakė gydytojas. Jeigu kuo nors abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Trudexa švirkščiamas į poodį. Įprastinė suaugusiųjų, sergančių reumatoidiniu artritu, psoriaziniu artritu ir ankilozuojančiu spondilitu, dozė yra 40 mg adalimumabo, švirkščiamo vieną kartą kas antrą savaitę. Įprastinė dozė Krono ligai gydyti yra 80 mg 0-inę savaitę ir 40 mg kas antrą savaitę, pradedant nuo 2-osios savaitės. Jeigu atsaką reikia gauti greičiau, gydytojas gali paskirti 160 mg dozę 0-inę savaitę (4 injekcijas per vieną parą arba po 2 injekcijas dvi paras iš eilės), 80 mg (2 injekcijas) 2-ąją savaitę ir vėliau po 40 mg (1 injekciją) kas antrą savaitę. Atsižvelgdamas į gaunamą atsaką, gydytojas gali padidinti dozę iki 40 mg kas savaitę. Trudexa švirkškite tokį laikotarpį, kokį nurodė gydytojas.

Reumatoidinio artrito atveju, vartodami Trudexa, toliau tęskite gydymą metotreksatu. Jeigu gydytojas nuspręs, kad metotreksato vartoti nereikia, Trudexa galima vartoti vieną.

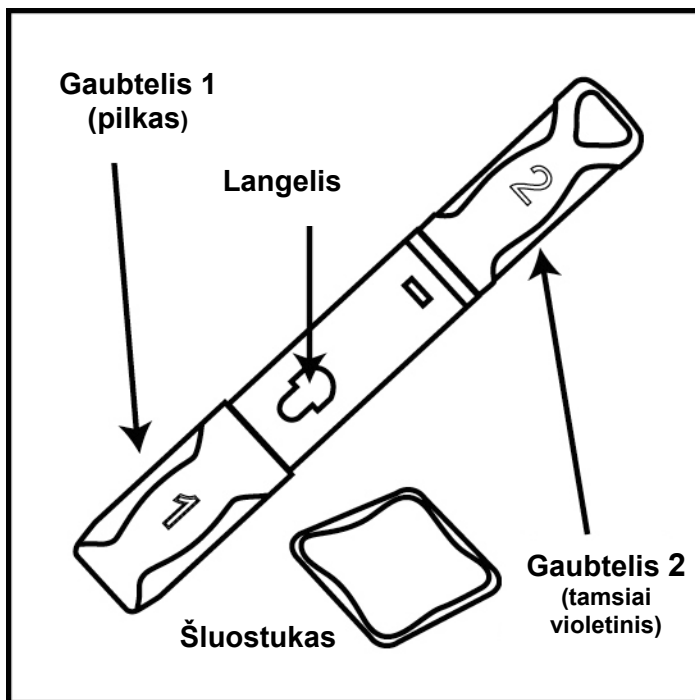
Jeigu sergate reumatoidiniu artritu ir kartu su Trudexa nevartojate metotreksato, gydytojas gali skirti 40 mg Trudexa kas savaitę.

