

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trudexa 40 mg roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka 0,8 ml (dawka pojedyncza) zawiera 40 mg adalimumabu.

Adalimumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach jajnika chomika chińskiego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

Trudexa w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazana w:

- leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o umiarkowanym i ciężkim nasileniu u dorosłych pacjentów, gdy odpowiedź na leki przeciwreumatyczne zmniejszające nasilenie choroby, w tym metotreksat, okazała się niewystarczająca.
- leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni metotreksatem.

Produkt Trudexa można stosować w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane.

Wykazano, że produkt leczniczy Trudexa stosowany z metotreksatem zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów, mierzonego radiologicznie oraz powoduje poprawę stanu czynnościowego.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Trudexa jest wskazana w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki przeciwreumatyczne, zmniejszające nasilenie choroby, okazała się niewystarczająca.

Zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa

Produkt Trudexa jest wskazany w leczeniu dorosłych z ciężkim czynnym zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, gdy odpowiedź na stosowane tradycyjnie leczenie jest niezadowolająca.

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Produkt Trudexa jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na pełny i odpowiedni kurs leczenia kortykosteroidem

oraz (lub) lekiem immunosupresyjnym lub nie tolerują takiego leczenia lub jest ono u nich przeciwwskazane ze względów medycznych. W celu indukcji leczenia produkt Trudexa należy podawać w skojarzeniu z kortykosteroidami. Produkt Trudexa można podawać w monoterapii, jeśli kortykosteroidy są źle tolerowane lub gdy dalsze leczenie kortykosteroidami jest niewskazane (patrz punkt 4.2).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Trudexa powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści posiadający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa lub choroby Leśniowskiego-Crohna. Pacjenci leczeni produktem Trudexa powinni otrzymać specjalną kartę informującą o możliwych zagrożeniach.

Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania, pacjenci mogą sami wstrzykiwać sobie produkt Trudexa, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną.

W czasie leczenia produktem Trudexa należy zoptymalizować stosowanie innego leczenia skojarzonego (np. kortykosteroidami i (lub) lekami immunomodulującymi).

Dorośli

Reumatoidalne zapalenie stawów

Zalecana dawka produktu Trudexa dla dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym. W czasie leczenia produktem Trudexa należy kontynuować podawanie metotreksatu.

W czasie leczenia produktem Trudexa można kontynuować podawanie glikokortykosteroidów, salicylanów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub leków przeciwbólowych. Odnośnie stosowania w skojarzeniu z innymi niż metotreksat lekami przeciwrheumatycznymi zmniejszającymi nasilenie choroby, patrz punkty 4.4 i 5.1.

W przypadku monoterapii u niektórych pacjentów, u których wystąpi zmniejszenie odpowiedzi na leczenie, może być korzystne zwiększenie intensywności dawkowania adalimumabu do 40 mg raz w tygodniu.

Łuszczycowe zapalenie stawów i zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zalecana dawka produktu Trudexa dla pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym.

Dostępne dane wskazują, że we wszystkich powyższych wskazaniach odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy bardzo dokładnie rozważyć, czy kontynuacja leczenia wskazana jest u pacjenta, który nie zareagował na leczenie w tym okresie.

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Zalecany schemat dawkowania produktu Trudexa w okresie indukcji u dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna o ciężkim przebiegu to dawka 80 mg w tygodniu 0, a następnie 40 mg w 2. tygodniu. Jeśli istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, można zastosować następujący schemat dawkowania: 160 mg w tygodniu 0 (dawkę można podawać jako cztery wstrzyknięcia w ciągu jednej doby lub jako dwa wstrzyknięcia na dobę przez dwa kolejne dni) i 80 mg w 2. tygodniu. Należy jednak zdawać sobie sprawę, że ryzyko zdarzeń niepożądanych jest większe podczas indukcji.

Po okresie indukcji zalecana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym. Ewentualnie, jeśli pacjent przerwał stosowanie produktu Trudexa, a objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby nawróciły, można ponownie zacząć podawanie produktu Trudexa. Doświadczenie związane z wznowieniem podawania po upływie więcej niż 8 tygodni od podania poprzedniej dawki jest niewielkie.

Podczas leczenia podtrzymującego można stopniowo zmniejszać dawkę kortykosteroidów zgodnie z zaleceniami praktyki klinicznej.

U pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie odpowiedzi na leczenie może być korzystne zwiększenie intensywności dawkowania do 40 mg produktu Trudexa co tydzień.

U pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na leczenie do 4. tygodnia może być korzystne kontynuowanie leczenia podtrzymującego do 12. tygodnia włącznie. U pacjenta nieodpowiadającego na leczenie w tym okresie czasu należy ponownie dokładnie rozważyć kontynuowanie leczenia.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagana zmiana dawkowania.

Dzieci i młodzież

Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania u dzieci.

Niewydolność nerek i (lub) wątroby

Nie badano stosowania produktu Trudexa w tych populacjach pacjentów. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia takie, jak posocznica i zakażenia oportunistyczne (patrz punkt 4.4).

Umiarkowana i ciężka niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA) (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia

Pacjentów należy poddawać dokładnym badaniom kontrolnym w celu wykluczenia ewentualnych zakażeń, w tym gruźlicy przed, podczas i po leczeniu produktem Trudexa. Eliminacja adalimumabu z ustroju może trwać nawet 5 miesięcy i w tym okresie należy kontynuować badania kontrolne.

Leczenia produktem Trudexa nie wolno rozpoczynać u pacjentów z czynnym zakażeniem, w tym z przewlekłymi lub miejscowymi zakażeniami, do czasu opanowania zakażenia.

Pacjentów, u których w czasie leczenia produktem Trudexa wystąpi nowe zakażenie należy poddać dokładnym badaniom kontrolnym. Jeśli u pacjenta wystąpi nowe poważne zakażenie, podawanie produktu Trudexa należy wstrzymać do czasu opanowania zakażenia. Lekarze powinni zachować ostrożność rozważając użycie produktu Trudexa u pacjentów z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub ze schorzeniami, które mogą zwiększać skłonność do zakażeń, w tym zastosowanie w skojarzeniu leków immunosupresyjnych.

Podczas stosowania produktu Trudexa informowano o poważnych zakażeniach, posocznicy, gruźlicy i innych zakażeniach oportunistycznych łącznie ze zgonami.

Poważne zakażenia

W badaniach klinicznych obserwowano zwiększone ryzyko występowania poważnych zakażeń u pacjentów otrzymujących produkt Trudexa, a doniesienia po wprowadzeniu produktu do obrotu potwierdzają te obserwacje. Szczególnie istotne są takie zakażenia, jak zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, infekcyjne zapalenie stawów oraz posocznica.

Gruźlica

Istnieją doniesienia o gruźlicy u pacjentów otrzymujących produkt Trudexa. Należy podkreślić, że w większości tych doniesień informowano o gruźlicy pozapłucnej, tzw. rozsianej.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Trudexa wszystkich pacjentów należy poddać badaniom w celu wykluczenia zarówno czynnego jak i nieczynnego (utajonego) zakażenia gruźlicą. Ocena powinna obejmować szczegółowy wywiad w kierunku przebytej gruźlicy lub możliwego wcześniejszego narażenia pacjentów na kontakt z chorymi na gruźlicę oraz wcześniejszego i (lub) prowadzonego obecnie leczenia immunosupresyjnego. U wszystkich pacjentów należy przeprowadzić odpowiednie badania przesiewowe, tzn. skórny odczyn tuberkulinowy i badanie radiologiczne klatki piersiowej (można postępować zgodnie z lokalnymi zaleceniami). Zaleca się odnotowanie tych badań w karcie informacyjnej dla pacjenta. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych skórnych odczynów tuberkulinowych, zwłaszcza u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z upośledzeniem odporności.

W przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy nie wolno rozpocząć leczenia produktem Trudexa (patrz punkt 4.3).

W przypadku rozpoznania utajonej gruźlicy, przed rozpoczęciem leczenia produktem Trudexa należy zastosować odpowiednią profilaktykę przeciwgruźliczą zgodnie z lokalnymi zaleceniami. W tej sytuacji należy bardzo dokładnie rozważyć oczekiwane korzyści i możliwe zagrożenia związane z leczeniem produktem Trudexa.

Pacjentów należy poinstruować, aby zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych/podmiotowych (np. uporczywy kaszel, wyniszczenie/utrata masy ciała, stan podgorączkowy) wskazujących na zakażenie gruźlicą w czasie leczenia produktem Trudexa lub po jego zakończeniu.

Inne zakażenia oportunistyczne

Istnieją doniesienia o poważnych i ciężkich zakażeniach oportunistycznych w związku z leczeniem produktem Trudexa, na przykład zapaleniu płuc wywołanym przez *Pneumocystis carinii*, rozsianej histoplazmozie, listeriozie i aspergiliozie.

Jeśli pacjent otrzymujący produkt Trudexa wykazuje utrzymujące się przez dłuższy czas lub nietypowe objawy podmiotowe i przedmiotowe zakażeń lub ogólnego pogorszenia stanu zdrowia, należy rozważyć możliwość rozpoznania występujących przeważnie zakażeń oportunistycznych.

Reaktywacja zapalenia wątroby typu B

U pacjentów, przewlekłych nosicieli HBV, otrzymujących antagonistę TNF w tym produkt Trudexa, wystąpiła reaktywacja zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Trudexa, pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka zakażenia HBV należy poddać ocenie w kierunku oznak wcześniejszego zakażenia HBV. Nosicieli HBV, którzy wymagają leczenia produktem Trudexa, przez cały okres terapii i przez kilka miesięcy po jej zakończeniu należy dokładnie monitorować w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych

czynnego zakażenia HBV. Brak wystarczających informacji o leczeniu pacjentów będących nosicielami wirusa HBV lekami przeciwwirusowymi w połączeniu z antagonistami TNF w celu zapobiegania reaktywacji HBV. U pacjentów, u których wystąpi reaktywacja zakażenia HBV należy zaprzestać podawania produktu Trudexa i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia podtrzymującego.

Zaburzenia neurologiczne

Stosowanie antagonistów TNF, w tym produktu Trudexa, w rzadkich przypadkach wiązano z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i (lub) radiologicznych chorób demielinizacyjnych. Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie produktu Trudexa u pacjentów z zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego układu nerwowego, które występowały wcześniej lub niedawno się ujawniły.

Reakcje alergiczne

Nie informowano o poważnych alergicznych reakcjach niepożądanych w czasie podskórnego podawania produktu Trudexa w badaniach klinicznych. Podczas badań klinicznych niezbyt często obserwowano nienasilone reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem produktu Trudexa. Po wprowadzeniu leku do obrotu, bardzo rzadko informowano o poważnych reakcjach alergicznych, w tym anafilaksji po podaniu produktu Trudexa. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej poważnej reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać podawanie produktu Trudexa i rozpocząć właściwe leczenie.

Osłonka igły strzykawki zawiera kauczuk naturalny (lateks). Może on powodować ciężkie reakcje alergiczne u pacjentów wrażliwych na lateks.

Działanie immunosupresyjne

W badaniu 64 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych produktem Trudexa nie stwierdzono działania hamującego reakcje nadwrażliwości typu późnego, obniżenia stężenia immunoglobulin lub zmian w liczbie komórek efektorowych T i B i komórek NK, monocytów/makrofagów oraz granulocytów obojętnochłonnych.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

W kontrolowanej części badań klinicznych leków z grupy antagonistów TNF, zaobserwowano więcej przypadków nowotworów złośliwych, w tym chłoniaka u pacjentów otrzymujących lek z grupy antagonistów TNF w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej. Jednakże przypadki te występowały rzadko. Ponadto ryzyko wystąpienia chłoniaka jest większe u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałym wysoce aktywnym procesem zapalnym, co komplikuje ocenę ryzyka. Przy obecnym stanie wiedzy nie można wykluczyć możliwości ryzyka wystąpienia chłoniaków lub innych nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych produktem z grupy antagonistów TNF.

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub pacjentów kontynuujących leczenie, u których wystąpił nowotwór złośliwy podczas stosowania produktu Trudexa. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność rozważając zastosowanie produktu Trudexa u tych pacjentów (patrz punkt 4.8).

W rozpoznawczym badaniu klinicznym oceniającym stosowanie infliksymabu, innego środka przeciw TNF, u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, informowano o większej liczbie nowotworów złośliwych, głównie płuc lub głowy i szyi, u pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej. Wszyscy pacjenci byli nałogowymi palaczami. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania jakiegokolwiek antagonisty TNF u pacjentów z POChP oraz u pacjentów – nałogowych palaczy, u których ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone.

Reakcje hematologiczne

W rzadkich przypadkach informowano o pancytopenii, w tym niedokrwistości aplastycznej w związku ze stosowaniem antagonistów TNF. Podczas stosowania produktu Trudexa niezbyt często zgłaszano zdarzenia niepożądane ze strony układu hematologicznego, w tym istotny z medycznego punktu widzenia niedobór krwinek (np. trombocytopenia, leukopenia). Wszystkim pacjentom stosującym produkt Trudexa należy zalecić, aby natychmiast zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na skazy krwotoczne (np. utrzymująca się gorączka, wylewy podskórne, krwawienie, bladość). Należy rozważyć zaprzestanie leczenia produktem Trudexa u pacjentów z potwierdzonymi, istotnymi zaburzeniami hematologicznymi.

Szczepienia

Podobne reakcje przeciwciał na standardową 23-walentną szczepionkę przeciw pneumokokowemu zapaleniu płuc oraz triwalentną szczepionkę przeciw grypie zaobserwowano w badaniu przeprowadzonym u 226 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, których leczono adalimumabem lub placebo. Brak jest informacji odnośnie wtórnego przenoszenia zakażenia przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących produkt Trudexa. Pacjenci leczeni produktem Trudexa mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki, z wyjątkiem szczepionek żywych.

Zastoinowa niewydolność serca

W badaniu klinicznym innego antagonisty TNF zaobserwowano nasilenie zastoinowej niewydolności serca i zwiększoną śmiertelność w wyniku zastoinowej niewydolności serca. U pacjentów otrzymujących produkt Trudexa informowano również o przypadkach pogorszenia zastoinowej niewydolności serca. Należy zachować ostrożność stosując produkt Trudexa u pacjentów z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II wg NYHA). Trudexa jest przeciwwskazana w umiarkowanej i ciężkiej niewydolności serca (patrz punkt 4.3). Należy przerwać leczenie produktem Trudexa u pacjentów, u których pojawiły się nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub wystąpiło pogorszenie istniejących objawów.

Zjawiska autoimmunizacyjne

Leczenie produktem Trudexa może powodować powstawanie autoprzeciwciał. Nie wiadomo jaki może być wpływ długookresowego leczenia produktem Trudexa na rozwój chorób autoimmunologicznych. Jeśli po leczeniu produktem Trudexa u pacjenta wystąpią objawy wskazujące na zespół toczniopodobny i oznaczenie przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA jest dodatnie, nie należy kontynuować leczenia produktem Trudexa (patrz punkt 4.8).

Równoczesne podawanie antagonisty TNF i anakinry

Poważne zakażenia obserwowano podczas badań klinicznych, w których podawano równocześnie anakinrę i etanercept, będący innym antagonistą TNF, bez dodatkowych korzyści w porównaniu do stosowania wyłącznie etanerceptu. Ze względu na charakter zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas leczenia skojarzonego etanerceptem i anakinrą, podobne działanie toksyczne może wystąpić w wyniku stosowania anakinry w połączeniu z innymi antagonistami TNF. Nie zaleca się zatem stosowania adalimumabu w skojarzeniu z anakinrą.

Operacje chirurgiczne

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa zabiegów chirurgicznych u pacjentów leczonych produktem Trudexa jest ograniczone. W razie planowania zabiegu chirurgicznego należy uwzględnić długi okres półtrwania adalimumabu. Pacjenta, który wymaga zabiegu chirurgicznego w okresie leczenia produktem Trudexa należy poddać dokładnej obserwacji w celu wykluczenia obecności zakażenia oraz podjąć odpowiednie postępowanie. Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa wykonywania artroplastyki u pacjentów otrzymujących produkt Trudexa jest ograniczone.

Niedrożność jelita cienkiego

Brak odpowiedzi na leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna może wskazywać na obecność trwałego, zwłókniałego zwężenia, które może wymagać leczenia chirurgicznego. Dostępne dane wskazują, że produkt Trudexa nie pogarsza zwężeń, ani ich nie powoduje.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Badano stosowanie produktu Trudexa u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i łuszczykowym zapaleniem stawów przyjmujących ten lek w monoterapii oraz u pacjentów przyjmujących równocześnie metotreksat. Tworzenie przeciwciał było mniejsze, gdy produkt Trudexa podawano z metotreksatem w porównaniu do stosowania w monoterapii. Podawanie produktu Trudexa bez metotreksatu spowodowało zwiększenie tworzenia się przeciwciał, zwiększenie klirensu i zmniejszenie skuteczności adalimumabu (patrz punkt 5.1).

4.6 Ciąża i laktacja

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania produktu Trudexa w czasie ciąży.

W badaniu toksyczności wieku rozwojowego prowadzonym na małpach nie wykazano toksycznego działania na matkę, embriotoksyczności lub działania teratogennego. Nie są dostępne przedkliniczne dane o toksyczności pourodzeniowej i wpływie adalimumabu na płodność (patrz punkt 5.3).

Ze względu na hamujące działanie na TNF_{α} , adalimumab podawany w okresie ciąży mógłby wpływać na prawidłową odpowiedź immunologiczną u noworodka. Nie zaleca się podawania adalimumabu w okresie ciąży. Kobietom w wieku reprodukcyjnym zaleca się bezwzględnie stosowanie odpowiednich metod zapobiegania ciąży i ich kontynuowanie przez co najmniej pięć miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu Trudexa.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy adalimumab wydziela się do mleka kobiecego lub wchłania do ustroju po spożyciu.

Ponieważ jednak ludzkie immunoglobuliny są wydzielane do mleka matki, dlatego kobietom nie wolno karmić piersią przez co najmniej pięć miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu Trudexa.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem leku na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Badania kliniczne

Produkt Trudexa badano u 5293 pacjentów w kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych przez okres do 60 miesięcy. W badaniach tych uczestniczyli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów o krótkim i długim przebiegu choroby oraz pacjenci z łuszczykowym zapaleniem stawów, z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i chorobą Leśniowskiego-Crohna. Dane w Tabeli 1 pochodzą z kontrolowanych badań klinicznych (I–IX, CLASSIC I, GAIN i CHARM) (opisanych w punkcie 5.1), w których brało udział 3271 pacjentów otrzymujących produkt Trudexa oraz 1809 pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą w okresie prowadzenia badania kontrolowanego.

Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych w badaniach I–IX, CLASSIC I, GAIN i CHARM prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem grup kontrolnych wynosił 5,7% dla pacjentów przyjmujących produkt Trudexa i 5,3% dla pacjentów z grup kontrolnych.

Zdarzenia niepożądane, wskazujące przynajmniej na możliwy związek przyczynowy ze stosowaniem adalimumabu w badaniach I–IX, CLASSIC I, GAIN i CHARM, zarówno objawy kliniczne jak i wyniki badań laboratoryjnych, uszeregowano wg układów narządowych i częstości występowania (bardzo często $\geq 1/10$, często $\geq 1/100$ do $< 1/10$, niezbyt często $\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$ i rzadko $< 1/1\,000$) w Tabeli 1 poniżej. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1
Działania niepożądane w badaniach klinicznych

Układ narządowy	Częstość występowania	Reakcje niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	zakażenia dolnych dróg oddechowych (w tym zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli), zakażenia wirusowe (w tym grypa, zakażenia wirusem opryszczki), drożdżyca, zakażenia bakteryjne (w tym zakażenia dróg moczowych), zakażenia górnych dróg oddechowych
	Niezbyt często	zakażenia oportunistyczne (w tym gruźlica, histoplazmoza), posocznica, ropień, zakażenia stawów, zakażenia ran, zakażenia skóry (w tym zapalenie tkanki łącznej i liszajec), grzybice powierzchniowe (w tym skóry, paznokci i stóp)
	Rzadko	martwicze zapalenie powięzi, wirusowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie uchyłka
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Niezbyt często	brodawczak skóry
	Rzadko	chłoniak, guzy narządów miękkich (w tym piersi, jajnika, jądra), rak płaskokomórkowy skóry
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	limfopenia
	Niezbyt często	neutropenia (w tym agranulocytoza), leukopenia, zmniejszenie liczby płytek krwi, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, leukocytoza
	Rzadko	niedokrwistość aplastyczna, małopłytkowość samoistna
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	toczeń rumieniowaty układowy, obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość na leki, alergia sezonowa

	Rzadko	choroba posurowicza
Zaburzenia endokrynologiczne	Rzadko	zaburzenia gruczołu tarczowego (w tym wole)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	hipokaliemia, zwiększenie stężenia lipidów, zaburzenia łaknienia (w tym anoreksja), zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi
	Rzadko	hiperkalcemia
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	zaburzenia nastroju, niepokój (w tym nerwowość i pobudzenie)
Zaburzenia układu nerwowego	Często	zawroty głowy (w tym ośrodkowe zawroty głowy), bóle głowy, neurologiczne zaburzenia czucia (w tym parestezje)
	Niezbyt często	omdlenia, migrena, drżenia mięśniowe, zaburzenia snu
	Rzadko	stwardnienie rozsiane
Zaburzenia oka	Często	zakażenie, podrażnienie lub zapalenie oka
	Niezbyt często	zaburzenia widzenia, zaburzenia czucia ocznego
	Rzadko	zapalenie całej gałki ocznej, zapalenie tęczówki, jaskra
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	szumy uszne, dolegliwości uszne (w tym ból i obrzęk)
	Rzadko	utrata słuchu
Zaburzenia serca	Niezbyt często	niemiarowość, tachykardia, kołatanie
	Rzadko	zatrzymanie akcji serca, niewydolność tętnicy wieńcowej, dławica piersiowa, wysięk osierdziowy
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	nadeiśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca, krwihak
	Rzadko	zwężenie naczyń, zwężenie aorty, zakrzepowe zapalenie żył, tętniak aorty
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	kaszel, ból jamy nosowo-gardłowej
	Niezbyt często	astma, duszność, dysfonia, przekrwienie nosa
	Rzadko	obrzęk płuc, obrzęk gardła, wysięk opłucnowy, zapalenie opłucnej

Zaburzenia żołądka i jelit	Często	biegunka, bóle brzucha, zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej, nudności
	Niezbyt często	krwotok z odbytnicy, zapalenie żołądka, wymioty, niestrawność, wzdęcie brzucha, zaparcia
	Rzadko	zwężenie jelitowe, zapalenie jelita grubego, zapalenie jelit, zapalenie przełyku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
	Rzadko	martwica wątroby, zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	wysypka, zapalenie skóry i wyprysk, świąd, wypadanie włosów
	Niezbyt często	pokrzywka, łuszczyca, wybroczyny i zwiększenie występowania krwiałków podskórnych, plamica
	Rzadko	rumień wielopostaciowy, zapalenie tkanki podskórnej
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	bóle mięśniowo-szkieletowe
	Rzadko	rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	krwimocz, zaburzenia czynności nerek, objawy ze strony pęcherza moczowego i cewki moczowej
	Rzadko	białkomocz, bóle nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	zaburzenia cyklu miesiączkowego i nieprawidłowe krwawienia z macicy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, obrzęk, zaczerwienienie lub świąd)
	Często	gorączka, zmęczenie (w tym astenia i złe samopoczucie)
	Niezbyt często	bóle w klatce piersiowej, obrzęki, objawy grypopodobne
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi, wydłużenie czasu kaolinowo-kefalinowego, obecność autoprzeciwciał
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często	przypadkowe zranienia, zaburzenia gojenia

Odczyn w miejscu wstrzyknięcia

W dwunastu kontrolowanych badaniach klinicznych, u 16% pacjentów leczonych produktem Trudexa wystąpiły odczyny w miejscu wstrzyknięcia (rumień i (lub) świąd, krwotok, ból lub obrzęk) w porównaniu do 10% pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą. Na ogół odczyny w miejscu wstrzyknięcia nie wymagały zaprzestania stosowania leku.

Zakażenia

W dwunastu kontrolowanych badaniach klinicznych, współczynnik zakażeń wynosił 1,49 na pacjentorok u pacjentów leczonych produktem Trudexa oraz 1,42 na pacjentorok u pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą. Były to przede wszystkim zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli i zakażenia dróg moczowych. Większość pacjentów kontynuowała stosowanie produktu Trudexa po ustąpieniu zakażenia.

Częstość występowania poważnych zakażeń wynosiła 0,03 na pacjentorok u pacjentów leczonych produktem Trudexa i 0,03 na pacjentorok u pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą.

W kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych produktu Trudexa, zgłaszano ciężkie zakażenia (w tym zakażenia prowadzące do zgonu, które występowały rzadko) łącznie z doniesieniami o gruźlicy (w tym gruźlicy prosówkowej i pozapłucnej) oraz o inwazyjnych zakażeniach oportunistycznych (np. rozsiana histoplazmoza, zapalenie płuc spowodowane przez *Pneumocystis carinii*, aspergiloza i listerioza). Większość przypadków gruźlicy pojawiło się podczas pierwszych ośmiu miesięcy leczenia i może być wyrazem zaostrzenia utajonego procesu chorobowego.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

W czasie kontrolowanych badań w ramach dziesięciu badań klinicznych produktu Trudexa trwających co najmniej 12 tygodni (I-IX i CHARM) u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa lub chorobą Leśniowskiego-Crohna, obserwowany współczynnik występowania (95% przedział ufności) nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak i rak skóry nie będący czerniakiem, wynosił 5,7 (3,3, 10,1) na 1000 pacjento-lat u 2887 pacjentów leczonych produktem Trudexa w porównaniu do współczynnika 4,1 (1,5, 10,9) na 1000 pacjento-lat u 1570 pacjentów z grup kontrolnych (mediana czasu trwania leczenia wynosiła 5,7 miesięcy u pacjentów leczonych produktem Trudexa oraz 5,5 miesięcy u pacjentów z grup kontrolnych). Współczynnik występowania (95% przedział ufności) raków skóry, nie będących czerniakiem, wynosił 7,6 (4,7, 12,4) na 1000 pacjento-lat u pacjentów leczonych produktem Trudexa oraz 2,0 (0,5, 8,2) na 1000 pacjento-lat u pacjentów z grup kontrolnych. Z tych raków skóry, współczynniki występowania (95% przedział ufności) raków płaskokomórkowych wynosiły 2,4 (1,0, 5,7) na 1000 pacjento-lat u pacjentów leczonych produktem Trudexa i 0 na 1000 pacjento-lat u pacjentów z grup kontrolnych. Współczynnik występowania (95% przedział ufności) chłoniaków wynosił 1,0 (0,2, 3,8) na 1000 pacjento-lat u pacjentów leczonych produktem Trudexa oraz 1,0 (0,1, 7,3) na 1000 pacjento-lat u pacjentów z grup kontrolnych.

Gdy rozpatrywano łącznie części dziesięciu badań klinicznych (I-IX i CHARM), w których uczestniczyły grupy kontrolne oraz trwające obecnie badania otwarte stanowiące ich przedłużenie, o medianie czasu trwania wynoszącej około 2 lat, obejmujące 4843 pacjentów i ponad 13000 pacjento-lat terapii, obserwowany współczynnik występowania nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak i raki skóry nie będące czerniakiem, wynosi około 13,6 na 1000 pacjento-lat. Obserwowany współczynnik występowania raków skóry nie będących czerniakiem wynosi około 9,0 na 1000 pacjento-lat, a zaobserwowany współczynnik występowania chłoniaków – około 1,2 na 1000 pacjento-lat.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu, od stycznia 2003, głównie u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, zgłaszany współczynnik występowania nowotworów złośliwych, innych niż

chłoniaki i raki skóry nie będące czerniakiem, wynosi około 1,7 na 1000 pacjento-lat. Zgłaszane współczynniki występowania raków skóry nie będących czerniakami i chłoniaków wynoszą odpowiednio około 0,2 i 0,4 na 1000 pacjento-lat (patrz punkt 4.4).

Autoprzeciwciała

Próbki surowicy pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów badano wielokrotnie na obecność autoprzeciwciał (badanie I-V). W tych badaniach klinicznych, u 11,9% pacjentów leczonych produktem Trudexa i u 8,1% pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą, którzy mieli ujemne miana przeciwciał przeciwjądrowych przed rozpoczęciem badania stwierdzono dodatnie miana w 24. tygodniu. U dwóch pacjentów z 3441 leczonych produktem Trudexa, we wszystkich badaniach stosowania w reumatoidalnym zapaleniu stawów i łuszczycowym zapaleniu stawów, pojawiły się objawy kliniczne wskazujące na wystąpienie zespołu toczniopodobnego. Stan pacjentów poprawił się po odstawieniu leczenia. U żadnego z pacjentów nie wystąpiło toczniowe zapalenie nerek lub objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Badania kliniczne w reumatoidalnym zapaleniu stawów. W kontrolowanych badaniach klinicznych reumatoidalnego zapalenia stawów (badania I-IV) zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) było podobne u pacjentów otrzymujących adalimumab lub placebo. U pacjentów z wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (czas trwania choroby mniej niż 3 lata) (badanie V), zwiększenie aktywności AlAT występowało częściej w ramieniu, w którym stosowano leczenie skojarzone (Trudexa/metotreksat) w porównaniu do ramienia, w którym stosowano metotreksat w monoterapii lub do ramienia, w którym stosowano produkt Trudexa w monoterapii.

Badania kliniczne w łuszczycowym zapaleniu stawów. Zwiększenie aktywności AlAT u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (badania VI-VII) występowało częściej niż u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, uczestniczących w badaniach klinicznych.

We wszystkich badaniach (I-VII) u pacjentów ze zwiększoną aktywnością AlAT nie obserwowano żadnych objawów i w większości przypadków zwiększenie aktywności było przejściowe i powracało do normy w czasie dalszego leczenia.

Badania kliniczne w chorobie Leśniowskiego-Crohna. W kontrolowanych badaniach klinicznych zwiększenie aktywności AlAT było podobne u pacjentów otrzymujących adalimumab lub placebo.

Dodatkowe reakcje niepożądane po wprowadzeniu produktu do obrotu lub w badaniach klinicznych fazy IV

W Tabeli 2 przedstawiono dodatkowe reakcje niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu produktu do obrotu lub w badaniach klinicznych fazy IV.

Tabela 2
Działania niepożądane po wprowadzeniu do obrotu i w badaniach fazy IV

Układ narządowy	Reakcja niepożądana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	reaktywacja zapalenia wątroby typu B
Zaburzenia układu nerwowego	zaburzenia demielinizacyjne (np. zapalenie nerwu wzrokowego)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	choroba śródmiąższowa płuc, w tym zwłóknienie płuc
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	zapalenie naczyń skóry

Zaburzenia układu immunologicznego	reakcja anafilaktyczna
------------------------------------	------------------------

4.9 Przedawkowanie

W czasie badań klinicznych nie stwierdzono toksyczności wymagającej zmniejszenia dawki. Najwyższy oceniany poziom dawkowania to wielokrotna dawka dożylna 10 mg/kg mc.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA17

Mechanizm działania

Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki.

Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1, wartość IC_{50} wynosi $1-2 \times 10^{-10}$ M).

Działanie farmakodynamiczne

Po leczeniu produktem Trudexa u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów zaobserwowano szybkie obniżenie się poziomu wskaźników fazy ostrej zapalenia (białko C-reaktywne (CRP) i odczyn opadania krwinek (OB)) oraz stężenia cytokin (IL-6) w surowicy w porównaniu do wartości przed rozpoczęciem leczenia. Po podaniu produktu Trudexa zmniejszeniu uległy również stężenia metaloproteinaz macierzy (MMP-1 i MMP-3), które powodują przebudowę tkanek odpowiedzialną za zniszczenie chrząstki. U pacjentów leczonych produktem Trudexa zwykle obserwowano poprawę hematologicznych wskaźników przewlekłego zapalenia.

Szybkie zmniejszenie aktywności białka C-reaktywnego obserwowano również u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

Badania kliniczne

Reumatoidalne zapalenie stawów

W badaniach klinicznych produkt Trudexa oceniono u ponad 3000 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Niektórych pacjentów leczono przez okres do 60 miesięcy. Skuteczność i bezpieczeństwo produktu Trudexa w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów oceniono w pięciu randomizowanych badaniach, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem grup kontrolnych.

W badaniu I oceniono 271 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o umiarkowanym i ciężkim nasileniu. Pacjenci byli w wieku ≥ 18 lat, w przeszłości bez powodzenia leczenia przynajmniej jednym lekiem przeciwreumatycznym zmniejszającym nasilenie choroby, skuteczność metotreksatu w dawce od 12,5 do 25 mg (10 mg, gdy nie tolerowali metotreksatu) raz w tygodniu była niedostateczna i dawka metotreksatu utrzymywana była na stałym poziomie 10 do 25 mg raz w tygodniu. Dawkę 20, 40 lub 80 mg produktu Trudexa lub placebo podawano co drugi tydzień przez 24 tygodnie.

W badaniu II oceniono 544 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o umiarkowanym i ciężkim nasileniu. Pacjenci byli w wieku ≥ 18 lat i w przeszłości byli bez powodzenia leczeni przynajmniej jednym lekiem przeciwreumatycznym zmniejszającym nasilenie choroby. Podawano im produkt Trudexa w dawce 20 lub 40 mg we wstrzyknięciu podskórnym co drugi tydzień i placebo w pozostałych tygodniach lub produkt Trudexa co tydzień przez 26 tygodni. Grupie nie otrzymującej leku podawano co tydzień placebo przez ten sam okres. Nie wolno było przyjmować innych leków przeciwreumatycznych zmniejszających nasilenie choroby.

W badaniu III oceniono 619 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o umiarkowanym i ciężkim nasileniu. Pacjenci byli w wieku ≥ 18 lat, skuteczność metotreksatu w dawce od 12,5 do 25 mg (10 mg, gdy nie tolerowali metotreksatu) raz w tygodniu była niedostateczna i dawka metotreksatu utrzymywana była na stałym poziomie 12,5 do 25 mg raz w tygodniu. W badaniu uczestniczyły trzy grupy. Pierwsza otrzymywała wstrzyknięcia placebo co tydzień przez 52 tygodnie. Druga otrzymywała 20 mg produktu Trudexa co tydzień przez 52 tygodnie. Trzecia grupa otrzymywała 40 mg produktu Trudexa co drugi tydzień oraz wstrzyknięcia placebo w pozostałych tygodniach. Następnie pacjenci byli włączeni do badania prowadzonego metodą otwartej próby, w którym kontynuowano podawanie produktu Trudexa 40 mg co drugi tydzień przez okres do 60 miesięcy.

W badaniu IV u 636 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, w wieku ≥ 18 lat oceniano przede wszystkim bezpieczeństwo stosowania. Pacjenci, albo nigdy nie przyjmowali innych leków przeciwreumatycznych zmniejszających nasilenie choroby, albo mogli kontynuować stosowane wcześniej leczenie przeciwreumatyczne pod warunkiem, że nie było ono zmieniane przez co najmniej 28 dni. Były to takie leki, jak metotreksat, leflunomid, hydroksychlorochina, sulfasalazyna i (lub) sole złota. Pacjenci byli losowo przydzielani do grupy otrzymującej 40 mg produktu Trudexa lub do grupy otrzymującej placebo co drugi tydzień przez 24 tygodnie.

W badaniu V oceniono 799 dorosłych pacjentów z czynnym wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (średni czas trwania choroby mniej niż 9 miesięcy) o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, którym nie podawano wcześniej metotreksatu. Przez 104 tygodnie w badaniu oceniono skuteczność skojarzonego leczenia produktem Trudexa 40 mg co drugi tydzień i metotreksatem, produktem Trudexa 40 mg co drugi tydzień w monoterapii oraz metotreksatem w monoterapii, w zmniejszaniu nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz szybkości postępu uszkodzenia stawów w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach I, II i III oraz drugorzędowym punktem końcowym w badaniu IV był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź 20 w skali ACR (ang. American College of Rheumatology) w 24. lub 26. tygodniu badania. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania V był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź 50 w skali ACR w 52. tygodniu badania. Dodatkowym pierwszorzędowym punktem końcowym badania III i V w 52. tygodniu było opóźnienie postępu choroby (stwierdzone badaniem radiologicznym). Pierwszorzędowym punktem końcowym badania III były również zmiany w jakości życia.

Odpowiedź w skali ACR

Odsetek pacjentów leczonych produktem Trudexa, którzy uzyskali odpowiedzi 20, 50 i 70 w skali ACR był podobny w badaniach I, II i III. Wyniki uzyskane po podawaniu dawki 40 mg co drugi tydzień przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3: Odpowiedzi w skali ACR w badaniach z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo (odsetek pacjentów)

Odpowiedź	Badanie I ^{a**}	Badanie II ^{a**}	Badanie III ^{a**}
-----------	--------------------------	---------------------------	----------------------------

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

^a Badanie I w 24. tygodniu, badanie II w 26. tygodniu, badanie III w 24. i 52. tygodniu

^b 40 mg produktu Trudexa podawane co drugi tydzień

^c MTX = metotreksat

NA = nie dotyczy

**p < 0,01, Trudexa w porównaniu z placebo

W badaniach I-IV wszystkie składniki kryteriów odpowiedzi w skali ACR (liczba bolesnych i opuchniętych stawów, ocena aktywności choroby i dolegliwości bólowych przez lekarza i przez pacjenta, współczynnik niepełnosprawności (HAQ) oraz wartości CRP (mg/100 ml)) poprawiły się w tygodniu 24. lub 26. w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. W badaniu III poprawa utrzymywała się do 52. tygodnia włącznie. Ponadto, wskaźnik odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR utrzymywał się u większości pacjentów obserwowanych do 104. tygodnia uczestnictwa w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby. 114 z 207 pacjentów kontynuowało leczenie produktem Trudexa 40 mg co drugi tydzień przez 60 miesięcy. Spośród nich u 86, 72 i 41 pacjentów odpowiedź w skali ACR wynosiła odpowiednio 20/50/70 w 60. miesiącu.

W badaniu IV odpowiedź 20 w skali ACR u pacjentów leczonych produktem Trudexa ze standardową opieką była statystycznie istotnie lepsza niż u pacjentów otrzymujących placebo ze standardową opieką (p < 0,001).

W badaniach I-IV, pacjenci leczeni produktem Trudexa osiągnęli statystycznie istotne odpowiedzi 20 i 50 w skali ACR w porównaniu do grupy otrzymującej placebo już w tydzień lub dwa tygodnie po rozpoczęciu leczenia.

W badaniu V z udziałem pacjentów z wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którym nie podawano wcześniej metotreksatu, leczenie skojarzone produktem Trudexa i metotreksatem doprowadziło w 52. tygodniu do szybszej i istotnie większej odpowiedzi na leczenie w skali ACR niż metotreksat stosowany w monoterapii i produkt Trudexa w monoterapii. Odpowiedzi te utrzymywały się w 104. tygodniu (patrz Tabela 4).

**Tabela 4: Odpowiedzi w skali ACR w badaniu V
(odsetek pacjentów)**

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

p^a - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia metotreksatem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego produktem Trudexa i metotreksatem.

p^b - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia produktem Trudexa w monoterapii oraz leczenia skojarzonego produktem Trudexa i metotreksatem.

p^c - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia produktem Trudexa w monoterapii oraz leczenia metotreksatem w monoterapii.

W 52. tygodniu, 42,9% pacjentów, którzy otrzymywali leczenie skojarzone produktem Trudexa i metotreksatem, osiągnęło stan remisji klinicznej (DAS28 < 2,6) w porównaniu do 20,6% pacjentów, którzy otrzymywali metotreksat w monoterapii i 23,4% pacjentów, którzy otrzymywali produkt Trudexa w monoterapii. Leczenie skojarzone produktem Trudexa i metotreksatem przewyższało pod względem klinicznym i statystycznym stosowanie metotreksatu ($p < 0,001$) i produktu Trudexa w monoterapii ($p < 0,001$), jeśli idzie o osiągnięcie małego nasilenia choroby u pacjentów z niedawno rozpoznany umiarkowanym i ciężkim reumatoidalnym zapaleniem stawów. Odpowiedź na obydwa rodzaje monoterapii była podobna ($p = 0,447$).

Odpowiedź radiologiczna

W badaniu III, w którym średni czas trwania reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów leczonych produktem Trudexa wynosił około 11 lat, strukturalne uszkodzenie stawów oceniano radiologicznie i opisywano jako zmianę w zmodyfikowanej całkowitej skali Sharp i jej składnikach, skali oceny nadżerek oraz skali oceny zwężenia szpar stawowych. Po 6 i 12 miesiącach pacjenci leczeni produktem Trudexa i metotreksatem wykazywali w badaniu radiologicznym statystycznie znamienne mniejszy postęp zmian niż pacjenci otrzymujący wyłącznie metotreksat (patrz Tabela 5). Dane uzyskane w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby wskazują, że zmniejszenie szybkości postępowania uszkodzenia strukturalnego utrzymywało się przez 60 miesięcy w tej podgrupie pacjentów. 113/207 pacjentów pierwotnie leczonych produktem Trudexa 40 mg co drugi tydzień oceniano radiologicznie po 5 latach. Spośród tych pacjentów 66 nie wykazało postępów uszkodzenia strukturalnego, co definiowano jako zmianę w całkowitej skali Sharp – TSS (ang. Total Sharp Score) wynoszącą zero lub mniej.

Tabela 5: Średnie zmiany w badaniu radiologicznym w okresie 12 miesięcy w badaniu III

	Placebo/ MTX ^a	TRUDEXA/MTX 40 mg co drugi tydzień	Placebo/MTX- TRUDEXA/MTX (95% przedział ufności ^b)	Wartość p
Całkowita skala Sharp	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Skala oceny nadżerek	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
Skala oceny - ZSS ^d	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^a MTX = metotreksat

^b 95% przedziały ufności dla różnic w zmianie punktacji między metotreksatem i produktem Trudexa

^c na podstawie analizy rang

^d ZSS - zwężenie szpar stawowych

W badaniu V, strukturalne uszkodzenie stawów oceniano radiologicznie i opisywano jako zmianę w modyfikowanej całkowitej skali Sharp (patrz Tabela 6).

Tabela 6: Średnie zmiany w badaniu radiologicznym w 52. tygodniu w badaniu V

	MTX n=257 (95% przedział ufności)	Trudexa n=274 (95% przedział ufności)	Trudexa/MTX n=268 (95% przedział ufności)	Wartość p ^a	Wartość p ^b	Wartość p ^c
Całkowita skala Sharp	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Skala	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001

oceny nadżerek						
Skala oceny ZSS	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

p^a - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann’a i Whitney’a, leczenia metotreksatem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego produktem Trudexa i metotreksatem.

p^b - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann’a i Whitney’a, leczenia produktem Trudexa w monoterapii oraz leczenia skojarzonego produktem Trudexa i metotreksatem.

p^c - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann’a i Whitney’a, leczenia produktem Trudexa w monoterapii oraz leczenia metotreksatem w monoterapii.

Po 52 i 104 tygodniach leczenia odsetek pacjentów bez postępów choroby (zmiana wartości wyjściowej zmodyfikowanej całkowitej skali Sharp $\leq 0,5$) był istotnie większy w przypadku leczenia skojarzonego produktem Trudexa i metotreksatem (odpowiednio 63,8% i 61,2%) w porównaniu do stosowania metotreksatu w monoterapii (odpowiednio 37,4% i 33,5%, $p < 0,001$) i produktu Trudexa w monoterapii (odpowiednio 50,7%, $p < 0,002$ i 44,5%, $p < 0,001$).

Jakość życia i sprawność fizyczna

Związaną ze stanem zdrowia jakością życia i sprawność fizyczną oceniano przy pomocy wskaźnika niepełnosprawności „Kwestionariusza oceny stanu zdrowia” (ang. HAQ) w czterech oryginalnych odpowiednio i prawidłowo kontrolowanych badaniach klinicznych i stanowiło to określony wcześniej główny punkt końcowy w 52. tygodniu badania III. Wszystkie dawki/schematy dawkowania produktu Trudexa w wymienionych czterech badaniach doprowadziły w 6. miesiącu do istotnej statystycznie większej poprawy wyjściowego wskaźnika niepełnosprawności HAQ w porównaniu do placebo, a w badaniu III to samo zaobserwowano w 52. tygodniu. Punktacja „Skróconego formularza oceny stanu zdrowia” (SF 36) dla wszystkich dawek/schematów dawkowania produktu Trudexa w wymienionych czterech badaniach potwierdza te wyniki. Uzyskano statystycznie istotną „Punktację zbiorczą badania fizykalnego” (PCS) oraz statystycznie istotną punktację dotyczącą dolegliwości bólowych i witalności dla dawki 40 mg co drugi tydzień. Stwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie męczliwości mierzonej w punktacji oceny czynnościowej leczenia chorób przewlekłych (FACIT) we wszystkich trzech badaniach, w których to oceniano (badania I, III i IV).