Savarankiškas Trudexa švirkštimas

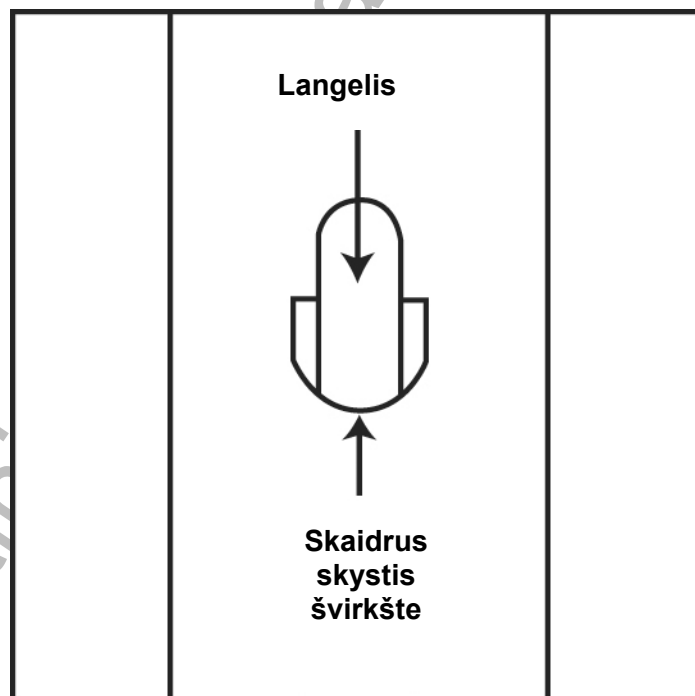
Toliau paaiškinta, kaip savarankiškai susišvirkšti Trudexa, naudojant užpildytą švirkštimo priemonę. Atidžiai perskaitykite nurodymus ir nuosekliai jų laikykitės. Gydytojas ar jo asistentas išmokys, kaip pačiam susišvirkšti vaisto. Nesistenkite švirkšti vaisto patys, kol nesate tikri, kad supratote, kaip paruošti ir švirkšti vaistą. Tik gerai išmoke, vaisto galite švirkštis patys arba jį gali švirkšti kitas, tai gebantis asmuo, pvz., šeimos narys arba draugas.

Ką reikia daryti prieš savarankiškai susišvirkščiant Trudexa po oda?

1. Gerai nusiplaukite rankas.
2. Iš šaldytuvo paimkite padėklą su viena doze, ant kurio yra Trudexa užpildyta švirkštimo priemonė.
3. Užpildytos švirkštimo priemonės nepurtykite ir nenumeskite.
4. Ant švaraus paviršiaus padėkite šiuos daiktus:
 - o vieną Trudexa užpildytą švirkštimo priemonę ;
 - o vieną alkoholiu suvilgytą šluostuką.

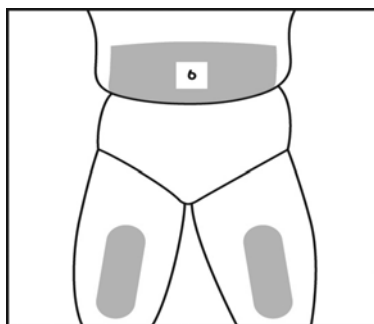


5. Patikrinkite vaisto tinkamumo laiką, nurodytą ant užpildytos švirkštimo priemonės etiketės (EXP:). Jeigu nurodytas mėnuo ir metai jau praėję, vaisto nevartokite.
6. Užpildytą švirkštimo priemonę laikykite, atsukę į viršų pilku gaubteliu (pažymėtas „1“). Pro užpildytos švirkštimo priemonės šoninius langelius pažiūrėkite, kaip atrodo Trudexa tirpalas. Jis turi būti skaidrus ir bespalvis. Jei tirpalas drumstas ar spalva pakitusi, arba jame yra dribsnių ar dalelių, jį naudoti draudžiama. Nenaudokite užpildytos švirkštimo priemonės, jei ji buvo užšalusi arba palikta tiesioginių saulės spindulių apšviestoje vietoje.



Kur reikia švirkšti vaistą?