W badaniu III, prowadzonym metodą otwartej próby, związana z leczeniem poprawa stanu czynnościowego utrzymywała się do 260. tygodnia włącznie (60 miesięcy). Poprawę jakości życia mierzono do 156. tygodnia (36 miesięcy) i w okresie tym stwierdzono utrzymywanie się poprawy.

W badaniu V, poprawa wskaźnika niepełnosprawności HAQ oraz składowa badania fizykalnego punktacji SF 36 wykazały w 52. tygodniu większą poprawę ($p < 0,001$) w przypadku leczenia skojarzonego produktem Trudexa i metotreksatem niż w przypadku stosowania metotreksatu w monoterapii i produktu Trudexa w monoterapii. Poprawa ta utrzymywała się do 104. tygodnia włącznie.

Łuszczycowe zapalenie stawów

U pacjentów z czynnym łuszczycowym zapaleniem stawów o umiarkowanym i ciężkim nasileniu badano stosowanie produktu Trudexa 40 mg co drugi tydzień w dwóch badaniach klinicznych z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo - badanie VI i VII. W badaniu VI, trwającym 24 tygodnie leczeniu poddano 313 dorosłych pacjentów, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne. Około 50% tych pacjentów przyjmowało metotreksat. W badaniu VII, trwającym 12 tygodni, leczeniu poddano 100 pacjentów, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leki przeciwreumatyczne zmniejszające nasilenie choroby.

Dowody potwierdzające skuteczność produktu Trudexa u pacjentów z artropatią łuszczycową przypominającą zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa są niewystarczające ze względu na małą liczbę badanych pacjentów (patrz Tabela 7).

Tabela 7: Odpowiedź w skali ACR w badaniach łuszczykowego zapalenia stawów z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo (odsetek pacjentów)

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

*** - $p < 0,001$ dla wszystkich porównań między produktem Trudexa i placebo

* - $p < 0,05$ dla wszystkich porównań między produktem Trudexa i placebo

N/A - nie dotyczy

W badaniu VI odpowiedzi w skali ACR były podobne w przypadku równoczesnego leczenia metotreksatem i bez takiego leczenia. W 24. tygodniu, pacjenci leczeni produktem Trudexa wykazali poprawę sprawności fizycznej ocenianej przy pomocy HAQ i „Skróconego formularza oceny stanu zdrowia” (SF 36) w stosunku do stanu wyjściowego.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

W dwóch randomizowanych, trwających 24 tygodnie, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą oceniano produkt Trudexa 40 mg podawany co drugi tydzień u 393 pacjentów z czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (przed przystąpieniem do badania średnia punktowa ocena aktywności choroby [wskaźnik aktywności zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa Bath (BASDAI)] wynosiła 6,3 we wszystkich grupach), u których odpowiedź na stosowane tradycyjnie leczenie była niezadowalająca. 79 (20,1%) pacjentów leczono równocześnie łagodzącymi chorobę lekami przeciwreumatycznymi, a 37 (9,4%) pacjentów – glikokortykosteroidami. Po okresie próby ślepej nastąpiła faza otwarta, w której pacjenci otrzymywali produkt Trudexa 40 mg podskórnie co drugi tydzień przez dodatkowy okres do 28 tygodni. Uczestnicy badania ($n = 215$, 54,7%), u których nie uzyskano odpowiedzi 20 w skali ASAS w 12. lub 16. lub 20. tygodniu otrzymywali w rozpoczętej wcześniej próbie otwartej adalimumab 40 mg podskórnie co drugi tydzień, a następnie traktowano ich jako nie odpowiadających na leczenie w analizach statystycznych podwójnie ślepej próby.

W większym badaniu (VIII) z udziałem 315 pacjentów, wyniki wykazały statystycznie istotną poprawę objawów przedmiotowych i podmiotowych zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u pacjentów leczonych produktem Trudexa w porównaniu do placebo. Istotną poprawę obserwowano po raz pierwszy w drugim tygodniu i utrzymywała się ona przez 24 tygodnie (Tabela 8).

Tabela 8: Odpowiedzi skuteczności w badaniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa kontrolowanym placebo – badanie VIII
Zmniejszenie nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych

Odpowiedź	Placebo n=107	Trudexa n=208
ASAS ^a 20		
2. tydzień	16%	42%***
12. tydzień	21%	58%***
24. tydzień	19%	51%***
ASAS 50		

2. tydzień	3%	16%***
12. tydzień	10%	38%***
24. tydzień	11%	35%***
ASAS 70		
2. tydzień	0%	7%**
12. tydzień	5%	23%***
24. tydzień	8%	24%***
BASDAI ^b 50		
2. tydzień	4%	20%***
12. tydzień	16%	45%***
24. tydzień	15%	42%***

***, ** Statystycznie istotne, gdy $p < 0,001$, $< 0,01$ dla wszystkich porównań między produktem Trudexa a placebo w 2., 12. i 24. tygodniu.

^a Oceny w zeszytniającym zapaleniu stawów kręgosłupa

^b Wskaźnik aktywności zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa Bath

Pacjenci leczeni produktem Trudexa wykazywali istotnie większą poprawę w 12. tygodniu, która utrzymywała się do 24. tygodnia włącznie, mierzoną zarówno SF36, jak i kwestionariuszem jakości życia w zeszytniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ASQoL).

Podobne tendencje (nie wszystkie istotne statystycznie) obserwowano w mniejszym randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą (IX) u 82 dorosłych pacjentów z czynnym zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Trudexa oceniano u ponad 1400 pacjentów z czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna o umiarkowanie nasilonym i ciężkim przebiegu [„Wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna” (ang. CDAI) ≥ 220 i ≤ 450] w randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych metodą podwójnie ślepej próby. 478 pacjentów włączonych do badania (32%) określono jako mających ciężką postać choroby (CDAI > 300 oraz jednocześnie stosowanie kortykosteroidu i (lub) leków immunosupresyjnych), co odpowiada populacji określonej we wskazaniu (patrz punkt 4.1). Dozwolone było jednocześnie stosowanie stałych dawek aminosalicylanów, kortykosteroidów i (lub) leków immunomodulujących i 79% pacjentów kontynuowało przyjmowanie co najmniej jednego z tych leków.

Indukcję remisji klinicznej (określonej jako CDAI < 150) oceniano w dwóch badaniach: CLASSIC I i GAIN. W badaniu CLASSIC I, 299 pacjentów nie leczonych wcześniej lekiem z grupy antagonistów TNF losowo przydzielono do jednej z czterech grup otrzymujących: placebo w tygodniach 0 i 2; 160 mg produktu Trudexa w tygodniu 0 oraz 80 mg w 2. tygodniu; 80 mg w tygodniu 0 i 40 mg w 2. tygodniu oraz 40 mg w tygodniu 0 i 20 mg w 2. tygodniu. W badaniu GAIN, 325 pacjentów, którzy przestali wykazywać odpowiedź na leczenie lub nie tolerowali infliksymabu losowo przydzielono do grupy, która otrzymywała 160 mg produktu Trudexa w tygodniu 0 i 80 mg w 2. tygodniu lub placebo w tygodniach 0 i 2. Osoby, które pierwotnie nie reagowały na leczenie wykluczono z udziału w badaniach i dlatego pacjentów tych nie poddawano dalszej ocenie.

W badaniu CHARM oceniano utrzymywanie się remisji klinicznej. W badaniu CHARM, 854 pacjentów otrzymywało w otwartej próbie 80 mg w tygodniu 0 i 40 mg w 2. tygodniu. W 4. tygodniu pacjentów losowo przydzielono do grupy otrzymującej 40 mg co drugi tydzień, 40 mg co tydzień lub placebo, a całkowity czas trwania badania wynosił 56 tygodni. Pacjentów, którzy wykazali kliniczną odpowiedź na leczenie (zmniejszenie wskaźnika CDAI ≥ 70) w 4. tygodniu wyodrębniono i poddano odrębnej analizie niż pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi klinicznej w 4. tygodniu. Po upływie 8. tygodnia dozwolone było stopniowe zmniejszenie dawki kortykosteroidu.

Współczynniki remisji i odpowiedzi na leczenie w badaniach CLASSIC I i GAIN przedstawiono w Tabeli 9.

**Tabela 9: Indukcja remisji klinicznej i odpowiedzi na leczenie
(odsetek pacjentów)**

	CLASSIC I: Pacjenci nie leczeni wcześniej infliksymabem			GAIN: Pacjenci leczeni wcześniej infliksymabem	
	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. tydzień					
Remisja kliniczna	12%	24%	36%*	7%	21%*
Odpowiedź kliniczna (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Wszystkie wartości p są wynikiem porównywania parami odsetków dla produktu Trudexa w porównaniu do placebo.

* p < 0,001

** p < 0,01

Przed upływem 8 tygodni zaobserwowano podobne współczynniki remisji dla schematów indukcji z zastosowaniem dawek 160/80 mg i 80/40 mg, a zdarzenia niepożądane stwierdzano częściej w grupie otrzymującej dawki 160/80 mg.

W badaniu CHARM, w 4. tygodniu odpowiedź kliniczna wystąpiła u 58% (499/854) pacjentów, których oceniono w analizie pierwotnej. Spośród pacjentów wykazujących odpowiedź kliniczną w 4. tygodniu u 48% zastosowano wcześniej inne leczenie antagonistą TNF. Współczynniki utrzymywania się remisji i odpowiedzi na leczenie przedstawiono w Tabeli 10. Wyniki remisji klinicznej utrzymywały się na względnie stałym poziomie niezależnie od uprzednio zastosowanego leku z grupy antagonistów TNF.

**Tabela 10: Utrzymywanie się remisji klinicznej i odpowiedzi na leczenie
(odsetek pacjentów)**

	Placebo	40 mg Trudexa co drugi tydzień	40 mg Trudexa co tydzień
26. tydzień	N=170	N=172	N=157
Remisja kliniczna	17%	40%*	47%*
Odpowiedź kliniczna (CR-100)	27%	52%*	52%*
Pacjenci w remisji bez przyjmowania steroidów przez ≥ 90 dni ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
56. tydzień	N=170	N=172	N=157
Remisja kliniczna	12%	36%*	41%*
Odpowiedź kliniczna (CR-100)	17%	41%*	48%*
Pacjenci w remisji bez przyjmowania steroidów przez ≥ 90 dni ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* p < 0,001 dla produktu Trudexa w porównaniu do placebo, porównanie parami odsetków

** p < 0,02 dla produktu Trudexa w porównaniu do placebo, porównanie parami odsetków

^a Spośród pacjentów przyjmujących początkowo kortykosteroidy.

Spośród pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w 4. tygodniu, przed upływem 12. tygodnia na leczenie odpowiedziało 43% pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące produktem Trudexa w porównaniu do 30% pacjentów otrzymujących placebo. Wyniki te sugerują, że kontynuowanie leczenia podtrzymującego do 12. tygodnia włącznie może być korzystne u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie przed upływem 4. tygodnia. Kontynuacja leczenia dłużej niż 12 tygodni nie spowodowała istotnie większej odpowiedzi na leczenie (patrz punkt 4.2).

Jakość życia

W badaniach CLASSIC I i GAIN, statystycznie istotną poprawę całkowitej punktacji w swoistym dla choroby kwestionariuszu (ang. IBDQ) osiągnięto w 4. tygodniu u pacjentów losowo przydzielonych do grup otrzymujących produkt Trudexa w dawkach 80/40 mg i 160/80 mg w porównaniu do placebo. Poprawę obserwowano, w 26. i 56. tygodniu w badaniu CHARM oraz w grupach leczonych adalimumabem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo.

Immunogenność

Tworzenie przeciwciał przeciw adalimumabowi jest związane ze zwiększeniem klirensu i zmniejszeniem skuteczności adalimumabu. Nie stwierdzono wyraźnej korelacji między obecnością przeciwciał przeciw adalimumabowi i zdarzeniami niepożądanymi.

Pacjentów w badaniach I, II i III poddawano w okresie od 6. do 12. miesiąca wielokrotnym badaniom na obecność przeciwciał przeciw adalimumabowi. W tych badaniach, służących rejestracji leku, przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 58/1053 (5,5%) pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu do 2/370 (0,5%) otrzymujących placebo. U pacjentów nie otrzymujących równocześnie metotreksatu współczynnik częstości występowania wynosił 12,4% w porównaniu do 0,6%, gdy adalimumab był stosowany jako dodatek do metotreksatu.

U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 38 z 376 pacjentów (10%) leczonych adalimumabem. U pacjentów nie stosujących jednocześnie metotreksatu współczynnik częstości występowania wynosił 13,5% (24/178 pacjentów) w porównaniu do 7% (14 z 198 pacjentów) kiedy adalimumab dodano do leczenia metotreksatem.

U pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów przeciwciała stwierdzono u 17 z 204 pacjentów (8,3%) leczonych adalimumabem. U pacjentów nie stosujących jednocześnie metotreksatu, częstość występowania wynosiła 16/185 (8,6%) w porównaniu do 1/19 (5,3%) kiedy adalimumab dodano do leczenia metotreksatem.

U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 7 z 269 pacjentów (2,6%) leczonych adalimumabem.

Analizy immunogenności są swoiste dla danego produktu i dlatego nie jest możliwe porównanie ze wskaźnikami obecności przeciwciał podczas stosowania innych produktów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 40 mg wchłanianie i dystrybucja adalimumabu przebiegały wolno, a maksymalne stężenie w surowicy wystąpiło po około 5 dniach po podaniu. Średnia bezwzględna biodostępność adalimumabu po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 40 mg oceniona na podstawie trzech badań wynosiła 64%. Po podaniu dożylnym pojedynczych dawek od 0,25 do 10 mg/kg mc. stężenia były proporcjonalne do dawki. Po podaniu dawki 0,5 mg/kg mc. (~40 mg) klirens wynosił 11 do 15 ml/h, objętość dystrybucji (V_{ss}) wynosiła 5 do 6 l, a średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji około 2 tygodnie. Stężenie adalimumabu w płynie maziowym pobranym od kilkunastu pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosiło 31 do 96% wartości stężenia w surowicy.

Po podaniu podskórnym 40 mg produktu Trudexa co drugi tydzień u pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) średnie minimalne stężenie w stanie stacjonarnym wynosiło około 5 µg/ml (gdy nie podawano równocześnie metotreksatu) oraz 8 do 9 µg/ml (gdy podawano równocześnie metotreksat). Po podawaniu podskórnym dawki 20, 40 i 80 mg co drugi tydzień i co tydzień minimalne stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym wzrastało w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki.

U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, w okresie indukcji, to znaczy po podaniu dawki nasycającej wynoszącej 80 mg produktu Trudexa w tygodniu 0, następnie 40 mg produktu Trudexa w 2. tygodniu, minimalne stężenia adalimumabu w surowicy oznaczone przed podaniem kolejnej dawki wynosiły około 5,5 µg/ml. W okresie indukcji po podaniu dawki nasycającej wynoszącej 160 mg produktu Trudexa w tygodniu 0, następnie 80 mg produktu Trudexa w 2. tygodniu, minimalne stężenia adalimumabu w surowicy oznaczone przed podaniem kolejnej dawki wynosiły około 12 µg/ml. Średnie minimalne stężenia w stanie stacjonarnym wynoszące około 7 µg/ml obserwowano u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, którzy otrzymywali dawkę podtrzymującą wynoszącą 40 mg produktu Trudexa co drugi tydzień.

Analizy farmakokinetyczne populacji uwzględniające dane od ponad 1300 pacjentów chorych na RZS ujawniły tendencję do zwiększania się pozornego klirensu wraz ze zwiększeniem masy ciała. Po uwzględnieniu różnic w masie ciała, wydaje się, że płeć i wiek mają minimalny wpływ na klirens adalimumabu. Zaobserwowano, że stężenie wolnego adalimumabu w surowicy (nie związanego z przeciwciałami przeciw adalimumabowi, AAA) było niższe u pacjentów, u których można było zmierzyć stężenie AAA. Nie badano stosowania produktu Trudexa u dzieci oraz u pacjentów z niewydolnością czynności wątroby lub nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uwzględniające wyniki badań toksyczności po podaniu dawki pojedynczej i po podaniu wielokrotnym oraz badania genotoksyczności, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczność adalimumabu na rozwój zarodka i płodu oraz w okresie okołourodzeniowym badano na małpach makakach, którym podawano dawki 0, 30 i 100 mg/kg mc. (9-17 małp w grupie). Nie stwierdzono szkodliwego działania adalimumabu na płody. Dla adalimumabu nie wykonano badań potencjalnego działania rakotwórczego i standardowej oceny toksycznego działania na płodność i w okresie pourodzeniowym ze względu na brak odpowiednich modeli dla przeciwciała o ograniczonej reaktywności krzyżowej przeciw TNF u gryzoni i powstawanie neutralizujących przeciwciał.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Kwas cytrynowy jednowodny
Sodu cytrynian
Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Disodu fosforan dwuwodny
Sodu chlorek
Polisorbat 80
Sodu wodorotlenek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres trwałości

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Przechowywać fiolkę w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym. Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Trudexa 40 mg roztwór do wstrzykiwań w fiolce jednorazowego użytku (szklana typu I), z gumowym korkiem, aluminiowym pierścieniem, z zamknięciem typu „flip-off”.

Opakowanie zawiera:

1 fiolkę (0,8 ml jałowego roztworu), 1 pustą jałową strzykawkę w opakowaniu oraz 2 gaziki nasączone alkoholem, wszystko opakowane w blister.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT OPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/257/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

1 września 2003

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{MM/RRRR}

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trudexa 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampulko-strzykawka 0,8 ml (dawka pojedyncza) zawiera 40 mg adalimumabu.

Adalimumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach jajnika chomika chińskiego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

Trudexa w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazana w:

- leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o umiarkowanym i ciężkim nasileniu u dorosłych pacjentów, gdy odpowiedź na leki przeciwreumatyczne zmniejszające nasilenie choroby, w tym metotreksat, okazała się niewystarczająca.
- leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni metotreksatem.

Produkt Trudexa można stosować w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane.

Wykazano, że produkt leczniczy Trudexa stosowany z metotreksatem zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów, mierzonego radiologicznie oraz powoduje poprawę stanu czynnościowego.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Trudexa jest wskazana w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki przeciwreumatyczne, zmniejszające nasilenie choroby, okazała się niewystarczająca.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Produkt Trudexa jest wskazany w leczeniu dorosłych z ciężkim czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, gdy odpowiedź na stosowane tradycyjnie leczenie jest niezadowolająca.

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Produkt Trudexa jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na pełny i odpowiedni kurs leczenia kortykosteroidem

oraz (lub) lekiem immunosupresyjnym lub nie tolerują takiego leczenia lub jest ono u nich przeciwwskazane ze względów medycznych. W celu indukcji leczenia produkt Trudexa należy podawać w skojarzeniu z kortykosteroidami. Produkt Trudexa można podawać w monoterapii, jeśli kortykosteroidy są źle tolerowane lub gdy dalsze leczenie kortykosteroidami jest niewskazane (patrz punkt 4.2).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Trudexa powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści posiadający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa lub choroby Leśniowskiego-Crohna. Pacjenci leczeni produktem Trudexa powinni otrzymać specjalną kartę informującą o możliwych zagrożeniach.

Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania, pacjenci mogą sami wstrzykiwać sobie produkt Trudexa, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną.

W czasie leczenia produktem Trudexa należy zoptymalizować stosowanie innego leczenia skojarzonego (np. kortykosteroidami i (lub) lekami immunomodulującymi).

Dorośli

Reumatoidalne zapalenie stawów

Zalecana dawka produktu Trudexa dla dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym. W czasie leczenia produktem Trudexa należy kontynuować podawanie metotreksatu.

W czasie leczenia produktem Trudexa można kontynuować podawanie glikokortykosteroidów, salicylanów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub leków przeciwbólowych. Odnośnie stosowania w skojarzeniu z innymi niż metotreksat lekami przeciwrheumatycznymi zmniejszającymi nasilenie choroby, patrz punkty 4.4 i 5.1.

W przypadku monoterapii u niektórych pacjentów, u których wystąpi zmniejszenie odpowiedzi na leczenie, może być korzystne zwiększenie intensywności dawkowania adalimumabu do 40 mg raz w tygodniu.

Łuszczycowe zapalenie stawów i zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zalecana dawka produktu Trudexa dla pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym.

Dostępne dane wskazują, że we wszystkich powyższych wskazaniach odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy bardzo dokładnie rozważyć, czy kontynuacja leczenia wskazana jest u pacjenta, który nie zareagował na leczenie w tym okresie.

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Zalecany schemat dawkowania produktu Trudexa w okresie indukcji u dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna o ciężkim przebiegu to dawka 80 mg w tygodniu 0, a następnie 40 mg w 2. tygodniu. Jeśli istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, można zastosować następujący schemat dawkowania: 160 mg w tygodniu 0 (dawkę można podawać jako cztery wstrzyknięcia w ciągu jednej doby lub jako dwa wstrzyknięcia na dobę przez dwa kolejne dni) i 80 mg w 2. tygodniu. Należy jednak zdawać sobie sprawę, że ryzyko zdarzeń niepożądanych jest większe podczas indukcji.

Po okresie indukcji zalecana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym. Ewentualnie, jeśli pacjent przerwał stosowanie produktu Trudexa, a objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby nawróciły, można ponownie zacząć podawanie produktu Trudexa. Doświadczenie związane z wznowieniem podawania po upływie więcej niż 8 tygodni od podania poprzedniej dawki jest niewielkie.

Podczas leczenia podtrzymującego można stopniowo zmniejszać dawkę kortykosteroidów zgodnie z zaleceniami praktyki klinicznej.

U pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie odpowiedzi na leczenie może być korzystne zwiększenie intensywności dawkowania do 40 mg produktu Trudexa co tydzień.

U pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na leczenie do 4. tygodnia może być korzystne kontynuowanie leczenia podtrzymującego do 12. tygodnia włącznie. U pacjenta nieodpowiadającego na leczenie w tym okresie czasu należy ponownie dokładnie rozważyć kontynuowanie leczenia.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagana zmiana dawkowania.

Dzieci i młodzież

Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania u dzieci.

Niewydolność nerek i (lub) wątroby

Nie badano stosowania produktu Trudexa w tych populacjach pacjentów. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia takie, jak posocznica i zakażenia oportunistyczne (patrz punkt 4.4).

Umiarkowana i ciężka niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA) (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia

Pacjentów należy poddawać dokładnym badaniom kontrolnym w celu wykluczenia ewentualnych zakażeń, w tym gruźlicy przed, podczas i po leczeniu produktem Trudexa. Eliminacja adalimumabu z ustroju może trwać nawet 5 miesięcy i w tym okresie należy kontynuować badania kontrolne.

Leczenia produktem Trudexa nie wolno rozpoczynać u pacjentów z czynnym zakażeniem, w tym z przewlekłymi lub miejscowymi zakażeniami, do czasu opanowania zakażenia.

Pacjentów, u których w czasie leczenia produktem Trudexa wystąpi nowe zakażenie należy poddać dokładnym badaniom kontrolnym. Jeśli u pacjenta wystąpi nowe poważne zakażenie, podawanie produktu Trudexa należy wstrzymać do czasu opanowania zakażenia. Lekarze powinni zachować ostrożność rozważając użycie produktu Trudexa u pacjentów z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub ze schorzeniami, które mogą zwiększać skłonność do zakażeń, w tym zastosowanie w skojarzeniu leków immunosupresyjnych.

Podczas stosowania produktu Trudexa informowano o poważnych zakażeniach, posocznicy, gruźlicy i innych zakażeniach oportunistycznych łącznie ze zgonami.

Poważne zakażenia

W badaniach klinicznych obserwowano zwiększone ryzyko występowania poważnych zakażeń u pacjentów otrzymujących produkt Trudexa, a doniesienia po wprowadzeniu produktu do obrotu potwierdzają te obserwacje. Szczególnie istotne są takie zakażenia, jak zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, infekcyjne zapalenie stawów oraz posocznica.

Gruźlica

Istnieją doniesienia o gruźlicy u pacjentów otrzymujących produkt Trudexa. Należy podkreślić, że w większości tych doniesień informowano o gruźlicy pozapłucnej, tzw. rozsianej.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Trudexa wszystkich pacjentów należy poddać badaniom w celu wykluczenia zarówno czynnego jak i nieczynnego (utajonego) zakażenia gruźlicą. Ocena powinna obejmować szczegółowy wywiad w kierunku przebytej gruźlicy lub możliwego wcześniejszego narażenia pacjentów na kontakt z chorymi na gruźlicę oraz wcześniejszego i (lub) prowadzonego obecnie leczenia immunosupresyjnego. U wszystkich pacjentów należy przeprowadzić odpowiednie badania przesiewowe, tzn. skórny odczyn tuberkulinowy i badanie radiologiczne klatki piersiowej (można postępować zgodnie z lokalnymi zaleceniami). Zaleca się odnotowanie tych badań w karcie informacyjnej dla pacjenta. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych skórnych odczynów tuberkulinowych, zwłaszcza u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z upośledzeniem odporności.

W przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy nie wolno rozpocząć leczenia produktem Trudexa (patrz punkt 4.3).

W przypadku rozpoznania utajonej gruźlicy, przed rozpoczęciem leczenia produktem Trudexa należy zastosować odpowiednią profilaktykę przeciwgruźliczą zgodnie z lokalnymi zaleceniami. W tej sytuacji należy bardzo dokładnie rozważyć oczekiwane korzyści i możliwe zagrożenia związane z leczeniem produktem Trudexa.

Pacjentów należy poinstruować, aby zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych/podmiotowych (np. uporczywy kaszel, wyniszczenie/utrata masy ciała, stan podgorączkowy) wskazujących na zakażenie gruźlicą w czasie leczenia produktem Trudexa lub po jego zakończeniu.

Inne zakażenia oportunistyczne

Istnieją doniesienia o poważnych i ciężkich zakażeniach oportunistycznych w związku z leczeniem produktem Trudexa, na przykład zapaleniu płuc wywołanym przez *Pneumocystis carinii*, rozsianej histoplazmozie, listeriozie i aspergiliozie.

Jeśli pacjent otrzymujący produkt Trudexa wykazuje utrzymujące się przez dłuższy czas lub nietypowe objawy podmiotowe i przedmiotowe zakażeń lub ogólnego pogorszenia stanu zdrowia, należy rozważyć możliwość rozpoznania występujących przeważnie zakażeń oportunistycznych.

Reaktywacja zapalenia wątroby typu B

U pacjentów, przewlekłych nosicieli HBV, otrzymujących antagonistę TNF w tym produkt Trudexa, wystąpiła reaktywacja zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Trudexa, pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka zakażenia HBV należy poddać ocenie w kierunku oznak wcześniejszego zakażenia HBV. Nosicieli HBV, którzy wymagają leczenia produktem Trudexa, przez cały okres terapii i przez kilka miesięcy po jej zakończeniu należy dokładnie monitorować w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych

czynnego zakażenia HBV. Brak wystarczających informacji o leczeniu pacjentów będących nosicielami wirusa HBV lekami przeciwwirusowymi w połączeniu z antagonistami TNF w celu zapobiegania reaktywacji HBV. U pacjentów, u których wystąpi reaktywacja zakażenia HBV należy zaprzestać podawania produktu Trudexa i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia podtrzymującego.

Zaburzenia neurologiczne

Stosowanie antagonistów TNF, w tym produktu Trudexa, w rzadkich przypadkach wiązano z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i (lub) radiologicznych chorób demielinizacyjnych. Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie produktu Trudexa u pacjentów z zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego układu nerwowego, które występowały wcześniej lub niedawno się ujawniły.

Reakcje alergiczne

Nie informowano o poważnych alergicznych reakcjach niepożądanych w czasie podskórnego podawania produktu Trudexa w badaniach klinicznych. Podczas badań klinicznych niezbyt często obserwowano nienasilone reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem produktu Trudexa. Po wprowadzeniu leku do obrotu, bardzo rzadko informowano o poważnych reakcjach alergicznych, w tym anafilaksji po podaniu produktu Trudexa. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej poważnej reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać podawanie produktu Trudexa i rozpocząć właściwe leczenie.

Osłonka igły strzykawki zawiera kauczuk naturalny (lateks). Może on powodować ciężkie reakcje alergiczne u pacjentów wrażliwych na lateks.

Działanie immunosupresyjne

W badaniu 64 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych produktem Trudexa nie stwierdzono działania hamującego reakcje nadwrażliwości typu późnego, obniżenia stężenia immunoglobulin lub zmian w liczbie komórek efektorowych T i B i komórek NK, monocytów/makrofagów oraz granulocytów obojętnochłonnych.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

W kontrolowanej części badań klinicznych leków z grupy antagonistów TNF, zaobserwowano więcej przypadków nowotworów złośliwych, w tym chłoniaka u pacjentów otrzymujących lek z grupy antagonistów TNF w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej. Jednakże przypadki te występowały rzadko. Ponadto ryzyko wystąpienia chłoniaka jest większe u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałym wysoce aktywnym procesem zapalnym, co komplikuje ocenę ryzyka. Przy obecnym stanie wiedzy nie można wykluczyć możliwości ryzyka wystąpienia chłoniaków lub innych nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych produktem z grupy antagonistów TNF.

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub pacjentów kontynuujących leczenie, u których wystąpił nowotwór złośliwy podczas stosowania produktu Trudexa. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność rozważając zastosowanie produktu Trudexa u tych pacjentów (patrz punkt 4.8).

W rozpoznawczym badaniu klinicznym oceniającym stosowanie infliksymabu, innego środka przeciw TNF, u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, informowano o większej liczbie nowotworów złośliwych, głównie płuc lub głowy i szyi, u pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej. Wszyscy pacjenci byli nałogowymi palaczami. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania jakiegokolwiek antagonisty TNF u pacjentów z POChP oraz u pacjentów – nałogowych palaczy, u których ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone.

Reakcje hematologiczne

W rzadkich przypadkach informowano o pancytopenii, w tym niedokrwistości aplastycznej w związku ze stosowaniem antagonistów TNF. Podczas stosowania produktu Trudexa niezbyt często zgłaszano zdarzenia niepożądane ze strony układu hematologicznego, w tym istotny z medycznego punktu widzenia niedobór krwinek (np. trombocytopenia, leukopenia). Wszystkim pacjentom stosującym produkt Trudexa należy zalecić, aby natychmiast zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na skazy krwotoczne (np. utrzymująca się gorączka, wylewy podskórne, krwawienie, bladość). Należy rozważyć zaprzestanie leczenia produktem Trudexa u pacjentów z potwierdzonymi, istotnymi zaburzeniami hematologicznymi.

Szczepienia

Podobne reakcje przeciwciał na standardową 23-walentną szczepionkę przeciw pneumokokowemu zapaleniu płuc oraz triwalentną szczepionkę przeciw grypie zaobserwowano w badaniu przeprowadzonym u 226 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, których leczono adalimumabem lub placebo. Brak jest informacji odnośnie wtórnego przenoszenia zakażenia przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących produkt Trudexa. Pacjenci leczeni produktem Trudexa mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki, z wyjątkiem szczepionek żywych.

Zastoinowa niewydolność serca

W badaniu klinicznym innego antagonisty TNF zaobserwowano nasilenie zastoinowej niewydolności serca i zwiększoną śmiertelność w wyniku zastoinowej niewydolności serca. U pacjentów otrzymujących produkt Trudexa informowano również o przypadkach pogorszenia zastoinowej niewydolności serca. Należy zachować ostrożność stosując produkt Trudexa u pacjentów z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II wg NYHA). Trudexa jest przeciwwskazana w umiarkowanej i ciężkiej niewydolności serca (patrz punkt 4.3). Należy przerwać leczenie produktem Trudexa u pacjentów, u których pojawiły się nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub wystąpiło pogorszenie istniejących objawów.

Zjawiska autoimmunizacyjne

Leczenie produktem Trudexa może powodować powstawanie autoprzeciwciał. Nie wiadomo jaki może być wpływ długookresowego leczenia produktem Trudexa na rozwój zaburzeń autoimmunologicznych. Jeśli po leczeniu produktem Trudexa u pacjenta wystąpią objawy wskazujące na zespół toczniopodobny i oznaczenie przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA jest dodatnie, nie należy kontynuować leczenia produktem Trudexa (patrz punkt 4.8).

Równoczesne podawanie antagonisty TNF i anakinry

Poważne zakażenia obserwowano podczas badań klinicznych, w których podawano równocześnie anakinrę i etanercept, będący innym antagonistą TNF, bez dodatkowych korzyści w porównaniu do stosowania wyłącznie etanerceptu. Ze względu na charakter zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas leczenia skojarzonego etanerceptem i anakinrą, podobne działanie toksyczne może wystąpić w wyniku stosowania anakinry w połączeniu z innymi antagonistami TNF. Nie zaleca się zatem stosowania adalimumabu w skojarzeniu z anakinrą.

Operacje chirurgiczne

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa zabiegów chirurgicznych u pacjentów leczonych produktem Trudexa jest ograniczone. W razie planowania zabiegu chirurgicznego należy uwzględnić długi okres półtrwania adalimumabu. Pacjenta, który wymaga zabiegu chirurgicznego w okresie leczenia produktem Trudexa należy poddać dokładnej obserwacji w celu wykluczenia obecności zakażenia oraz podjąć odpowiednie postępowanie. Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa wykonywania artroplastyki u pacjentów otrzymujących produkt Trudexa jest ograniczone.

Niedrożność jelita cienkiego

Brak odpowiedzi na leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna może wskazywać na obecność trwałego, zwłókniałego zwężenia, które może wymagać leczenia chirurgicznego. Dostępne dane wskazują, że produkt Trudexa nie pogarsza zwężeń, ani ich nie powoduje.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Badano stosowanie produktu Trudexa u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i łuszczykowym zapaleniem stawów przyjmujących ten lek w monoterapii oraz u pacjentów przyjmujących równocześnie metotreksat. Tworzenie przeciwciał było mniejsze, gdy produkt Trudexa podawano z metotreksatem w porównaniu do stosowania w monoterapii. Podawanie produktu Trudexa bez metotreksatu spowodowało zwiększenie tworzenia się przeciwciał, zwiększenie klirensu i zmniejszenie skuteczności adalimumabu (patrz punkt 5.1).

4.6 Ciąża i laktacja

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania produktu Trudexa w czasie ciąży.

W badaniu toksyczności wieku rozwojowego prowadzonym na małpach nie wskazano toksycznego działania na matkę, embriotoksyczności lub działania teratogennego. Nie są dostępne przedkliniczne dane o toksyczności pourodzeniowej i wpływie adalimumabu na płodność (patrz punkt 5.3).

Ze względu na hamujące działanie na TNF_{α} , adalimumab podawany w okresie ciąży mógłby wpływać na prawidłową odpowiedź immunologiczną u noworodka. Nie zaleca się podawania adalimumabu w okresie ciąży. Kobiетom w wieku reprodukcyjnym zaleca się bezwzględnie stosowanie odpowiednich metod zapobiegania ciąży i ich kontynuowanie przez co najmniej pięć miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu Trudexa.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy adalimumab wydziela się do mleka kobiecego lub wchłania do ustroju po spożyciu.

Ponieważ jednak ludzkie immunoglobuliny są wydzielane do mleka matki, dlatego kobietom nie wolno karmić piersią przez co najmniej pięć miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu Trudexa.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem leku na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Badania kliniczne

Produkt Trudexa badano u 5293 pacjentów w kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych przez okres do 60 miesięcy. W badaniach tych uczestniczyli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów o krótkim i długim przebiegu choroby oraz pacjenci z łuszczykowym zapaleniem stawów, z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i chorobą Leśniowskiego-Crohna. Dane w Tabeli 1 pochodzą z kontrolowanych badań klinicznych (I–IX, CLASSIC I, GAIN i CHARM) (opisanych w punkcie 5.1), w których brało udział 3271 pacjentów otrzymujących produkt Trudexa oraz 1809 pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą w okresie prowadzenia badania kontrolowanego.

Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych w badaniach I–IX, CLASSIC I, GAIN i CHARM prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem grup kontrolnych wynosił 5,7% dla pacjentów przyjmujących produkt Trudexa i 5,3% dla pacjentów z grup kontrolnych.

Zdarzenia niepożądane, wskazujące przynajmniej na możliwy związek przyczynowy ze stosowaniem adalimumabu w badaniach I–IX, CLASSIC I, GAIN i CHARM, zarówno objawy kliniczne jak i wyniki badań laboratoryjnych, uszeregowano wg układów narządowych i częstości występowania (bardzo często $\geq 1/10$, często $\geq 1/100$ do $< 1/10$, niezbyt często $\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$ i rzadko $< 1/1\,000$) w Tabeli 1 poniżej. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1
Działania niepożądane w badaniach klinicznych

Układ narządowy	Częstość występowania	Reakcje niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	zakażenia dolnych dróg oddechowych (w tym zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli), zakażenia wirusowe (w tym grypa, zakażenia wirusem opryszczki), drożdżyca, zakażenia bakteryjne (w tym zakażenia dróg moczowych), zakażenia górnych dróg oddechowych
	Niezbyt często	zakażenia oportunistyczne (w tym gruźlica, histoplazmoza), posocznica, ropień, zakażenia stawów, zakażenia ran, zakażenia skóry (w tym zapalenie tkanki łącznej i liszajec), grzybice powierzchniowe (w tym skóry, paznokci i stóp)
	Rzadko	martwicze zapalenie powięzi, wirusowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie uchyłka
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Niezbyt często	brodawczak skóry
	Rzadko	chłoniak, guzy narządów miękkich (w tym piersi, jajnika, jądra), rak płaskokomórkowy skóry
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	limfopenia
	Niezbyt często	neutropenia (w tym agranulocytoza), leukopenia, zmniejszenie liczby płytek krwi, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, leukocytoza
	Rzadko	niedokrwistość aplastyczna, małopłytkowość samoistna
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	toczeń rumieniowaty układowy, obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość na leki, alergia sezonowa

	Rzadko	choroba posurowicza
Zaburzenia endokrynologiczne	Rzadko	zaburzenia gruczołu tarczowego (w tym wole)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	hipokaliemia, zwiększenie stężenia lipidów, zaburzenia łaknienia (w tym anoreksja), zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi
	Rzadko	hiperkalcemia
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	zaburzenia nastroju, niepokój (w tym nerwowość i pobudzenie)
Zaburzenia układu nerwowego	Często	zawroty głowy (w tym ośrodkowe zawroty głowy), bóle głowy, neurologiczne zaburzenia czucia (w tym parestezje)
	Niezbyt często	omdlenia, migrena, drżenia mięśniowe, zaburzenia snu
	Rzadko	stwardnienie rozsiane
Zaburzenia oka	Często	zakażenie, podrażnienie lub zapalenie oka
	Niezbyt często	zaburzenia widzenia, zaburzenia czucia ocznego
	Rzadko	zapalenie całej gałki ocznej, zapalenie tęczówki, jaskra
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	szumy uszne, dolegliwości uszne (w tym ból i obrzęk)
	Rzadko	utrata słuchu
Zaburzenia serca	Niezbyt często	niemiarowość, tachykardia, kołatanie
	Rzadko	zatrzymanie akcji serca, niewydolność tętnicy wieńcowej, dławica piersiowa, wysięk osierdziowy
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca, krwihak
	Rzadko	zwężenie naczyń, zwężenie aorty, zakrzepowe zapalenie żył, tętniak aorty
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	kaszel, ból jamy nosowo-gardłowej
	Niezbyt często	astma, duszność, dysfonia, przekrwienie nosa
	Rzadko	obrzęk płuc, obrzęk gardła, wysięk opłucnowy, zapalenie opłucnej

Zaburzenia żołądka i jelit	Często	biegunka, bóle brzucha, zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej, nudności
	Niezbyt często	krwotok z odbytnicy, zapalenie żołądka, wymioty, niestrawność, wzdęcie brzucha, zaparcia
	Rzadko	zwężenie jelitowe, zapalenie jelita grubego, zapalenie jelit, zapalenie przełyku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
	Rzadko	martwica wątroby, zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	wysypka, zapalenie skóry i wyprysk, świąd, wypadanie włosów
	Niezbyt często	pokrzywka, łuszczyca, wybroczyny i zwiększenie występowania krwiałków podskórnych, plamica
	Rzadko	rumień wielopostaciowy, zapalenie tkanki podskórnej
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	bóle mięśniowo-szkieletowe
	Rzadko	rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	krwimocz, zaburzenia czynności nerek, objawy ze strony pęcherza moczowego i cewki moczowej
	Rzadko	białkomocz, bóle nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	zaburzenia cyklu miesiączkowego i nieprawidłowe krwawienia z macicy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, obrzęk, zaczerwienienie lub świąd)
	Często	gorączka, zmęczenie (w tym astenia i złe samopoczucie)
	Niezbyt często	bóle w klatce piersiowej, obrzęki, objawy grypopodobne
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi, wydłużenie czasu kaolinowo-kefalinowego, obecność autoprzeciwciał
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często	przypadkowe zranienia, zaburzenia gojenia

Odczyn w miejscu wstrzyknięcia

W dwunastu kontrolowanych badaniach klinicznych, u 16% pacjentów leczonych produktem Trudexa wystąpiły odczyny w miejscu wstrzyknięcia (rumień i (lub) świąd, krwotok, ból lub obrzęk) w porównaniu do 10% pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą. Na ogół odczyny w miejscu wstrzyknięcia nie wymagały zaprzestania stosowania leku.

Zakażenia

W dwunastu kontrolowanych badaniach klinicznych, współczynnik zakażeń wynosił 1,49 na pacjentorok u pacjentów leczonych produktem Trudexa oraz 1,42 na pacjentorok u pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą. Były to przede wszystkim zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli i zakażenia dróg moczowych. Większość pacjentów kontynuowała stosowanie produktu Trudexa po ustąpieniu zakażenia.

Częstość występowania poważnych zakażeń wynosiła 0,03 na pacjentorok u pacjentów leczonych produktem Trudexa i 0,03 na pacjentorok u pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą.

W kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych produktu Trudexa, zgłaszano ciężkie zakażenia (w tym zakażenia prowadzące do zgonu, które występowały rzadko) łącznie z doniesieniami o gruźlicy (w tym gruźlicy prosówkowej i pozapłucnej) oraz o inwazyjnych zakażeniach oportunistycznych (np. rozsiana histoplazmoza, zapalenie płuc spowodowane przez *Pneumocystis carinii*, aspergiloza i listerioza). Większość przypadków gruźlicy pojawiło się podczas pierwszych ośmiu miesięcy leczenia i może być wyrazem zaostrenia utajonego procesu chorobowego.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

W czasie kontrolowanych badań w ramach dziesięciu badań klinicznych produktu Trudexa trwających co najmniej 12 tygodni (I-IX i CHARM) u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa lub chorobą Leśniowskiego-Crohna, obserwowany współczynnik występowania (95% przedział ufności) nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak i rak skóry nie będący czerniakiem, wynosił 5,7 (3,3, 10,1) na 1000 pacjento-lat u 2887 pacjentów leczonych produktem Trudexa w porównaniu do współczynnika 4,1 (1,5, 10,9) na 1000 pacjento-lat u 1570 pacjentów z grup kontrolnych (mediana czasu trwania leczenia wynosiła 5,7 miesięcy u pacjentów leczonych produktem Trudexa oraz 5,5 miesięcy u pacjentów z grup kontrolnych). Współczynnik występowania (95% przedział ufności) raków skóry, nie będących czerniakiem, wynosił 7,6 (4,7, 12,4) na 1000 pacjento-lat u pacjentów leczonych produktem Trudexa oraz 2,0 (0,5, 8,2) na 1000 pacjento-lat u pacjentów z grup kontrolnych. Z tych raków skóry, współczynniki występowania (95% przedział ufności) raków płaskokomórkowych wynosiły 2,4 (1,0, 5,7) na 1000 pacjento-lat u pacjentów leczonych produktem Trudexa i 0 na 1000 pacjento-lat u pacjentów z grup kontrolnych. Współczynnik występowania (95% przedział ufności) chłoniaków wynosił 1,0 (0,2, 3,8) na 1000 pacjento-lat u pacjentów leczonych produktem Trudexa oraz 1,0 (0,1, 7,3) na 1000 pacjento-lat u pacjentów z grup kontrolnych.