1. Pasirinkite vietą šlaunies viršutinėje dalyje arba ant pilvo (išskyrus sritį aplink bambą).



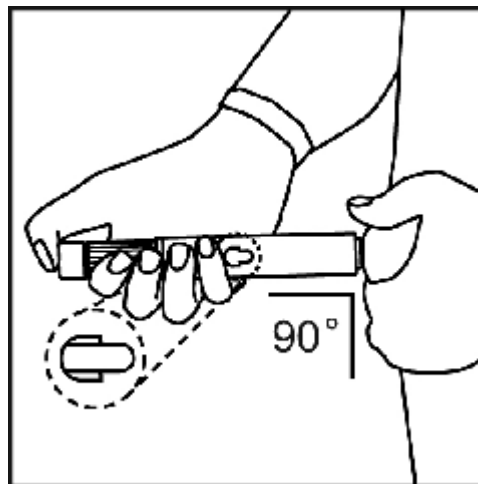
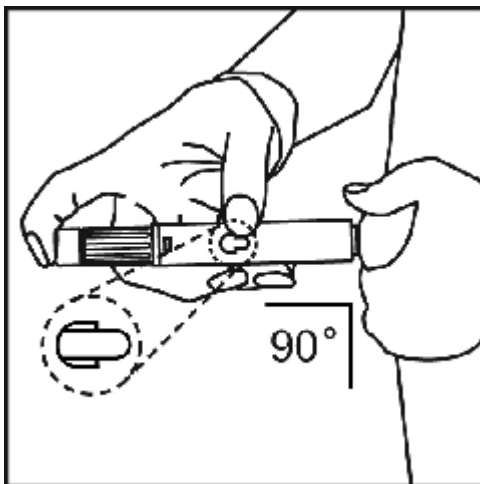
2. Kaskart keiskite injekcijos vietą, kad viename plote neatsirastų skausmingumas. Kiekvieną kartą reikia švirkšti mažiausiai 3 cm atstumu nuo paskutiniosios injekcijos vietos.
3. Nešvirkškite ten, kur oda paraudusi, pamėlusi ar sukietėjusi. Tai gali būti infekcijos požymis.

Kaip reikia susišvirkšti vaistą?

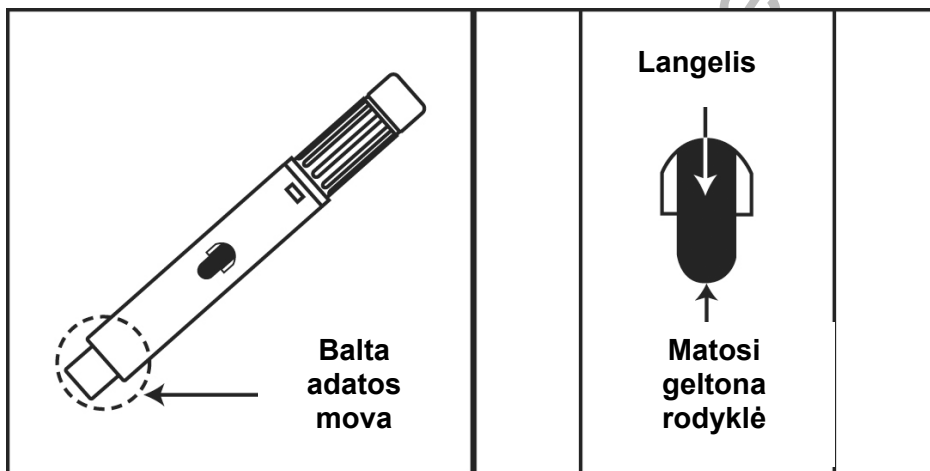
1. Injekcijos vietą sukamaisiais judesiais nuvalykite į pakuotę įdėtu alkoholiu suvilgytu šluostuku. Iki injekcijos šios vietos nelieskite.
2. Užpildytą švirkštimo priemonę laikykite viena ranka, pilkas gaubtelis (1) pasuktas į apačią. Kita ranka tiesiai patraukite pilką gaubtelį (1) ir jį nuimkite. Patikrinkite, ar mažas pilkas švirkšto adatos dangtelis nusiėmė su gaubtelio. Tada pasimatys balta adatos mova. Nelieskite adatos, esančios cilindre. **NEUŽDĖKITE GAUBTELIO PAKARTOTINAI**, nes galite sugadinti viduje esančią adatą.
3. Tiesiai patraukite tamsiai violetinės spalvos apsauginį gaubtelį (pažymėtą "2"), kad atsidengtų tamsiai violetinės spalvos viršuje esantis aktyvavimo mygtukas. Dabar užpildyta švirkštimo priemonė paruošta naudojimui. Tamsiai violetinės spalvos aktyvavimo mygtuko nespauskite tol, kol jis nebus tinkamai nustatytas, nes tada gali ištekti vaistai. **NEUŽDĖKITE GAUBTELIO KARTOTINAI, nes dėl to šioje vietoje gali įvykti nutekėjimas.**

Švirkštimas

1. Laisvąją ranką švelniai suimkite didesnę nuvalytos odos plotą injekcijos vietoje ir tvirtai laikykite (žr. žemiau).
2. Užpildytos švirkštimo priemonės baltąją galą laikykite pasukę link odos paviršiaus tinkamu kampu (90 laipsnių), taip, kad matytųsi langelis.
3. Laikydami užpildytos švirkštimo priemonės cilindrą, nestipriai paspauskite žemyn injekcijos vietoje (laikydami vienoje vietoje ir nejudindami).
4. Kai jau būsite pasiruošę pradėti švirkšti vaistus (žr. žemiau), rodomuoju pirštu arba nykščiu paspauskite viršuje esantį tamsiai violetinės spalvos mygtuką. Išlendant adatai, pasigirs spragtelėjimas, adatai judant pirmyn, pajusite nestiprų įdūrimą.
5. Su ta pačia jėga toliau spauskite ir laikykite užpildytą švirkštimo priemonę vienoje vietoje apie 10 sekundžių, kad visiškai užbaigtumėte vaisto švirkštimą. Kol švirkščiate vaistą, užpildytos švirkštimo priemonės neištraukite.



6. Injekcijos metu pro langelius matosi judanti geltona rodyklė. Injekcija baigiama, kai rodyklė nustoja judėti.
7. Užpildytą švirkštimo priemonę atitraukite nuo injekcijos vietos tiesiai aukštyn. Balta adatos mova užveina žemyn ant adatos ir užsifiksuoja virš adatos galo. Nelieskite adatos. Balta adatos mova saugo, kad neprisiliestumėte prie adatos.



8. Injekcijos vietoje galite pastebėti kraujo dėmelę. Galite paspaudę palaikyti vatos tamponėlį ar marlės gabalėlį injekcijos vietoje apie 10 sekundžių. Netrinkite injekcijos vietos. Jei norite, uždėkite pleistrą.

Priemonių išmetimas

- Nė vieno iš gaubtelių nedėkite atgal ant užpildytos švirkštimo priemonės.
- Nedelsdami išmeskite panaudotą švirkštimo priemonę į specialų konteinerį taip, kaip nurodė gydytojas, slaugytoja ar vaistininkas.
- Šį konteinerį laikykite vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.
- Panaudotų užpildytų švirkštimo priemonių niekada nedėkite į įprastinę buitinę šiukšliadėžę.
- Kiekvieną užpildytą švirkštimo priemonę naudokite tik vienai injekcijai atlikti.

Pavartojus per daug Trudexa:

Jei atsitiktinai Trudexa švirkštėte dažniau negu Jums nurodė gydytojas, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ir pasakykite, kad pavartojote per daug vaisto. Visada su savimi pasiimkite vaisto išorinę dėžutę arba užpildytą švirkštimo priemonę, net jei jie tušti.

Pamiršus pavartoti Trudexa:

Jei pamiršote įšvirkšti vaistą, kitą Trudexa dozę švirkškite iš karto prisiminę. Kitą dozę švirkškite tą dieną, kuri nustatyta pagal pradinį dozavimo režimą, neatsižvelgdami į tai, kad buvote pamiršę dozę.

Jeigu kiltų bet kokių klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. GALIMI ŠALUTINIAI POVEIKIAI

Trudexa, kaip ir visi kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems. Dauguma šių reiškinių yra nesunkūs ar vidutinio sunkumo. Tačiau kai kurie jų gali būti sunkūs ir juos reikia gydyti. Šalutinis poveikis gali atsirasti mažiausiai iki 5 mėnesių po paskutiniosios injekcijos.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote:

- Sunkų bėrimą, dilgėlinę ar kitus alerginės reakcijos požymius;
- Patinusius veidą, plaštakas ar pėdas;
- Pasunkėjusį kvėpavimą, rijimą;
- Dusulį, pasireiškiantį arba gulantis arba tinstant pėdoms;
- Požymių ir simptomų, leidžiančių manyti apie kraujotakos ligas: užsitususį karščiavimą, mėlynių atsiradimą, kraujavimą, blyškumą.