Gdy rozpatrywano łącznie części dziesięciu badań klinicznych (I-IX i CHARM), w których uczestniczyły grupy kontrolne oraz trwające obecnie badania otwarte stanowiące ich przedłużenie, o medianie czasu trwania wynoszącej około 2 lat, obejmujące 4843 pacjentów i ponad 13000 pacjento-lat terapii, obserwowany współczynnik występowania nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak i raki skóry nie będące czerniakiem, wynosi około 13,6 na 1000 pacjento-lat. Obserwowany współczynnik występowania raków skóry nie będących czerniakiem wynosi około 9,0 na 1000 pacjento-lat, a zaobserwowany współczynnik występowania chłoniaków – około 1,2 na 1000 pacjento-lat.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu, od stycznia 2003, głównie u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, zgłaszany współczynnik występowania nowotworów złośliwych, innych niż

chłoniaki i raki skóry nie będące czerniakiem, wynosi około 1,7 na 1000 pacjento-lat. Zgłaszane współczynniki występowania raków skóry nie będących czerniakami i chłoniaków wynoszą odpowiednio około 0,2 i 0,4 na 1000 pacjento-lat (patrz punkt 4.4).

Autoprzeciwciała

Próbki surowicy pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów badano wielokrotnie na obecność autoprzeciwciał (badanie I-V). W tych badaniach klinicznych, u 11,9% pacjentów leczonych produktem Trudexa i u 8,1% pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą, którzy mieli ujemne miana przeciwciał przeciwjądrowych przed rozpoczęciem badania stwierdzono dodatnie miana w 24. tygodniu. U dwóch pacjentów z 3441 leczonych produktem Trudexa, we wszystkich badaniach stosowania w reumatoidalnym zapaleniu stawów i łuszczycowym zapaleniu stawów, pojawiły się objawy kliniczne wskazujące na wystąpienie zespołu toczniopodobnego. Stan pacjentów poprawił się po odstawieniu leczenia. U żadnego z pacjentów nie wystąpiło toczniowe zapalenie nerek lub objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Badania kliniczne w reumatoidalnym zapaleniu stawów. W kontrolowanych badaniach klinicznych reumatoidalnego zapalenia stawów (badania I-IV) zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) było podobne u pacjentów otrzymujących adalimumab lub placebo. U pacjentów z wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (czas trwania choroby mniej niż 3 lata) (badanie V), zwiększenie aktywności AlAT występowało częściej w ramieniu, w którym stosowano leczenie skojarzone (Trudexa/metotreksat) w porównaniu do ramienia, w którym stosowano metotreksat w monoterapii lub do ramienia, w którym stosowano produkt Trudexa w monoterapii.

Badania kliniczne w łuszczycowym zapaleniu stawów. Zwiększenie aktywności AlAT u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (badania VI-VII) występowało częściej niż u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, uczestniczących w badaniach klinicznych.

We wszystkich badaniach (I-VII) u pacjentów ze zwiększoną aktywnością AlAT nie obserwowano żadnych objawów i w większości przypadków zwiększenie aktywności było przejściowe i powracało do normy w czasie dalszego leczenia.

Badania kliniczne w chorobie Leśniowskiego-Crohna. W kontrolowanych badaniach klinicznych zwiększenie aktywności AlAT było podobne u pacjentów otrzymujących adalimumab lub placebo.

Dodatkowe reakcje niepożądane po wprowadzeniu produktu do obrotu lub w badaniach klinicznych fazy IV

W Tabeli 2 przedstawiono dodatkowe reakcje niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu lub w badaniach klinicznych fazy IV.

Tabela 2
Działania niepożądane po wprowadzeniu do obrotu i w badaniach klinicznych fazy IV

Układ narządowy	Reakcja niepożądana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	reaktywacja zapalenia wątroby typu B
Zaburzenia układu nerwowego	zaburzenia demielinizacyjne (np. zapalenie nerwu wzrokowego)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	choroba śródmiąższowa płuc, w tym zwłóknienie płuc
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	zapalenie naczyń skóry

Zaburzenia układu immunologicznego	reakcja anafilaktyczna
------------------------------------	------------------------

4.9 Przedawkowanie

W czasie badań klinicznych nie stwierdzono toksyczności wymagającej zmniejszenia dawki. Najwyższy oceniany poziom dawkowania to wielokrotna dawka dożylna 10 mg/kg mc.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA17

Mechanizm działania

Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki.

Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1, wartość IC_{50} wynosi $1-2 \times 10^{-10}$ M).

Działanie farmakodynamiczne

Po leczeniu produktem Trudexa u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów zaobserwowano szybkie obniżenie się poziomu wskaźników fazy ostrej zapalenia (białko C-reaktywne (CRP) i odczyn opadania krwinek (OB)) oraz stężenia cytokin (IL-6) w surowicy w porównaniu do wartości przed rozpoczęciem leczenia. Po podaniu produktu Trudexa zmniejszeniu uległy również stężenia metaloproteinaz macierzy (MMP-1 i MMP-3), które powodują przebudowę tkanek odpowiedzialną za zniszczenie chrząstki. U pacjentów leczonych produktem Trudexa zwykle obserwowano poprawę hematologicznych wskaźników przewlekłego zapalenia.

Szybkie zmniejszenie aktywności białka C-reaktywnego obserwowano również u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

Badania kliniczne

Reumatoidalne zapalenie stawów

W badaniach klinicznych produkt Trudexa oceniono u ponad 3000 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Niektórych pacjentów leczono przez okres do 60 miesięcy. Skuteczność i bezpieczeństwo produktu Trudexa w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów oceniono w pięciu randomizowanych badaniach, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem grup kontrolnych.

W badaniu I oceniono 271 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o umiarkowanym i ciężkim nasileniu. Pacjenci byli w wieku ≥ 18 lat, w przeszłości bez powodzenia leczenia przynajmniej jednym lekiem przeciwreumatycznym zmniejszającym nasilenie choroby, skuteczność metotreksatu w dawce od 12,5 do 25 mg (10 mg, gdy nie tolerowali metotreksatu) raz w tygodniu była niedostateczna i dawka metotreksatu utrzymywana była na stałym poziomie 10 do 25 mg raz w tygodniu. Dawkę 20, 40 lub 80 mg produktu Trudexa lub placebo podawano co drugi tydzień przez 24 tygodnie.

W badaniu II oceniono 544 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o umiarkowanym i ciężkim nasileniu. Pacjenci byli w wieku ≥ 18 lat i w przeszłości byli bez powodzenia leczeni przynajmniej jednym lekiem przeciwreumatycznym zmniejszającym nasilenie choroby. Podawano im produkt Trudexa w dawce 20 lub 40 mg we wstrzyknięciu podskórnym co drugi tydzień i placebo w pozostałych tygodniach lub produkt Trudexa co tydzień przez 26 tygodni. Grupie nie otrzymującej leku podawano co tydzień placebo przez ten sam okres. Nie wolno było przyjmować innych leków przeciwreumatycznych zmniejszających nasilenie choroby.

W badaniu III oceniono 619 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o umiarkowanym i ciężkim nasileniu. Pacjenci byli w wieku ≥ 18 lat, skuteczność metotreksatu w dawce od 12,5 do 25 mg (10 mg, gdy nie tolerowali metotreksatu) raz w tygodniu była niedostateczna i dawka metotreksatu utrzymywana była na stałym poziomie 12,5 do 25 mg raz w tygodniu. W badaniu uczestniczyły trzy grupy. Pierwsza otrzymywała wstrzyknięcia placebo co tydzień przez 52 tygodnie. Druga otrzymywała 20 mg produktu Trudexa co tydzień przez 52 tygodnie. Trzecia grupa otrzymywała 40 mg produktu Trudexa co drugi tydzień oraz wstrzyknięcia placebo w pozostałych tygodniach. Następnie pacjenci byli włączeni do badania prowadzonego metodą otwartej próby, w którym kontynuowano podawanie produktu Trudexa 40 mg co drugi tydzień przez okres do 60 miesięcy.

W badaniu IV u 636 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, w wieku ≥ 18 lat oceniano przede wszystkim bezpieczeństwo stosowania. Pacjenci, albo nigdy nie przyjmowali innych leków przeciwreumatycznych zmniejszających nasilenie choroby, albo mogli kontynuować stosowane wcześniej leczenie przeciwreumatyczne pod warunkiem, że nie było ono zmieniane przez co najmniej 28 dni. Były to takie leki, jak metotreksat, leflunomid, hydroksychlorochina, sulfasalazyna i (lub) sole złota. Pacjenci byli losowo przydzielani do grupy otrzymującej 40 mg produktu Trudexa lub do grupy otrzymującej placebo co drugi tydzień przez 24 tygodnie.

W badaniu V oceniono 799 dorosłych pacjentów z czynnym wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (średni czas trwania choroby mniej niż 9 miesięcy) o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, którym nie podawano wcześniej metotreksatu. Przez 104 tygodnie w badaniu oceniono skuteczność skojarzonego leczenia produktem Trudexa 40 mg co drugi tydzień i metotreksatem, produktem Trudexa 40 mg co drugi tydzień w monoterapii oraz metotreksatem w monoterapii, w zmniejszaniu nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz szybkości postępu uszkodzenia stawów w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach I, II i III oraz drugorzędowym punktem końcowym w badaniu IV był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź 20 w skali ACR (ang. American College of Rheumatology) w 24. lub 26. tygodniu badania. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania V był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź 50 w skali ACR w 52 tygodniu badania. Dodatkowym pierwszorzędowym punktem końcowym badania III i V w 52. tygodniu było opóźnienie postępu choroby (stwierdzone badaniem radiologicznym). Pierwszorzędowym punktem końcowym badania III były również zmiany w jakości życia.

Odpowiedź w skali ACR

Odsetek pacjentów leczonych produktem Trudexa, którzy uzyskali odpowiedzi 20, 50 i 70 w skali ACR był podobny w badaniach I, II i III. Wyniki uzyskane po podawaniu dawki 40 mg co drugi tydzień przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3: Odpowiedzi w skali ACR w badaniach z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo (odsetek pacjentów)

Odpowiedź	Badanie I ^{a**}	Badanie II ^{a**}	Badanie III ^{a**}
-----------	--------------------------	---------------------------	----------------------------

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

^a Badanie I w 24. tygodniu, badanie II w 26. tygodniu, badanie III w 24. i 52. tygodniu

^b 40 mg produktu Trudexa podawane co drugi tydzień

^c MTX = metotreksat

NA = nie dotyczy

**p < 0,01, Trudexa w porównaniu z placebo

W badaniach I-IV wszystkie składniki kryteriów odpowiedzi w skali ACR (liczba bolesnych i opuchniętych stawów, ocena aktywności choroby i dolegliwości bólowych przez lekarza i przez pacjenta, współczynnik niepełnosprawności (HAQ) oraz wartości CRP (mg/100 ml)) poprawiły się w tygodniu 24. lub 26. w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. W badaniu III poprawa utrzymywała się do 52. tygodnia włącznie. Ponadto, wskaźnik odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR utrzymywał się u większości pacjentów obserwowanych do 104. tygodnia uczestnictwa w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby. 114 z 207 pacjentów kontynuowało leczenie produktem Trudexa 40 mg co drugi tydzień przez 60 miesięcy. Spośród nich u 86, 72 i 41 pacjentów odpowiedź w skali ACR wynosiła odpowiednio 20/50/70 w 60. miesiącu.

W badaniu IV odpowiedź 20 w skali ACR u pacjentów leczonych produktem Trudexa ze standardową opieką była statystycznie istotnie lepsza niż u pacjentów otrzymujących placebo ze standardową opieką (p < 0,001).

W badaniach I-IV pacjenci leczeni produktem Trudexa osiągnęli statystycznie istotne odpowiedzi 20 i 50 w skali ACR w porównaniu do grupy otrzymującej placebo już w tydzień lub dwa tygodnie po rozpoczęciu leczenia.

W badaniu V z udziałem pacjentów z wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którym nie podawano wcześniej metotreksatu, leczenie skojarzone produktem Trudexa i metotreksatem doprowadziło w 52. tygodniu do szybszej i istotnie większej odpowiedzi na leczenie w skali ACR niż metotreksat stosowany w monoterapii i produkt Trudexa w monoterapii. Odpowiedzi te utrzymywały się w 104. tygodniu (patrz Tabela 4).

**Tabela 4: Odpowiedzi w skali ACR w badaniu V
(odsetek pacjentów)**

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

p^a - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia metotreksatem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego produktem Trudexa i metotreksatem.

p^b - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia produktem Trudexa w monoterapii oraz leczenia skojarzonego produktem Trudexa i metotreksatem.

p^c - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia produktem Trudexa w monoterapii oraz leczenia metotreksatem w monoterapii.

W 52. tygodniu, 42,9% pacjentów, którzy otrzymywali leczenie skojarzone produktem Trudexa i metotreksatem, osiągnęło stan remisji klinicznej (DAS28 < 2,6) w porównaniu do 20,6% pacjentów, którzy otrzymywali metotreksat w monoterapii i 23,4% pacjentów, którzy otrzymywali produkt Trudexa w monoterapii. Leczenie skojarzone produktem Trudexa i metotreksatem przewyższało pod względem klinicznym i statystycznym stosowanie metotreksatu ($p < 0,001$) i produktu Trudexa w monoterapii ($p < 0,001$), jeśli idzie o osiągnięcie małego nasilenia choroby u pacjentów z niedawno rozpoznany umiarkowanym i ciężkim reumatoidalnym zapaleniem stawów. Odpowiedź na obydwa rodzaje monoterapii była podobna ($p = 0,447$).

Odpowiedź radiologiczna

W badaniu III, w którym średni czas trwania reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów leczonych produktem Trudexa wynosił około 11 lat, strukturalne uszkodzenie stawów oceniano radiologicznie i opisywano jako zmianę w zmodyfikowanej całkowitej skali Sharp i jej składnikach, skali oceny nadżerek oraz skali oceny zwężenia szpar stawowych. Po 6 i 12 miesiącach pacjenci leczeni produktem Trudexa i metotreksatem wykazywali w badaniu radiologicznym statystycznie znamienne mniejszy postęp zmian niż pacjenci otrzymujący wyłącznie metotreksat (patrz Tabela 5). Dane uzyskane w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby wskazują, że zmniejszenie szybkości postępowania uszkodzenia strukturalnego utrzymywało się przez 60 miesięcy w tej podgrupie pacjentów. 113/207 pacjentów pierwotnie leczonych produktem Trudexa 40 mg co drugi tydzień oceniano radiologicznie po 5 latach. Spośród tych pacjentów 66 nie wykazało postępów uszkodzenia strukturalnego, co definiowano jako zmianę w całkowitej skali Sharp – TSS (ang. Total Sharp Score) wynoszącą zero lub mniej.

Tabela 5: Średnie zmiany w badaniu radiologicznym w okresie 12 miesięcy w badaniu III

	Placebo/ MTX ^a	TRUDEXA/MTX 40 mg co drugi tydzień	Placebo/MTX- TRUDEXA/MTX (95% przedział ufności ^b)	Wartość p
Całkowita skala Sharp	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Skala oceny nadżerek	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
Skala oceny - ZSS ^d	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^a MTX = metotreksat

^b 95% przedziały ufności dla różnic w zmianie punktacji między metotreksatem i produktem Trudexa

^c na podstawie analizy rang

^d ZSS – zwężenie szpar stawowych

W badaniu V, strukturalne uszkodzenie stawów oceniano radiologicznie i opisywano jako zmianę w modyfikowanej całkowitej skali Sharp (patrz Tabela 6).

Tabela 6: Średnie zmiany w badaniu radiologicznym w 52. tygodniu w badaniu V

	MTX n=257 (95% przedział ufności)	Trudexa n=274 (95% przedział ufności)	Trudexa/MTX n=268 (95% przedział ufności)	Wartość p ^a	Wartość p ^b	Wartość p ^c
Całkowita skala Sharp	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Skala	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001

oceny nadżerek						
Skala oceny ZSS	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

p^a - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia metotreksatem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego produktem Trudexa i metotreksatem.

p^b - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia produktem Trudexa w monoterapii oraz leczenia skojarzonego produktem Trudexa i metotreksatem.

p^c - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia produktem Trudexa w monoterapii oraz leczenia metotreksatem w monoterapii.

Po 52 i 104 tygodniach leczenia odsetek pacjentów bez postępów choroby (zmiana wartości wyjściowej zmodyfikowanej całkowitej skali Sharp $\leq 0,5$) był istotnie większy w przypadku leczenia skojarzonego produktem Trudexa i metotreksatem (odpowiednio 63,8% i 61,2%) w porównaniu do stosowania metotreksatu w monoterapii (odpowiednio 37,4% i 33,5%, $p < 0,001$) i produktu Trudexa w monoterapii (odpowiednio 50,7%, $p < 0,002$ i 44,5%, $p < 0,001$).

Jakość życia i sprawność fizyczna

Związaną ze stanem zdrowia jakością życia i sprawność fizyczną oceniano przy pomocy wskaźnika niepełnosprawności „Kwestionariusza oceny stanu zdrowia” (ang. HAQ) w czterech oryginalnych odpowiednio i prawidłowo kontrolowanych badaniach klinicznych i stanowiło to określony wcześniej główny punkt końcowy w 52. tygodniu badania III. Wszystkie dawki/schematy dawkowania produktu Trudexa w wymienionych czterech badaniach doprowadziły w 6. miesiącu do istotnej statystycznie większej poprawy wyjściowego wskaźnika niepełnosprawności HAQ w porównaniu do placebo, a w badaniu III to samo zaobserwowano w 52. tygodniu. Punktacja „Skróconego formularza oceny stanu zdrowia” (SF 36) dla wszystkich dawek/schematów dawkowania produktu Trudexa w wymienionych czterech badaniach potwierdza te wyniki. Uzyskano statystycznie istotną „Punktację zbiorczą badania fizykalnego” (PCS) oraz statystycznie istotną punktację dotyczącą dolegliwości bólowych i witalności dla dawki 40 mg co drugi tydzień. Stwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie męczliwości mierzonej w punktacji oceny czynnościowej leczenia chorób przewlekłych (FACIT) we wszystkich trzech badaniach, w których to oceniano (badania I, III i IV).

W badaniu III, prowadzonym metodą otwartej próby, związana z leczeniem poprawa stanu czynnościowego utrzymywała się do 260. tygodnia włącznie (60 miesięcy). Poprawę jakości życia mierzono do 156. tygodnia (36 miesięcy) i w okresie tym stwierdzono utrzymywanie się poprawy.

W badaniu V, poprawa wskaźnika niepełnosprawności HAQ oraz składowa badania fizykalnego punktacji SF 36 wykazały w 52. tygodniu większą poprawę ($p < 0,001$) w przypadku leczenia skojarzonego produktem Trudexa i metotreksatem niż w przypadku stosowania metotreksatu w monoterapii i produktu Trudexa w monoterapii. Poprawa ta utrzymywała się do 104. tygodnia włącznie.

Łuszczycowe zapalenie stawów

U pacjentów z czynnym łuszczycowym zapaleniem stawów o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, badano stosowanie produktu Trudexa 40 mg co drugi tydzień w dwóch badaniach klinicznych z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo - badanie VI i VII. W badaniu VI, trwającym 24 tygodnie leczeniu poddano 313 dorosłych pacjentów, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne. Około 50% tych pacjentów przyjmowało metotreksat. W badaniu VII, trwającym 12 tygodni, leczeniu poddano 100 pacjentów, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leki przeciwreumatyczne zmniejszające nasilenie choroby.

Dowody potwierdzające skuteczność produktu Trudexa u pacjentów z artropatią łuszczycową przypominającą zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa są niewystarczające ze względu na małą liczbę badanych pacjentów (patrz Tabela 7).

Tabela 7: Odpowiedź w skali ACR w badaniach łuszczykowego zapalenia stawów z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo (odsetek pacjentów)

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

*** - $p < 0,001$ dla wszystkich porównań między produktem Trudexa i placebo

* - $p < 0,05$ dla wszystkich porównań między produktem Trudexa i placebo

N/A - nie dotyczy

W badaniu VI odpowiedzi w skali ACR były podobne w przypadku równoczesnego leczenia metotreksatem i bez takiego leczenia. W 24. tygodniu, pacjenci leczeni produktem Trudexa wykazali poprawę sprawności fizycznej ocenianej przy pomocy HAQ i „Skróconego formularza oceny stanu zdrowia” (SF 36) w stosunku do stanu wyjściowego.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

W dwóch randomizowanych, trwających 24 tygodnie, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą oceniano produkt Trudexa 40 mg podawany co drugi tydzień u 393 pacjentów z czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (przed przystąpieniem do badania średnia punktowa ocena aktywności choroby [wskaźnik aktywności zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa Bath (BASDAI)] wynosiła 6,3 we wszystkich grupach), u których odpowiedź na stosowane tradycyjnie leczenie była niezadowalająca. 79 (20,1%) pacjentów leczono równocześnie łagodzącymi chorobę lekami przeciwreumatycznymi, a 37 (9,4%) pacjentów – glikokortykosteroidami. Po okresie próby ślepej nastąpiła faza otwarta, w której pacjenci otrzymywali produkt Trudexa 40 mg podskórnie co drugi tydzień przez dodatkowy okres do 28 tygodni. Uczestnicy badania ($n = 215$, 54,7%), u których nie uzyskano odpowiedzi 20 w skali ASAS w 12. lub 16. lub 20. tygodniu otrzymywali w rozpoczętej wcześniej próbie otwartej adalimumab 40 mg podskórnie co drugi tydzień, a następnie traktowano ich jako nie odpowiadających na leczenie w analizach statystycznych podwójnie ślepej próby.

W większym badaniu (VIII) z udziałem 315 pacjentów, wyniki wykazały statystycznie istotną poprawę objawów przedmiotowych i podmiotowych zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u pacjentów leczonych produktem Trudexa w porównaniu do placebo. Istotną poprawę obserwowano po raz pierwszy w drugim tygodniu i utrzymywała się ona przez 24 tygodnie (Tabela 8).