Kuo greičiau pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote šių reiškinių:

- Infekcijos požymių, pvz., karščiavimą, negalavimą, žaizdas, dantų problemų, deginimą šlapinantis;
- Silpnumo ar nuovargio pojūtį;
- Kosulį;
- Spengimą ausyse;
- Tirpimą;
- Dvejinimąsi akyse;
- Rankų ar kojų silpnumą.

Tai gali būti žemiau išvardyti šalutinio poveikio, pastebėto vartojant Trudexa, požymiai:

Labai dažni ($\geq 1/10$ pacientų):

- injekcijos vietos reakcijos (įskaitant skausmą, tinimą, paraudimą ar niežulį).

Dažni ($\geq 1/100$ ir $< 1/10$ pacientų):

- apatinių kvėpavimo takų infekcijos (pvz., bronchitas, pneumonija);
- viršutinių kvėpavimo takų infekcijos (pvz., peršalimas, sloga, sinusitas);
- šlapimo takų infekcija, paprastoji pūslelinė, juostinė pūslelinė;
- galvos svaigimas, taip pat ir vertigo, galvos skausmas;
- akių uždegimas;
- kosulys, gerklės skausmas;
- pykinimas, viduriavimas, pilvo skausmas, opelės burnoje;
- padidėjusi kepenų fermentų koncentracija;
- bėrimas, niežulys, plaukų slinkimas;
- nuovargis;
- karščiavimas.

Nedažni ($\geq 1/1000$ ir $< 1/100$ pacientų):

- sunkios infekcijos, pavyzdžiui, sepsis (kraujo užkrėtimas), sąnarių infekcija, grybelinės infekcijos;
- odos karpas;
- anemija, sumažėjęs leukocitų skaičius;
- alerginės reakcijos;
- padidėjusi lipidų koncentracija, sutrikęs apetitas;
- nerimas, depresija, mieguistumas ir sunkus užmigimas;

- nervų sistemos sutrikimai (pvz., išsėtinė sklerozė ir akies nervo uždegimas), skonio sutrikimai;
- regos sutrikimai;
- ausų diskomfortas;
- greito širdies plakimo pojūtis, aukštas kraujospūdis;
- astma, dusulys;
- su pilvu susiję simptomai (pvz., vėmimas, nevirškinimas, vidurių užkietėjimas), kraujavimas iš tiesiosios žarnos;
- odos ligos (pvz., psoriazė, egzema arba infekcijos), niežintis bėrimas, sulėtėjęs žaizdų gijimas;
- raumenų silpnumas;
- šlapinimosi sutrikimai (pvz., šlapime aptinkamas kraujas, padažnėjęs šlapinimasis);
- sustiprėjęs menstruacinis kraujavimas;
- į gripą panašūs simptomai, krūtinės skausmas, pėdų tinimas.

Reti (< 1/1000)

- glaukoma;
- odos vėžys;
- skydliaukės sutrikimai;
- šlapime aptinkamas baltymas.

Buvo pastebėtas kitoks pašalinis poveikis pacientams, kurie vartojo Trudexa: tuberkuliozė ir kitos oportunistinės infekcijos (infekcijos, kurios atsiranda, kai susilpnėja atsparumas ligoms); plaučių ligos.

Jeigu pasireiškia stiprus šalutinis poveikis arba jeigu atsiranda šiame lapelyje nepaminėtas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. KAIP LAIKYTI TRUDEXA

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant etiketės/lizdinės plokštelės/dėžutės po „EXP:“ („Tinka iki:“) nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Trudexa užpildytos švirkštimo priemonės vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės to mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Užpildytą švirkštimo priemonę laikyti išorinėje dėžutėje. Negalima užšaldyti.

6. KITA INFORMACIJA

Trudexa 40 mg injekcinis tirpalas užpildytoje švirkštimo priemonėje tiekiamas kaip sterilus 40 mg adalimumabo tirpalas, ištirpintas 0,8 ml tirpale.