Tabela 8: Odpowiedzi skuteczności w badaniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa kontrolowanym placebo – badanie VIII
Zmniejszenie nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych

Odpowiedź	Placebo n=107	Trudexa n=208
ASAS ^a 20		
2. tydzień	16%	42%***
12. tydzień	21%	58%***
24. tydzień	19%	51%***
ASAS 50		

2. tydzień	3%	16%***
12. tydzień	10%	38%***
24. tydzień	11%	35%***
ASAS 70		
2. tydzień	0%	7%**
12. tydzień	5%	23%***
24. tydzień	8%	24%***
BASDAI ^b 50		
2. tydzień	4%	20%***
12. tydzień	16%	45%***
24. tydzień	15%	42%***

***, ** Statystycznie istotne, gdy $p < 0,001$, $< 0,01$ dla wszystkich porównań między produktem Trudexa a placebo w 2., 12. i 24. tygodniu.

^a Oceny w zeszytniającym zapaleniu stawów kręgosłupa

^b Wskaźnik aktywności zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa Bath

Pacjenci leczeni produktem Trudexa wykazywali istotnie większą poprawę w 12. tygodniu, która utrzymywała się do 24. tygodnia włącznie, mierzoną zarówno SF36, jak i kwestionariuszem jakości życia w zeszytniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ASQoL).

Podobne tendencje (nie wszystkie istotne statystycznie) obserwowano w mniejszym randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą (IX) u 82 dorosłych pacjentów z czynnym zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Trudexa oceniano u ponad 1400 pacjentów z czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna o umiarkowanie nasilonym i ciężkim przebiegu [„Wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna” (ang. CDAI) ≥ 220 i ≤ 450] w randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych metodą podwójnie ślepej próby. 478 pacjentów włączonych do badania (32%) określono jako mających ciężką postać choroby (CDAI > 300 oraz jednocześnie stosowanie kortykosteroidu i (lub) leków immunosupresyjnych), co odpowiada populacji określonej we wskazaniu (patrz punkt 4.1). Dozwolone było jednocześnie stosowanie stałych dawek aminosalicylanów, kortykosteroidów i (lub) leków immunomodulujących i 79% pacjentów kontynuowało przyjmowanie co najmniej jednego z tych leków.

Indukcję remisji klinicznej (określonej jako CDAI < 150) oceniano w dwóch badaniach: CLASSIC I i GAIN. W badaniu CLASSIC I, 299 pacjentów nie leczonych wcześniej lekiem z grupy antagonistów TNF losowo przydzielono do jednej z czterech grup otrzymujących: placebo w tygodniach 0 i 2; 160 mg produktu Trudexa w tygodniu 0 oraz 80 mg w 2. tygodniu; 80 mg w tygodniu 0 i 40 mg w 2. tygodniu oraz 40 mg w tygodniu 0 i 20 mg w 2. tygodniu. W badaniu GAIN, 325 pacjentów, którzy przestali wykazywać odpowiedź na leczenie lub nie tolerowali infliksymabu losowo przydzielono do grupy, która otrzymywała 160 mg produktu Trudexa w tygodniu 0 i 80 mg w 2. tygodniu lub placebo w tygodniach 0 i 2. Osoby, które pierwotnie nie reagowały na leczenie wykluczono z udziału w badaniach i dlatego pacjentów tych nie poddawano dalszej ocenie.

W badaniu CHARM oceniano utrzymywanie się remisji klinicznej. W badaniu CHARM, 854 pacjentów otrzymywało w otwartej próbie 80 mg w tygodniu 0 i 40 mg w 2. tygodniu. W 4. tygodniu pacjentów losowo przydzielono do grupy otrzymującej 40 mg co drugi tydzień, 40 mg co tydzień lub placebo, a całkowity czas trwania badania wynosił 56 tygodni. Pacjentów, którzy wykazali kliniczną odpowiedź na leczenie (zmniejszenie wskaźnika CDAI ≥ 70) w 4. tygodniu wyodrębniono i poddano odrębnej analizie niż pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi klinicznej w 4. tygodniu. Po upływie 8. tygodnia dozwolone było stopniowe zmniejszenie dawki kortykosteroidu.

Współczynniki remisji i odpowiedzi na leczenie w badaniach CLASSIC I i GAIN przedstawiono w Tabeli 9.

**Tabela 9: Indukcja remisji klinicznej i odpowiedzi na leczenie
(odsetek pacjentów)**

	CLASSIC I: Pacjenci nie leczeni wcześniej infliksymabem			GAIN: Pacjenci leczeni wcześniej infliksymabem	
	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. tydzień					
Remisja kliniczna	12%	24%	36%*	7%	21%*
Odpowiedź kliniczna (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Wszystkie wartości p są wynikiem porównywania parami odsetków dla produktu Trudexa w porównaniu do placebo.

* p < 0,001

** p < 0,01

Przed upływem 8 tygodni zaobserwowano podobne współczynniki remisji dla schematów indukcji z zastosowaniem dawek 160/80 mg i 80/40 mg, a zdarzenia niepożądane stwierdzano częściej w grupie otrzymującej dawki 160/80 mg.

W badaniu CHARM, w 4. tygodniu odpowiedź kliniczna wystąpiła u 58% (499/854) pacjentów, których oceniono w analizie pierwotnej. Spośród pacjentów wykazujących odpowiedź kliniczną w 4. tygodniu u 48% zastosowano wcześniej inne leczenie antagonistą TNF. Współczynniki utrzymywania się remisji i odpowiedzi na leczenie przedstawiono w Tabeli 10. Wyniki remisji klinicznej utrzymywały się na względnie stałym poziomie niezależnie od uprzednio zastosowanego leku z grupy antagonistów TNF.

**Tabela 10: Utrzymywanie się remisji klinicznej i odpowiedzi na leczenie
(odsetek pacjentów)**

	Placebo	40 mg Trudexa co drugi tydzień	40 mg Trudexa co tydzień
26. tydzień	N=170	N=172	N=157
Remisja kliniczna	17%	40%*	47%*
Odpowiedź kliniczna (CR-100)	27%	52%*	52%*
Pacjenci w remisji bez przyjmowania steroidów przez ≥ 90 dni ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
56. tydzień	N=170	N=172	N=157
Remisja kliniczna	12%	36%*	41%*
Odpowiedź kliniczna (CR-100)	17%	41%*	48%*
Pacjenci w remisji bez przyjmowania steroidów przez ≥ 90 dni ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* p < 0,001 dla produktu Trudexa w porównaniu do placebo, porównanie parami odsetków

** p < 0,02 dla produktu Trudexa w porównaniu do placebo, porównanie parami odsetków

^a Spośród pacjentów przyjmujących początkowo kortykosteroidy.

Spośród pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w 4. tygodniu, przed upływem 12. tygodnia na leczenie odpowiedziało 43% pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące produktem Trudexa w porównaniu do 30% pacjentów otrzymujących placebo. Wyniki te sugerują, że kontynuowanie leczenia podtrzymującego do 12. tygodnia włącznie może być korzystne u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie przed upływem 4. tygodnia. Kontynuacja leczenia dłużej niż 12 tygodni nie spowodowała istotnie większej odpowiedzi na leczenie (patrz punkt 4.2).

Jakość życia

W badaniach CLASSIC I i GAIN, statystycznie istotną poprawę całkowitej punktacji w swoistym dla choroby kwestionariuszu (ang. IBDQ) osiągnięto w 4. tygodniu u pacjentów losowo przydzielonych do grup otrzymujących produkt Trudexa w dawkach 80/40 mg i 160/80 mg w porównaniu do placebo. Poprawę obserwowano, w 26. i 56. tygodniu w badaniu CHARM oraz w grupach leczonych adalimumabem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo.

Immunogenność

Tworzenie przeciwciał przeciw adalimumabowi jest związane ze zwiększeniem klirensu i zmniejszeniem skuteczności adalimumabu. Nie stwierdzono wyraźnej korelacji między obecnością przeciwciał przeciw adalimumabowi i zdarzeniami niepożądanymi.

Pacjentów w badaniach I, II i III poddawano w okresie od 6. do 12. miesiąca wielokrotnym badaniom na obecność przeciwciał przeciw adalimumabowi. W tych badaniach, służących rejestracji leku, przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 58/1053 (5,5%) pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu do 2/370 (0,5%) otrzymujących placebo. U pacjentów nie otrzymujących równocześnie metotreksatu współczynnik częstości występowania wynosił 12,4% w porównaniu do 0,6%, gdy adalimumab był stosowany jako dodatek do metotreksatu.

U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 38 z 376 pacjentów (10%) leczonych adalimumabem. U pacjentów nie stosujących jednocześnie metotreksatu współczynnik częstości występowania wynosił 13,5% (24/178 pacjentów) w porównaniu do 7% (14 z 198 pacjentów) kiedy adalimumab dodano do leczenia metotreksatem.

U pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów przeciwciała stwierdzono u 17 z 204 pacjentów (8,3%) leczonych adalimumabem. U pacjentów nie stosujących jednocześnie metotreksatu, częstość występowania wynosiła 16/185 (8,6%) w porównaniu do 1/19 (5,3%) kiedy adalimumab dodano do leczenia metotreksatem.

U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 7 z 269 pacjentów (2,6%) leczonych adalimumabem.

Analizy immunogenności są swoiste dla danego produktu i dlatego nie jest możliwe porównanie ze wskaźnikami obecności przeciwciał podczas stosowania innych produktów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 40 mg wchłanianie i dystrybucja adalimumabu przebiegały wolno, a maksymalne stężenie w surowicy wystąpiło po około 5 dniach po podaniu. Średnia bezwzględna biodostępność adalimumabu po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 40 mg oceniona na podstawie trzech badań wynosiła 64%. Po podaniu dożylnym pojedynczych dawek od 0,25 do 10 mg/kg mc. stężenia były proporcjonalne do dawki. Po podaniu dawki 0,5 mg/kg mc. (~40 mg) klirens wynosił 11 do 15 ml/h, objętość dystrybucji (V_{ss}) wynosiła 5 do 6 l, a średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji, około 2 tygodnie. Stężenie adalimumabu w płynie maziowym pobranym od kilkunastu pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosiło 31 do 96% wartości stężenia w surowicy.

Po podaniu podskórnym 40 mg produktu Trudexa co drugi tydzień u pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) średnie minimalne stężenie w stanie stacjonarym wynosiło około 5 µg/ml (gdy nie podawano równocześnie metotreksatu) oraz 8 do 9 µg/ml (gdy podawano równocześnie metotreksat). Po podawaniu podskórnym dawki 20, 40 i 80 mg co drugi tydzień i co tydzień minimalne stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarym wzrastało w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki.

U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, w okresie indukcji, to znaczy po podaniu dawki nasycającej wynoszącej 80 mg produktu Trudexa w tygodniu 0, następnie 40 mg produktu Trudexa w 2. tygodniu, minimalne stężenia adalimumabu w surowicy oznaczone przed podaniem kolejnej dawki wynosiły około 5,5 µg/ml. W okresie indukcji po podaniu dawki nasycającej wynoszącej 160 mg produktu Trudexa w tygodniu 0, następnie 80 mg produktu Trudexa w 2. tygodniu, minimalne stężenia adalimumabu w surowicy oznaczone przed podaniem kolejnej dawki wynosiły około 12 µg/ml. Średnie minimalne stężenia w stanie stacjonarnym wynoszące około 7 µg/ml obserwowano u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, którzy otrzymywali dawkę podtrzymującą wynoszącą 40 mg produktu Trudexa co drugi tydzień.

Analizy farmakokinetyczne populacji uwzględniające dane od ponad 1300 pacjentów chorych na RZS ujawniły tendencję do zwiększania się pozornego klirensu wraz ze zwiększeniem masy ciała. Po uwzględnieniu różnic w masie ciała, wydaje się, że płeć i wiek mają minimalny wpływ na klirens adalimumabu. Zaobserwowano, że stężenie wolnego adalimumabu w surowicy (nie związanego z przeciwciałami przeciw adalimumabowi, AAA) było niższe u pacjentów, u których można było zmierzyć stężenie AAA. Nie badano stosowania produktu Trudexa u dzieci oraz u pacjentów z niewydolnością czynności wątroby lub nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uwzględniające wyniki badań toksyczności po podaniu dawki pojedynczej i po podaniu wielokrotnym oraz badania genotoksyczności, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczność adalimumabu na rozwój zarodka i płodu oraz w okresie okołourodzeniowym badano na małpach makakach, którym podawano dawki 0, 30 i 100 mg/kg mc. (9-17 małp w grupie). Nie stwierdzono szkodliwego działania adalimumabu na płody. Dla adalimumabu nie wykonano badań potencjalnego działania rakotwórczego i standardowej oceny toksycznego działania na płodność i w okresie pourodzeniowym ze względu na brak odpowiednich modeli dla przeciwciała o ograniczonej reaktywności krzyżowej przeciw TNF u gryzoni i powstawanie neutralizujących przeciwciał.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Kwas cytrynowy jednowodny
Sodu cytrynian
Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Disodu fosforan dwuwodny
Sodu chlorek
Polisorbat 80
Sodu wodorotlenek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres trwałości

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Przechowywać strzykawkę w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym. Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Trudexa 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce do jednorazowego użytku (szklana typu I) do stosowania przez pacjenta.

Opakowania zawierają:

- 1 ampułko-strzykawkę (0,8 ml jałowego roztworu) i 1 gazik nasączony alkoholem wszystko w blistrze.
- 2 ampułko-strzykawki (0,8 ml jałowego roztworu), każda z 1 gazikiem nasączonym alkoholem, wszystko w blistrze.
- 4 ampułko-strzykawki (0,8 ml jałowego roztworu), każda z 1 gazikiem nasączonym alkoholem, wszystko w blistrze.
- 6 ampułko-strzykawek (0,8 ml jałowego roztworu), każda z 1 gazikiem nasączonym alkoholem, wszystko w blistrze.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT OPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

1 września 2003

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{MM/RRRR}

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trudexa 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce z igłą w osłonie zabezpieczającej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampulko-strzykawka 0,8 ml (dawka pojedyncza) zawiera 40 mg adalimumabu.

Adalimumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach jajnika chomika chińskiego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce z igłą w osłonie zabezpieczającej

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

Trudexa w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazana w:

- leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o umiarkowanym i ciężkim nasileniu u dorosłych pacjentów, gdy odpowiedź na leki przeciwreumatyczne zmniejszające nasilenie choroby, w tym metotreksat, okazała się niewystarczająca.
- leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni metotreksatem.

Produkt Trudexa można stosować w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane.

Wykazano, że produkt leczniczy Trudexa stosowany z metotreksatem zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów, mierzonego radiologicznie oraz powoduje poprawę stanu czynnościowego.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Trudexa jest wskazana w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki przeciwreumatyczne, zmniejszające nasilenie choroby, okazała się niewystarczająca.

Zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa

Produkt Trudexa jest wskazany w leczeniu dorosłych z ciężkim czynnym zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, gdy odpowiedź na stosowane tradycyjnie leczenie jest niezadowolająca.

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Produkt Trudexa jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na pełny i odpowiedni kurs leczenia kortykosteroidem

oraz (lub) lekiem immunosupresyjnym lub nie tolerują takiego leczenia lub jest ono u nich przeciwwskazane ze względów medycznych. W celu indukcji leczenia produkt Trudexa należy podawać w skojarzeniu z kortykosteroidami. Produkt Trudexa można podawać w monoterapii, jeśli kortykosteroidy są źle tolerowane lub gdy dalsze leczenie kortykosteroidami jest niewskazane (patrz punkt 4.2).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Trudexa powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści posiadający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa lub choroby Leśniowskiego-Crohna. Pacjenci leczeni produktem Trudexa powinni otrzymać specjalną kartę informującą o możliwych zagrożeniach.

Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania, pacjenci mogą sami wstrzykiwać sobie produkt Trudexa, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną.

W czasie leczenia produktem Trudexa należy zoptymalizować stosowanie innego leczenia skojarzonego (np. kortykosteroidami i (lub) lekami immunomodulującymi).

Dorośli

Reumatoidalne zapalenie stawów

Zalecana dawka produktu Trudexa dla dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym. W czasie leczenia produktem Trudexa należy kontynuować podawanie metotreksatu.

W czasie leczenia produktem Trudexa można kontynuować podawanie glikokortykosteroidów, salicylanów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub leków przeciwbólowych. Odnośnie stosowania w skojarzeniu z innymi niż metotreksat lekami przeciwrheumatycznymi zmniejszającymi nasilenie choroby, patrz punkty 4.4 i 5.1.

W przypadku monoterapii u niektórych pacjentów, u których wystąpi zmniejszenie odpowiedzi na leczenie, może być korzystne zwiększenie intensywności dawkowania adalimumabu do 40 mg raz w tygodniu.

Łuszczycowe zapalenie stawów i zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zalecana dawka produktu Trudexa dla pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym.

Dostępne dane wskazują, że we wszystkich powyższych wskazaniach odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy bardzo dokładnie rozważyć, czy kontynuacja leczenia wskazana jest u pacjenta, który nie zareagował na leczenie w tym okresie.

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Zalecany schemat dawkowania produktu Trudexa w okresie indukcji u dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna o ciężkim przebiegu to dawka 80 mg w tygodniu 0, a następnie 40 mg w 2. tygodniu. Jeśli istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, można zastosować następujący schemat dawkowania: 160 mg w tygodniu 0 (dawkę można podawać jako cztery wstrzyknięcia w ciągu jednej doby lub jako dwa wstrzyknięcia na dobę przez dwa kolejne dni) i 80 mg w 2. tygodniu. Należy jednak zdawać sobie sprawę, że ryzyko zdarzeń niepożądanych jest większe podczas indukcji.

Po okresie indukcji zalecana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym. Ewentualnie, jeśli pacjent przerwał stosowanie produktu Trudexa, a objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby nawróciły, można ponownie zacząć podawanie produktu Trudexa. Doświadczenie związane z wznowieniem podawania po upływie więcej niż 8 tygodni od podania poprzedniej dawki jest niewielkie.

Podczas leczenia podtrzymującego można stopniowo zmniejszać dawkę kortykosteroidów zgodnie z zaleceniami praktyki klinicznej.

U pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie odpowiedzi na leczenie może być korzystne zwiększenie intensywności dawkowania do 40 mg produktu Trudexa co tydzień.

U pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na leczenie do 4. tygodnia może być korzystne kontynuowanie leczenia podtrzymującego do 12. tygodnia włącznie. U pacjenta nieodpowiadającego na leczenie w tym okresie czasu należy ponownie dokładnie rozważyć kontynuowanie leczenia.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagana zmiana dawkowania.

Dzieci i młodzież

Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania u dzieci.

Niewydolność nerek i (lub) wątroby

Nie badano stosowania produktu Trudexa w tych populacjach pacjentów. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia takie, jak posocznica i zakażenia oportunistyczne (patrz punkt 4.4).

Umiarkowana i ciężka niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA) (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia

Pacjentów należy poddawać dokładnym badaniom kontrolnym w celu wykluczenia ewentualnych zakażeń, w tym gruźlicy przed, podczas i po leczeniu produktem Trudexa. Eliminacja adalimumabu z ustroju może trwać nawet 5 miesięcy i w tym okresie należy kontynuować badania kontrolne.

Leczenia produktem Trudexa nie wolno rozpoczynać u pacjentów z czynnym zakażeniem, w tym z przewlekłymi lub miejscowymi zakażeniami, do czasu opanowania zakażenia.

Pacjentów, u których w czasie leczenia produktem Trudexa wystąpi nowe zakażenie należy poddać dokładnym badaniom kontrolnym. Jeśli u pacjenta wystąpi nowe poważne zakażenie, podawanie produktu Trudexa należy wstrzymać do czasu opanowania zakażenia. Lekarze powinni zachować ostrożność rozważając użycie produktu Trudexa u pacjentów z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub ze schorzeniami, które mogą zwiększać skłonność do zakażeń, w tym zastosowanie w skojarzeniu leków immunosupresyjnych.

Podczas stosowania produktu Trudexa informowano o poważnych zakażeniach, posocznicy, gruźlicy i innych zakażeniach oportunistycznych łącznie ze zgony.

Poważne zakażenia

W badaniach klinicznych obserwowano zwiększone ryzyko występowania poważnych zakażeń u pacjentów otrzymujących produkt Trudexa, a doniesienia po wprowadzeniu produktu do obrotu potwierdzają te obserwacje. Szczególnie istotne są takie zakażenia, jak zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, infekcyjne zapalenie stawów oraz posocznica.

Gruźlica

Istnieją doniesienia o gruźlicy u pacjentów otrzymujących produkt Trudexa. Należy podkreślić, że w większości tych doniesień informowano o gruźlicy pozapłucnej, tzw. rozsianej.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Trudexa wszystkich pacjentów należy poddać badaniom w celu wykluczenia zarówno czynnego jak i nieczynnego (utajonego) zakażenia gruźlicą. Ocena powinna obejmować szczegółowy wywiad w kierunku przebytej gruźlicy lub możliwego wcześniejszego narażenia pacjentów na kontakt z chorymi na gruźlicę oraz wcześniejszego i (lub) prowadzonego obecnie leczenia immunosupresyjnego. U wszystkich pacjentów należy przeprowadzić odpowiednie badania przesiewowe, tzn. skórny odczyn tuberkulinowy i badanie radiologiczne klatki piersiowej (można postępować zgodnie z lokalnymi zaleceniami). Zaleca się odnotowanie tych badań w karcie informacyjnej dla pacjenta. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych skórnych odczynów tuberkulinowych, zwłaszcza u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z upośledzeniem odporności.

W przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy nie wolno rozpocząć leczenia produktem Trudexa (patrz punkt 4.3).

W przypadku rozpoznania utajonej gruźlicy, przed rozpoczęciem leczenia produktem Trudexa należy zastosować odpowiednią profilaktykę przeciwgruźliczą zgodnie z lokalnymi zaleceniami. W tej sytuacji należy bardzo dokładnie rozważyć oczekiwane korzyści i możliwe zagrożenia związane z leczeniem produktem Trudexa.

Pacjentów należy poinstruować, aby zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych/podmiotowych (np. uporczywy kaszel, wyniszczenie/utrata masy ciała, stan podgorączkowy) wskazujących na zakażenie gruźlicą w czasie leczenia produktem Trudexa lub po jego zakończeniu.

Inne zakażenia oportunistyczne

Istnieją doniesienia o poważnych i ciężkich zakażeniach oportunistycznych w związku z leczeniem produktem Trudexa, na przykład zapaleniu płuc wywołanym przez *Pneumocystis carinii*, rozsianej histoplazmozie, listeriozie i aspergiliozie.