Trudexa sudėtyje yra

Veiklioji medžiaga yra adalimumabas.

Pagalbinės medžiagos yra manitolis, citrinos rūgšties monohidratas, natrio citratas, natrio divandenilio fosfato dihidratas, dinatrio fosfato dihidratas, natrio chloridas, polisorbatas 80, natrio hidroksidas ir injekcinis vanduo.

Kaip atrodo Trudexa užpildyta švirkštimo priemonė ir jo pakuotės turinys

Trudexa užpildyta švirkštimo priemonė yra vienkartinio naudojimo pilkos ir tamsiai violetinės spalvos švirkštimo priemonė, kurioje yra stiklinis švirkštas su Trudexa. Yra du gaubteliai – vienas pilkas,

pažymėtas „1“, kitas tamsiai violetinis, pažymėtas „2“. Švirkštimo priemonės šonuose yra po vieną langelį, pro kuriuos matosi švirkšte esantis Trudexa tirpalas.

Trudexa užpildytos švirkštimo priemonės tiekiamos pakuotėse po 1, 2, 4 ir 6 užpildytas švirkštimo priemones. Su kiekviena švirkštimo priemone yra po 1 alkoholiu suvilgytą šluostuką. Rinkoje gali būti ne visų dydžių pakuočių. Trudexa taip pat tiekiamas buteliuke arba užpildytame švirkšte.

Registavimo liudijimo turėtojas

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Jungtinė Karalystė

Gamintojas

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

Daugiau informacijos apie šį vaistinį preparatą gali suteikti vietinis registravimo liudijimo turėtojo atstovas.

België/Belgique/Belgien

Abbott SA
Parc Scientifique
Rue du Bosquet, 2
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve
Tél/Tel: + 32 10 475311

Luxembourg/Luxemburg

Abbott SA
Parc Scientifique
Rue du Bosquet, 2
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 10 475311

България

Т.П. Абот Лабораторис С.А.
ул. Оборище № 45
София 1504
Тел.: + 359 2 846 8429

Magyarország

Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.
Teve u. 1/a-c.
H-1139 Budapest
Tel.: +36 1 465 2100

Česká republika

Abbott Laboratories s. r. o.
Hadovka Office Park
Evropská 2590/33d
CZ-160 00 Praha 6
Tel: + 420 267 292 111

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
79, Simpson Street,
Marsa HMR 14,
Malta.
Tel: + 356 22983201

Danmark

Abbott Laboratories A/S
Smakkedalen 6
DK-2820 Gentofte
Tlf: + 45 39 77-00-00

Nederland

Abbott BV
Siriusdreef 51
NL-2132 WT Hoofddorp
Tel: + 31 (0) 23 5544400

Deutschland

Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck-Ring 2
D-65205 Wiesbaden
Tel: + 49 (0) 6122 58-0

Norge

Abbott Norge AS
PO Box 1, N-1330 Fornebu
Martin Linges vei 25
N-1367 Snarøya

Tlf: + 47 81 55 99 20

Eesti

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h, LV-1004, Riia
Läti
Tel: + 371 76055807813726

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
BP 90233
F-94528 Rungis Cedex
Tél: + 33 (0) 1 45 60 25 00

Ireland

Abbott Laboratories, Ireland, Ltd
4051 Kingswood Drive
Citywest Business Campus
IRL – Dublin 24,
Tel: + 353 (0) 1 469-1500

Ísland

Vistor hf.
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Tel: +354 535 7000

Italia

Abbott SpA
I-04010 Campoverde di Aprilia
(Latina)
Tel: + 39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Θεοτόκη 4B
1055 Λευκωσία
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h, LV-1004, Rīga

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

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

Tel: + 371 7605580

Unit 2, Vanwall Road
Vanwall Business Park
Maidenhead
Berkshire SL6 4XE - UK
Tel: + 44 (0) 1628 773355

Lietuva

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h, LV-1004, Rīga
Latvia
Tel: + 371 7605580

Informacinis lapelis paskutinį kartą patvirtintas {MMMM/mm}

Vaistinis preparatas neberegistruotas