Jeśli pacjent otrzymujący produkt Trudexa wykazuje utrzymujące się przez dłuższy czas lub nietypowe objawy podmiotowe i przedmiotowe zakażeń lub ogólnego pogorszenia stanu zdrowia, należy rozważyć możliwość rozpoznania występujących przeważnie zakażeń oportunistycznych.

Reaktywacja zapalenia wątroby typu B

U pacjentów, przewlekłych nosicieli HBV, otrzymujących antagonistę TNF w tym produkt Trudexa, wystąpiła reaktywacja zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Trudexa, pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka zakażenia HBV należy poddać ocenie w kierunku oznak wcześniejszego zakażenia HBV. Nosicieli HBV, którzy wymagają leczenia produktem Trudexa, przez cały okres terapii i przez kilka miesięcy po jej zakończeniu należy dokładnie monitorować w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych

czynnego zakażenia HBV. Brak wystarczających informacji o leczeniu pacjentów będących nosicielami wirusa HBV lekami przeciwwirusowymi w połączeniu z antagonistami TNF w celu zapobiegania reaktywacji HBV. U pacjentów, u których wystąpi reaktywacja zakażenia HBV należy zaprzestać podawania produktu Trudexa i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia podtrzymującego.

Zaburzenia neurologiczne

Stosowanie antagonistów TNF, w tym produktu Trudexa, w rzadkich przypadkach wiązano z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i (lub) radiologicznych chorób demielinizacyjnych. Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie produktu Trudexa u pacjentów z zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego układu nerwowego, które występowały wcześniej lub niedawno się ujawniły.

Reakcje alergiczne

Nie informowano o poważnych alergicznych reakcjach niepożądanych w czasie podskórnego podawania produktu Trudexa w badaniach klinicznych. Podczas badań klinicznych niezbyt często obserwowano nienasilone reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem produktu Trudexa. Po wprowadzeniu leku do obrotu, bardzo rzadko informowano o poważnych reakcjach alergicznych, w tym anafilaksji po podaniu produktu Trudexa. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej poważnej reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać podawanie produktu Trudexa i rozpocząć właściwe leczenie.

Osłonka igły strzykawki zawiera kauczuk naturalny (lateks). Może on powodować ciężkie reakcje alergiczne u pacjentów wrażliwych na lateks.

Działanie immunosupresyjne

W badaniu 64 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych produktem Trudexa nie stwierdzono działania hamującego reakcje nadwrażliwości typu późnego, obniżenia stężenia immunoglobulin lub zmian w liczbie komórek efektorowych T i B i komórek NK, monocytów/makrofagów oraz granulocytów obojętnochłonnych.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

W kontrolowanej części badań klinicznych leków z grupy antagonistów TNF, zaobserwowano więcej przypadków nowotworów złośliwych, w tym chłoniaka u pacjentów otrzymujących lek z grupy antagonistów TNF w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej. Jednakże przypadki te występowały rzadko. Ponadto ryzyko wystąpienia chłoniaka jest większe u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałym wysoce aktywnym procesem zapalnym, co komplikuje ocenę ryzyka. Przy obecnym stanie wiedzy nie można wykluczyć możliwości ryzyka wystąpienia chłoniaków lub innych nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych produktem z grupy antagonistów TNF.

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub pacjentów kontynuujących leczenie, u których wystąpił nowotwór złośliwy podczas stosowania produktu Trudexa. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność rozważając zastosowanie produktu Trudexa u tych pacjentów (patrz punkt 4.8).

W rozpoznawczym badaniu klinicznym oceniającym stosowanie infliksymabu, innego środka przeciw TNF, u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, informowano o większej liczbie nowotworów złośliwych, głównie płuc lub głowy i szyi, u pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej. Wszyscy pacjenci byli nałogowymi palaczami. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania jakiegokolwiek antagonisty TNF u pacjentów z POChP oraz u pacjentów – nałogowych palaczy, u których ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone.

Reakcje hematologiczne

W rzadkich przypadkach informowano o pancytopenii, w tym niedokrwistości aplastycznej w związku ze stosowaniem antagonistów TNF. Podczas stosowania produktu Trudexa niezbyt często zgłaszano zdarzenia niepożądane ze strony układu hematologicznego, w tym istotny z medycznego punktu widzenia niedobór krwinek (np. trombocytopenia, leukopenia). Wszystkim pacjentom stosującym produkt Trudexa należy zalecić, aby natychmiast zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na skazy krwotoczne (np. utrzymująca się gorączka, wylewy podskórne, krwawienie, bladość). Należy rozważyć zaprzestanie leczenia produktem Trudexa u pacjentów z potwierdzonymi, istotnymi zaburzeniami hematologicznymi.

Szczepienia

Podobne reakcje przeciwciał na standardową 23-walentną szczepionkę przeciw pneumokokowemu zapaleniu płuc oraz triwalentną szczepionkę przeciw grypie zaobserwowano w badaniu przeprowadzonym u 226 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, których leczono adalimumabem lub placebo. Brak jest informacji odnośnie wtórnego przenoszenia zakażenia przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących produkt Trudexa. Pacjenci leczeni produktem Trudexa mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki, z wyjątkiem szczepionek żywych.

Zastoinowa niewydolność serca

W badaniu klinicznym innego antagonisty TNF zaobserwowano nasilenie zastoinowej niewydolności serca i zwiększoną śmiertelność w wyniku zastoinowej niewydolności serca. U pacjentów otrzymujących produkt Trudexa informowano również o przypadkach pogorszenia zastoinowej niewydolności serca. Należy zachować ostrożność stosując produkt Trudexa u pacjentów z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II wg NYHA). Trudexa jest przeciwwskazana w umiarkowanej i ciężkiej niewydolności serca (patrz punkt 4.3). Należy przerwać leczenie produktem Trudexa u pacjentów, u których pojawiły się nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub wystąpiło pogorszenie istniejących objawów.

Zjawiska autoimmunizacyjne

Leczenie produktem Trudexa może powodować powstawanie autoprzeciwciał. Nie wiadomo jaki może być wpływ długookresowego leczenia produktem Trudexa na rozwój chorób autoimmunologicznych. Jeśli po leczeniu produktem Trudexa u pacjenta wystąpią objawy wskazujące na zespół toczniopodobny i oznaczenie przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA jest dodatnie, nie należy kontynuować leczenia produktem Trudexa (patrz punkt 4.8).

Równoczesne podawanie antagonisty TNF i anakinry

Poważne zakażenia obserwowano podczas badań klinicznych, w których podawano równocześnie anakinrę i etanercept, będący innym antagonistą TNF, bez dodatkowych korzyści w porównaniu do stosowania wyłącznie etanerceptu. Ze względu na charakter zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas leczenia skojarzonego etanerceptem i anakinrą, podobne działanie toksyczne może wystąpić w wyniku stosowania anakinry w połączeniu z innymi antagonistami TNF. Nie zaleca się zatem stosowania adalimumabu w skojarzeniu z anakinrą.

Operacje chirurgiczne

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa zabiegów chirurgicznych u pacjentów leczonych produktem Trudexa jest ograniczone. W razie planowania zabiegu chirurgicznego należy uwzględnić długi okres półtrwania adalimumabu. Pacjenta, który wymaga zabiegu chirurgicznego w okresie leczenia produktem Trudexa należy poddać dokładnej obserwacji w celu wykluczenia obecności zakażenia oraz podjąć odpowiednie postępowanie. Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa wykonywania artroplastyki u pacjentów otrzymujących produkt Trudexa jest ograniczone.

Niedrożność jelita cienkiego

Brak odpowiedzi na leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna może wskazywać na obecność trwałego, zwłókniałego zwężenia, które może wymagać leczenia chirurgicznego. Dostępne dane wskazują, że produkt Trudexa nie pogarsza zwężeń, ani ich nie powoduje.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Badano stosowanie produktu Trudexa u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i łuszczykowym zapaleniem stawów przyjmujących ten lek w monoterapii oraz u pacjentów przyjmujących równocześnie metotreksat. Tworzenie przeciwciał było mniejsze, gdy produkt Trudexa podawano z metotreksatem w porównaniu do stosowania w monoterapii. Podawanie produktu Trudexa bez metotreksatu spowodowało zwiększenie tworzenia się przeciwciał, zwiększenie klirensu i zmniejszenie skuteczności adalimumabu (patrz punkt 5.1).

4.6 Ciąża i laktacja

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania produktu Trudexa w czasie ciąży.

W badaniu toksyczności wieku rozwojowego prowadzonym na małpach nie wykazano toksycznego działania na matkę, embriotoksyczności lub działania teratogennego. Nie są dostępne przedkliniczne dane o toksyczności pourodzeniowej i wpływie adalimumabu na płodność (patrz punkt 5.3).

Ze względu na hamujące działanie na TNF_{α} , adalimumab podawany w okresie ciąży mógłby wpływać na prawidłową odpowiedź immunologiczną u noworodka. Nie zaleca się podawania adalimumabu w okresie ciąży. Kobiетom w wieku reprodukcyjnym zaleca się bezwzględnie stosowanie odpowiednich metod zapobiegania ciąży i ich kontynuowanie przez co najmniej pięć miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu Trudexa.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy adalimumab wydziela się do mleka kobiecego lub wchłania do ustroju po spożyciu.

Ponieważ jednak ludzkie immunoglobuliny są wydzielane do mleka matki, dlatego kobietom nie wolno karmić piersią przez co najmniej pięć miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu Trudexa.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem leku na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Badania kliniczne

Produkt Trudexa badano u 5293 pacjentów w kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych przez okres do 60 miesięcy. W badaniach tych uczestniczyli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów o krótkim i długim przebiegu choroby oraz pacjenci z łuszczykowym zapaleniem stawów, z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i chorobą Leśniowskiego-Crohna. Dane w Tabeli 1 pochodzą z kontrolowanych badań klinicznych (I–IX, CLASSIC I, GAIN i CHARM) (opisanych w punkcie 5.1), w których brało udział 3271 pacjentów otrzymujących produkt Trudexa oraz 1809 pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą w okresie prowadzenia badania kontrolowanego.

Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych w badaniach I–IX, CLASSIC I, GAIN i CHARM prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem grup kontrolnych wynosił 5,7% dla pacjentów przyjmujących produkt Trudexa i 5,3% dla pacjentów z grup kontrolnych.

Zdarzenia niepożądane, wskazujące przynajmniej na możliwy związek przyczynowy ze stosowaniem adalimumabu w badaniach I–IX, CLASSIC I, GAIN i CHARM zarówno objawy kliniczne jak i wyniki badań laboratoryjnych, uszeregowano wg układów narządowych i częstości występowania (bardzo często $\geq 1/10$, często $\geq 1/100$ do $< 1/10$, niezbyt często $\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$ i rzadko $< 1/1\,000$) w Tabeli 1 poniżej. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1
Działania niepożądane w badaniach klinicznych

Układ narządowy	Częstość występowania	Reakcje niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	zakażenia dolnych dróg oddechowych (w tym zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli), zakażenia wirusowe (w tym grypa, zakażenia wirusem opryszczki), drożdżyca, zakażenia bakteryjne (w tym zakażenia dróg moczowych), zakażenia górnych dróg oddechowych
	Niezbyt często	zakażenia oportunistyczne (w tym gruźlica, histoplazmoza), posocznica, ropień, zakażenia stawów, zakażenia ran, zakażenia skóry (w tym zapalenie tkanki łącznej i liszajec), grzybice powierzchniowe (w tym skóry, paznokci i stóp)
	Rzadko	martwicze zapalenie powięzi, wirusowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie uchyłka
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Niezbyt często	brodawczak skóry
	Rzadko	chłoniak, guzy narządów miękkich (w tym piersi, jajnika, jądra), rak płaskokomórkowy skóry
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	limfopenia
	Niezbyt często	neutropenia (w tym agranulocytoza), leukopenia, zmniejszenie liczby płytek krwi, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, leukocytoza
	Rzadko	niedokrwistość aplastyczna, małopłytkowość samoistna
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	toczeń rumieniowaty układowy, obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość na leki, alergia sezonowa

	Rzadko	choroba posurowicza
Zaburzenia endokrynologiczne	Rzadko	zaburzenia gruczołu tarczowego (w tym wole)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	hipokaliemia, zwiększenie stężenia lipidów, zaburzenia łaknienia (w tym anoreksja), zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi
	Rzadko	hiperkalcemia
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	zaburzenia nastroju, niepokój (w tym nerwowość i pobudzenie)
Zaburzenia układu nerwowego	Często	zawroty głowy (w tym ośrodkowe zawroty głowy), bóle głowy, neurologiczne zaburzenia czucia (w tym parestezje)
	Niezbyt często	omdlenia, migrena, drżenia mięśniowe, zaburzenia snu
	Rzadko	stwardnienie rozsiane
Zaburzenia oka	Często	zakażenie, podrażnienie lub zapalenie oka
	Niezbyt często	zaburzenia widzenia, zaburzenia czucia ocznego
	Rzadko	zapalenie całej gałki ocznej, zapalenie tęczówki, jaskra
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	szumy uszne, dolegliwości uszne (w tym ból i obrzęk)
	Rzadko	utrata słuchu
Zaburzenia serca	Niezbyt często	niemiarowość, tachykardia, kołatanie
	Rzadko	zatrzymanie akcji serca, niewydolność tętnicy wieńcowej, dławica piersiowa, wysięk osierdziowy
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	nadeiśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca, krwihak
	Rzadko	zwężenie naczyń, zwężenie aorty, zakrzepowe zapalenie żył, tętniak aorty
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	kaszel, ból jamy nosowo-gardłowej
	Niezbyt często	astma, duszność, dysfonia, przekrwienie nosa
	Rzadko	obrzęk płuc, obrzęk gardła, wysięk opłucnowy, zapalenie opłucnej

Zaburzenia żołądka i jelit	Często	biegunka, bóle brzucha, zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej, nudności
	Niezbyt często	krwotok z odbytnicy, zapalenie żołądka, wymioty, niestrawność, wzdęcie brzucha, zaparcia
	Rzadko	zwężenie jelitowe, zapalenie jelita grubego, zapalenie jelit, zapalenie przełyku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
	Rzadko	martwica wątroby, zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	wysypka, zapalenie skóry i wyprysk, świąd, wypadanie włosów
	Niezbyt często	pokrzywka, łuszczyca, wybroczyny i zwiększenie występowania krwiałków podskórnych, plamica
	Rzadko	rumień wielopostaciowy, zapalenie tkanki podskórnej
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	bóle mięśniowo-szkieletowe
	Rzadko	rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	krwimocz, zaburzenia czynności nerek, objawy ze strony pęcherza moczowego i cewki moczowej
	Rzadko	białkomocz, bóle nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	zaburzenia cyklu miesiączkowego i nieprawidłowe krwawienia z macicy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, obrzęk, zaczerwienienie lub świąd)
	Często	gorączka, zmęczenie (w tym astenia i złe samopoczucie)
	Niezbyt często	bóle w klatce piersiowej, obrzęki, objawy grypopodobne
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi, wydłużenie czasu kaolinowo-kefalinowego, obecność autoprzeciwciał
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często	przypadkowe zranienia, zaburzenia gojenia

Odczyn w miejscu wstrzyknięcia

W dwunastu kontrolowanych badaniach klinicznych, u 16% pacjentów leczonych produktem Trudexa wystąpiły odczyny w miejscu wstrzyknięcia (rumień i (lub) świąd, krwotok, ból lub obrzęk) w porównaniu do 10% pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą. Na ogół odczyny w miejscu wstrzyknięcia nie wymagały zaprzestania stosowania leku.

Zakażenia

W dwunastu kontrolowanych badaniach klinicznych, współczynnik zakażeń wynosił 1,49 na pacjentorok u pacjentów leczonych produktem Trudexa oraz 1,42 na pacjentorok u pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą. Były to przede wszystkim zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli i zakażenia dróg moczowych. Większość pacjentów kontynuowała stosowanie produktu Trudexa po ustąpieniu zakażenia.

Częstość występowania poważnych zakażeń wynosiła 0,03 na pacjentorok u pacjentów leczonych produktem Trudexa i 0,03 na pacjentorok u pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą.

W kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych produktu Trudexa, zgłaszano ciężkie zakażenia (w tym zakażenia prowadzące do zgonu, które występowały rzadko) łącznie z doniesieniami o gruźlicy (w tym gruźlicy prosówkowej i pozapłucnej) oraz o inwazyjnych zakażeniach oportunistycznych (np. rozsiana histoplazmoza, zapalenie płuc spowodowane przez *Pneumocystis carinii*, aspergiloza i listerioza). Większość przypadków gruźlicy pojawiło się podczas pierwszych ośmiu miesięcy leczenia i może być wyrazem zaostrenia utajonego procesu chorobowego.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

W czasie kontrolowanych badań w ramach dziesięciu badań klinicznych produktu Trudexa trwających co najmniej 12 tygodni (I-IX i CHARM) u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa lub chorobą Leśniowskiego-Crohna, obserwowany współczynnik występowania (95% przedział ufności) nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak i rak skóry nie będący czerniakiem, wynosił 5,7 (3,3, 10,1) na 1000 pacjento-lat u 2887 pacjentów leczonych produktem Trudexa w porównaniu do współczynnika 4,1 (1,5, 10,9) na 1000 pacjento-lat u 1570 pacjentów z grup kontrolnych (mediana czasu trwania leczenia wynosiła 5,7 miesięcy u pacjentów leczonych produktem Trudexa oraz 5,5 miesięcy u pacjentów z grup kontrolnych). Współczynnik występowania (95% przedział ufności) raków skóry, nie będących czerniakiem, wynosił 7,6 (4,7, 12,4) na 1000 pacjento-lat u pacjentów leczonych produktem Trudexa oraz 2,0 (0,5, 8,2) na 1000 pacjento-lat u pacjentów z grup kontrolnych. Z tych raków skóry, współczynniki występowania (95% przedział ufności) raków płaskokomórkowych wynosiły 2,4 (1,0, 5,7) na 1000 pacjento-lat u pacjentów leczonych produktem Trudexa i 0 na 1000 pacjento-lat u pacjentów z grup kontrolnych. Współczynnik występowania (95% przedział ufności) chłoniaków wynosił 1,0 (0,2, 3,8) na 1000 pacjento-lat u pacjentów leczonych produktem Trudexa oraz 1,0 (0,1, 7,3) na 1000 pacjento-lat u pacjentów z grup kontrolnych.

Gdy rozpatrywano łącznie części dziesięciu badań klinicznych (I-IX i CHARM), w których uczestniczyły grupy kontrolne oraz trwające obecnie badania otwarte stanowiące ich przedłużenie, o medianie czasu trwania wynoszącej około 2 lat, obejmujące 4843 pacjentów i ponad 13000 pacjento-lat terapii, obserwowany współczynnik występowania nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak i raki skóry nie będące czerniakiem, wynosi około 13,6 na 1000 pacjento-lat. Obserwowany współczynnik występowania raków skóry nie będących czerniakiem wynosi około 9,0 na 1000 pacjento-lat, a zaobserwowany współczynnik występowania chłoniaków – około 1,2 na 1000 pacjento-lat.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu, od stycznia 2003, głównie u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, zgłaszany współczynnik występowania nowotworów złośliwych, innych niż

chłoniaki i raki skóry nie będące czerniakiem, wynosi około 1,7 na 1000 pacjento-lat. Zgłaszane współczynniki występowania raków skóry nie będących czerniakami i chłoniaków wynoszą odpowiednio około 0,2 i 0,4 na 1000 pacjento-lat (patrz punkt 4.4).

Autoprzeciwciała

Próbki surowicy pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów badano wielokrotnie na obecność autoprzeciwciał (badanie I-V). W tych badaniach klinicznych, u 11,9% pacjentów leczonych produktem Trudexa i u 8,1% pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą, którzy mieli ujemne miana przeciwciał przeciwjądrowych przed rozpoczęciem badania stwierdzono dodatnie miana w 24. tygodniu. U dwóch pacjentów z 3441 leczonych produktem Trudexa, we wszystkich badaniach stosowania w reumatoidalnym zapaleniu stawów i łuszczycowym zapaleniu stawów, pojawiły się objawy kliniczne wskazujące na wystąpienie zespołu toczniopodobnego. Stan pacjentów poprawił się po odstawieniu leczenia. U żadnego z pacjentów nie wystąpiło toczniowe zapalenie nerek lub objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Badania kliniczne w reumatoidalnym zapaleniu stawów. W kontrolowanych badaniach klinicznych reumatoidalnego zapalenia stawów (badania I-IV) zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) było podobne u pacjentów otrzymujących adalimumab lub placebo. U pacjentów z wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (czas trwania choroby mniej niż 3 lata) (badanie V), zwiększenie aktywności AlAT występowało częściej w ramieniu, w którym stosowano leczenie skojarzone (Trudexa/metotreksat) w porównaniu do ramienia, w którym stosowano metotreksat w monoterapii lub do ramienia, w którym stosowano produkt Trudexa w monoterapii.

Badania kliniczne w łuszczycowym zapaleniu stawów. Zwiększenie aktywności AlAT u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (badania VI-VII) występowało częściej niż u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, uczestniczących w badaniach klinicznych.

We wszystkich badaniach (I-VII) u pacjentów ze zwiększoną aktywnością AlAT nie obserwowano żadnych objawów i w większości przypadków zwiększenie aktywności było przejściowe i powracało do normy w czasie dalszego leczenia.

Badania kliniczne w chorobie Leśniowskiego-Crohna. W kontrolowanych badaniach klinicznych zwiększenie aktywności AlAT było podobne u pacjentów otrzymujących adalimumab lub placebo.

Dodatkowe reakcje niepożądane po wprowadzeniu produktu do obrotu lub w badaniach klinicznych fazy IV

W Tabeli 2 przedstawiono dodatkowe reakcje niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu lub w badaniach klinicznych fazy IV.

Tabela 2
Działania niepożądane po wprowadzeniu do obrotu i w badaniach klinicznych fazy IV

Układ narządowy	Reakcja niepożądana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	reaktywacja zapalenia wątroby typu B
Zaburzenia układu nerwowego	zaburzenia demielinizacyjne (np. zapalenie nerwu wzrokowego)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	choroba śródmiąższowa płuc, w tym zwłóknienie płuc
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	zapalenie naczyń skóry

Zaburzenia układu immunologicznego	reakcja anafilaktyczna
------------------------------------	------------------------

4.9 Przedawkowanie

W czasie badań klinicznych nie stwierdzono toksyczności wymagającej zmniejszenia dawki. Najwyższy oceniany poziom dawkowania to wielokrotna dawka dożylna 10 mg/kg mc.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA17

Mechanizm działania

Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki.

Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1, wartość IC_{50} wynosi $1-2 \times 10^{-10}$ M).

Działanie farmakodynamiczne

Po leczeniu produktem Trudexa u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów zaobserwowano szybkie obniżenie się poziomu wskaźników fazy ostrej zapalenia (białko C-reaktywne (CRP) i odczyn opadania krwinek (OB)) oraz stężenia cytokin (IL-6) w surowicy w porównaniu do wartości przed rozpoczęciem leczenia. Po podaniu produktu Trudexa zmniejszeniu uległy również stężenia metaloproteinaz macierzy (MMP-1 i MMP-3), które powodują przebudowę tkanek odpowiedzialną za zniszczenie chrząstki. U pacjentów leczonych produktem Trudexa zwykle obserwowano poprawę hematologicznych wskaźników przewlekłego zapalenia.

Szybkie zmniejszenie aktywności białka C-reaktywnego obserwowano również u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

Badania kliniczne

Reumatoidalne zapalenie stawów

W badaniach klinicznych produkt Trudexa oceniono u ponad 3000 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Niektórych pacjentów leczono przez okres do 60 miesięcy. Skuteczność i bezpieczeństwo produktu Trudexa w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów oceniono w pięciu randomizowanych badaniach, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem grup kontrolnych.

W badaniu I oceniono 271 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o umiarkowanym i ciężkim nasileniu. Pacjenci byli w wieku ≥ 18 lat, w przeszłości bez powodzenia leczenia przynajmniej jednym lekiem przeciwreumatycznym zmniejszającym nasilenie choroby, skuteczność metotreksatu w dawce od 12,5 do 25 mg (10 mg, gdy nie tolerowali metotreksatu) raz w tygodniu była niedostateczna i dawka metotreksatu utrzymywana była na stałym poziomie 10 do 25 mg raz w tygodniu. Dawkę 20, 40 lub 80 mg produktu Trudexa lub placebo podawano co drugi tydzień przez 24 tygodnie.

W badaniu II oceniono 544 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o umiarkowanym i ciężkim nasileniu. Pacjenci byli w wieku ≥ 18 lat i w przeszłości byli bez powodzenia leczeni przynajmniej jednym lekiem przeciwreumatycznym zmniejszającym nasilenie choroby. Podawano im produkt Trudexa w dawce 20 lub 40 mg we wstrzyknięciu podskórnym co drugi tydzień i placebo w pozostałych tygodniach lub produkt Trudexa co tydzień przez 26 tygodni. Grupie nie otrzymującej leku podawano co tydzień placebo przez ten sam okres. Nie wolno było przyjmować innych leków przeciwreumatycznych zmniejszających nasilenie choroby.

W badaniu III oceniono 619 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o umiarkowanym i ciężkim nasileniu. Pacjenci byli w wieku ≥ 18 lat, skuteczność metotreksatu w dawce od 12,5 do 25 mg (10 mg, gdy nie tolerowali metotreksatu) raz w tygodniu była niedostateczna i dawka metotreksatu utrzymywana była na stałym poziomie 12,5 do 25 mg raz w tygodniu. W badaniu uczestniczyły trzy grupy. Pierwsza otrzymywała wstrzyknięcia placebo co tydzień przez 52 tygodnie. Druga otrzymywała 20 mg produktu Trudexa co tydzień przez 52 tygodnie. Trzecia grupa otrzymywała 40 mg produktu Trudexa co drugi tydzień oraz wstrzyknięcia placebo w pozostałych tygodniach. Następnie pacjenci byli włączeni do badania prowadzonego metodą otwartej próby, w którym kontynuowano podawanie produktu Trudexa 40 mg co drugi tydzień przez okres do 60 miesięcy.

W badaniu IV u 636 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, w wieku ≥ 18 lat oceniano przede wszystkim bezpieczeństwo stosowania. Pacjenci, albo nigdy nie przyjmowali innych leków przeciwreumatycznych zmniejszających nasilenie choroby, albo mogli kontynuować stosowane wcześniej leczenie przeciwreumatyczne pod warunkiem, że nie było ono zmieniane przez co najmniej 28 dni. Były to takie leki, jak metotreksat, leflunomid, hydroksychlorochina, sulfasalazyna i (lub) sole złota. Pacjenci byli losowo przydzielani do grupy otrzymującej 40 mg produktu Trudexa lub do grupy otrzymującej placebo co drugi tydzień przez 24 tygodnie.

W badaniu V oceniono 799 dorosłych pacjentów z czynnym wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (średni czas trwania choroby mniej niż 9 miesięcy) o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, którym nie podawano wcześniej metotreksatu. Przez 104 tygodnie w badaniu oceniono skuteczność skojarzonego leczenia produktem Trudexa 40 mg co drugi tydzień i metotreksatem, produktem Trudexa 40 mg co drugi tydzień w monoterapii oraz metotreksatem w monoterapii, w zmniejszaniu nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz szybkości postępu uszkodzenia stawów w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach I, II i III oraz drugorzędowym punktem końcowym w badaniu IV był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź 20 w skali ACR (ang. American College of Rheumatology) w 24. lub 26. tygodniu badania. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania V był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź 50 w skali ACR w 52. tygodniu badania. Dodatkowym pierwszorzędowym punktem końcowym badania III i V w 52. tygodniu było opóźnienie postępu choroby (stwierdzone badaniem radiologicznym). Pierwszorzędowym punktem końcowym badania III były również zmiany w jakości życia.

Odpowiedź w skali ACR

Odsetek pacjentów leczonych produktem Trudexa, którzy uzyskali odpowiedzi 20, 50 i 70 w skali ACR był podobny w badaniach I, II i III. Wyniki uzyskane po podawaniu dawki 40 mg co drugi tydzień przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3: Odpowiedzi w skali ACR w badaniach z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo (odsetek pacjentów)

Odpowiedź	Badanie I ^{a**}	Badanie II ^{a**}	Badanie III ^{a**}
-----------	--------------------------	---------------------------	----------------------------

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

^a Badanie I w 24. tygodniu, badanie II w 26. tygodniu, badanie III w 24. i 52. tygodniu

^b 40 mg produktu Trudexa podawane co drugi tydzień

^c MTX = metotreksat

NA = nie dotyczy

**p < 0,01, Trudexa w porównaniu z placebo

W badaniach I-IV wszystkie składniki kryteriów odpowiedzi w skali ACR (liczba bolesnych i opuchniętych stawów, ocena aktywności choroby i dolegliwości bólowych przez lekarza i przez pacjenta, współczynnik niepełnosprawności (HAQ) oraz wartości CRP (mg/100 ml)) poprawiły się w tygodniu 24. lub 26. w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. W badaniu III poprawa utrzymywała się do 52. tygodnia włącznie. Ponadto, wskaźnik odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR utrzymywał się u większości pacjentów obserwowanych do 104. tygodnia uczestnictwa w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby. 114 z 207 pacjentów kontynuowało leczenie produktem Trudexa 40 mg co drugi tydzień przez 60 miesięcy. Spośród nich u 86, 72 i 41 pacjentów odpowiedź w skali ACR wynosiła odpowiednio 20/50/70 w 60. miesiącu.

W badaniu IV odpowiedź 20 w skali ACR u pacjentów leczonych produktem Trudexa ze standardową opieką była statystycznie istotnie lepsza niż u pacjentów otrzymujących placebo ze standardową opieką (p < 0,001).

W badaniach I-IV pacjenci leczeni produktem Trudexa osiągnęli statystycznie istotne odpowiedzi 20 i 50 w skali ACR w porównaniu do grupy otrzymującej placebo już w tydzień lub dwa tygodnie po rozpoczęciu leczenia.

W badaniu V z udziałem pacjentów z wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którym nie podawano wcześniej metotreksatu, leczenie skojarzone produktem Trudexa i metotreksatem doprowadziło w 52. tygodniu do szybszej i istotnie większej odpowiedzi na leczenie w skali ACR niż metotreksat stosowany w monoterapii i produkt Trudexa w monoterapii. Odpowiedzi te utrzymywały się w 104. tygodniu (patrz Tabela 4).

**Tabela 4: Odpowiedzi w skali ACR w badaniu V
(odsetek pacjentów)**

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

p^a - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia metotreksatem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego produktem Trudexa i metotreksatem.

p^b - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia produktem Trudexa w monoterapii oraz leczenia skojarzonego produktem Trudexa i metotreksatem.

p^c - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia produktem Trudexa w monoterapii oraz leczenia metotreksatem w monoterapii.

W 52. tygodniu, 42,9% pacjentów, którzy otrzymywali leczenie skojarzone produktem Trudexa i metotreksatem, osiągnęło stan remisji klinicznej (DAS28 < 2,6) w porównaniu do 20,6% pacjentów, którzy otrzymywali metotreksat w monoterapii i 23,4% pacjentów, którzy otrzymywali produkt Trudexa w monoterapii. Leczenie skojarzone produktem Trudexa i metotreksatem przewyższało pod względem klinicznym i statystycznym stosowanie metotreksatu ($p < 0,001$) i produktu Trudexa w monoterapii ($p < 0,001$), jeśli idzie o osiągnięcie małego nasilenia choroby u pacjentów z niedawno rozpoznany umiarkowanym i ciężkim reumatoidalnym zapaleniem stawów. Odpowiedź na obydwa rodzaje monoterapii była podobna ($p = 0,447$).

Odpowiedź radiologiczna

W badaniu III, w którym średni czas trwania reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów leczonych produktem Trudexa wynosił około 11 lat, strukturalne uszkodzenie stawów oceniano radiologicznie i opisywano jako zmianę w zmodyfikowanej całkowitej skali Sharp i jej składnikach, skali oceny nadżerek oraz skali oceny zwężenia szpar stawowych. Po 6 i 12 miesiącach pacjenci leczeni produktem Trudexa i metotreksatem wykazywali w badaniu radiologicznym statystycznie znamienne mniejszy postęp zmian niż pacjenci otrzymujący wyłącznie metotreksat (patrz Tabela 5). Dane uzyskane w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby wskazują, że zmniejszenie szybkości postępowania uszkodzenia strukturalnego utrzymywało się przez 60 miesięcy w tej podgrupie pacjentów. 113/207 pacjentów pierwotnie leczonych produktem Trudexa 40 mg co drugi tydzień oceniano radiologicznie po 5 latach. Spośród tych pacjentów 66 nie wykazało postępów uszkodzenia strukturalnego, co definiowano jako zmianę w całkowitej skali Sharp – TSS (ang. Total Sharp Score) wynoszącą zero lub mniej.

Tabela 5: Średnie zmiany w badaniu radiologicznym w okresie 12 miesięcy w badaniu III

	Placebo/ MTX ^a	TRUDEXA/MTX 40 mg co drugi tydzień	Placebo/MTX- TRUDEXA/MTX (95% przedział ufności ^b)	Wartość p
Całkowita skala Sharp	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Skala oceny nadżerek	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
Skala oceny - ZSS ^d	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^a MTX = metotreksat

^b 95% przedziały ufności dla różnic w zmianie punktacji między metotreksatem i produktem Trudexa

^c na podstawie analizy rang

^d ZSS - zwężenie szpar stawowych

W badaniu V, strukturalne uszkodzenie stawów oceniano radiologicznie i opisywano jako zmianę w modyfikowanej całkowitej skali Sharp (patrz Tabela 6).

Tabela 6: Średnie zmiany w badaniu radiologicznym w 52. tygodniu w badaniu V

	MTX n=257 (95% przedział ufności)	Trudexa n=274 (95% przedział ufności)	Trudexa/MTX n=268 (95% przedział ufności)	Wartość p ^a	Wartość p ^b	Wartość p ^c
Całkowita skala Sharp	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Skala	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001

oceny nadżerek						
Skala oceny ZSS	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

p^a - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann’a i Whitney’a, leczenia metotreksatem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego produktem Trudexa i metotreksatem.

p^b - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann’a i Whitney’a, leczenia produktem Trudexa w monoterapii oraz leczenia skojarzonego produktem Trudexa i metotreksatem.

p^c - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann’a i Whitney’a, leczenia produktem Trudexa w monoterapii oraz leczenia metotreksatem w monoterapii.

Po 52 i 104 tygodniach leczenia odsetek pacjentów bez postępów choroby (zmiana wartości wyjściowej zmodyfikowanej całkowitej skali Sharp $\leq 0,5$) był istotnie większy w przypadku leczenia skojarzonego produktem Trudexa i metotreksatem (odpowiednio 63,8% i 61,2%) w porównaniu do stosowania metotreksatu w monoterapii (odpowiednio 37,4% i 33,5%, $p < 0,001$) i produktu Trudexa w monoterapii (odpowiednio 50,7%, $p < 0,002$ i 44,5%, $p < 0,001$).

Jakość życia i sprawność fizyczna

Związaną ze stanem zdrowia jakością życia i sprawność fizyczną oceniano przy pomocy wskaźnika niepełnosprawności „Kwestionariusza oceny stanu zdrowia” (ang. HAQ) w czterech oryginalnych, odpowiednio i prawidłowo kontrolowanych badaniach klinicznych i stanowiło to określony wcześniej główny punkt końcowy w 52. tygodniu badania III. Wszystkie dawki/schematy dawkowania produktu Trudexa w wymienionych czterech badaniach doprowadziły w 6. miesiącu do istotnej statystycznie większej poprawy wyjściowego wskaźnika niepełnosprawności HAQ w porównaniu do placebo, a w badaniu III to samo zaobserwowano w 52. tygodniu. Punkcja „Skróconego formularza oceny stanu zdrowia” (SF 36) dla wszystkich dawek/schematów dawkowania produktu Trudexa w wymienionych czterech badaniach potwierdza te wyniki. Uzyskano statystycznie istotną „Punktację zbiorczą badania fizykalnego” (PCS) oraz statystycznie istotną punktację dotyczącą dolegliwości bólowych i witalności dla dawki 40 mg co drugi tydzień. Stwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie męczliwości mierzonej w punktacji oceny czynnościowej leczenia chorób przewlekłych (FACIT) we wszystkich trzech badaniach, w których to oceniano (badania I, III i IV).

W badaniu III, prowadzonym metodą otwartej próby, związana z leczeniem poprawa stanu czynnościowego utrzymywała się do 260. tygodnia włącznie (60 miesięcy). Poprawę jakości życia mierzono do 156. tygodnia (36 miesięcy) i w okresie tym stwierdzono utrzymywanie się poprawy.

W badaniu V, poprawa wskaźnika niepełnosprawności HAQ oraz składowa badania fizykalnego punktacji SF 36 wykazały w 52. tygodniu większą poprawę ($p < 0,001$) w przypadku leczenia skojarzonego produktem Trudexa i metotreksatem niż w przypadku stosowania metotreksatu w monoterapii i produktu Trudexa w monoterapii. Poprawa ta utrzymywała się do 104. tygodnia włącznie.

Łuszczycowe zapalenie stawów

U pacjentów z czynnym łuszczycowym zapaleniem stawów o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, badano stosowanie produktu Trudexa 40 mg co drugi tydzień w dwóch badaniach klinicznych z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo - badanie VI i VII. W badaniu VI, trwającym 24 tygodnie leczeniu poddano 313 dorosłych pacjentów, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne. Około 50% tych pacjentów przyjmowało metotreksat. W badaniu VII, trwającym 12 tygodni, leczeniu poddano 100 pacjentów, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leki przeciwreumatyczne zmniejszające nasilenie choroby.

Dowody potwierdzające skuteczność produktu Trudexa u pacjentów z artropatią łuszczycową przypominającą zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa są niewystarczające ze względu na małą liczbę badanych pacjentów (patrz Tabela 7).

Tabela 7: Odpowiedź w skali ACR w badaniach łuszczykowego zapalenia stawów z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo (odsetek pacjentów)

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

*** - $p < 0,001$ dla wszystkich porównań między produktem Trudexa i placebo

* - $p < 0,05$ dla wszystkich porównań między produktem Trudexa i placebo

N/A - nie dotyczy

W badaniu VI odpowiedzi w skali ACR były podobne w przypadku równoczesnego leczenia metotreksatem i bez takiego leczenia. W 24. tygodniu, pacjenci leczeni produktem Trudexa wykazali poprawę sprawności fizycznej ocenianej przy pomocy HAQ i „Skróconego formularza oceny stanu zdrowia” (SF 36) w stosunku do stanu wyjściowego.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

W dwóch randomizowanych, trwających 24 tygodnie, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą oceniano produkt Trudexa 40 mg podawany co drugi tydzień u 393 pacjentów z czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (przed przystąpieniem do badania średnia punktowa ocena aktywności choroby [wskaźnik aktywności zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa Bath (BASDAI)] wynosiła 6,3 we wszystkich grupach), u których odpowiedź na stosowane tradycyjnie leczenie była niezadowalająca. 79 (20,1%) pacjentów leczono równocześnie łagodzącymi chorobę lekami przeciwreumatycznymi, a 37 (9,4%) pacjentów – glikokortykosteroidami. Po okresie próby ślepej nastąpiła faza otwarta, w której pacjenci otrzymywali produkt Trudexa 40 mg podskórnie co drugi tydzień przez dodatkowy okres do 28 tygodni. Uczestnicy badania ($n = 215$, 54,7%), u których nie uzyskano odpowiedzi 20 w skali ASAS w 12. lub 16. lub 20. tygodniu otrzymywali w rozpoczętej wcześniej próbie otwartej adalimumab 40 mg podskórnie co drugi tydzień, a następnie traktowano ich jako nie odpowiadających na leczenie w analizach statystycznych podwójnie ślepej próby.

W większym badaniu (VIII) z udziałem 315 pacjentów, wyniki wykazały statystycznie istotną poprawę objawów przedmiotowych i podmiotowych zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u pacjentów leczonych produktem Trudexa w porównaniu do placebo. Istotną poprawę obserwowano po raz pierwszy w drugim tygodniu i utrzymywała się ona przez 24 tygodnie (Tabela 8).

Tabela 8: Odpowiedzi skuteczności w badaniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa kontrolowanym placebo – badanie VIII
Zmniejszenie nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych

Odpowiedź	Placebo n=107	Trudexa n=208
ASAS ^a 20		
2. tydzień	16%	42%***
12. tydzień	21%	58%***
24. tydzień	19%	51%***
ASAS 50		

2. tydzień	3%	16%***
12. tydzień	10%	38%***
24. tydzień	11%	35%***
ASAS 70		
2. tydzień	0%	7%**
12. tydzień	5%	23%***
24. tydzień	8%	24%***
BASDAI ^b 50		
2. tydzień	4%	20%***
12. tydzień	16%	45%***
24. tydzień	15%	42%***

***, ** Statystycznie istotne, gdy $p < 0,001$, $< 0,01$ dla wszystkich porównań między produktem Trudexa a placebo w 2., 12. i 24. tygodniu.

^a Oceny w zeszytniającym zapaleniu stawów kręgosłupa

^b Wskaźnik aktywności zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa Bath

Pacjenci leczeni produktem Trudexa wykazywali istotnie większą poprawę w 12. tygodniu, która utrzymywała się do 24. tygodnia włącznie, mierzoną zarówno SF36, jak i kwestionariuszem jakości życia w zeszytniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ASQoL).

Podobne tendencje (nie wszystkie istotne statystycznie) obserwowano w mniejszym randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą (IX) u 82 dorosłych pacjentów z czynnym zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Trudexa oceniano u ponad 1400 pacjentów z czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna o umiarkowanie nasilonym i ciężkim przebiegu [„Wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna” (ang. CDAI) ≥ 220 i ≤ 450] w randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych metodą podwójnie ślepej próby. 478 pacjentów włączonych do badania (32%) określono jako mających ciężką postać choroby (CDAI > 300 oraz jednocześnie stosowanie kortykosteroidu i (lub) leków immunosupresyjnych), co odpowiada populacji określonej we wskazaniu (patrz punkt 4.1). Dozwolone było jednocześnie stosowanie stałych dawek aminosalicylanów, kortykosteroidów i (lub) leków immunomodulujących i 79% pacjentów kontynuowało przyjmowanie co najmniej jednego z tych leków.

Indukcję remisji klinicznej (określonej jako CDAI < 150) oceniano w dwóch badaniach: CLASSIC I i GAIN. W badaniu CLASSIC I, 299 pacjentów nie leczonych wcześniej lekiem z grupy antagonistów TNF losowo przydzielono do jednej z czterech grup otrzymujących: placebo w tygodniach 0 i 2; 160 mg produktu Trudexa w tygodniu 0 oraz 80 mg w 2. tygodniu; 80 mg w tygodniu 0 i 40 mg w 2. tygodniu oraz 40 mg w tygodniu 0 i 20 mg w 2. tygodniu. W badaniu GAIN, 325 pacjentów, którzy przestali wykazywać odpowiedź na leczenie lub nie tolerowali infliksymabu losowo przydzielono do grupy, która otrzymywała 160 mg produktu Trudexa w tygodniu 0 i 80 mg w 2. tygodniu lub placebo w tygodniach 0 i 2. Osoby, które pierwotnie nie reagowały na leczenie wykluczono z udziału w badaniach i dlatego pacjentów tych nie poddawano dalszej ocenie.

W badaniu CHARM oceniano utrzymywanie się remisji klinicznej. W badaniu CHARM, 854 pacjentów otrzymywało w otwartej próbie 80 mg w tygodniu 0 i 40 mg w 2. tygodniu. W 4. tygodniu pacjentów losowo przydzielono do grupy otrzymującej 40 mg co drugi tydzień, 40 mg co tydzień lub placebo, a całkowity czas trwania badania wynosił 56 tygodni. Pacjentów, którzy wykazali kliniczną odpowiedź na leczenie (zmniejszenie wskaźnika CDAI ≥ 70) w 4. tygodniu wyodrębniono i poddano odrębnej analizie niż pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi klinicznej w 4. tygodniu. Po upływie 8. tygodnia dozwolone było stopniowe zmniejszenie dawki kortykosteroidu.

Współczynniki remisji i odpowiedzi na leczenie w badaniach CLASSIC I i GAIN przedstawiono w Tabeli 9.

**Tabela 9: Indukcja remisji klinicznej i odpowiedzi na leczenie
(odsetek pacjentów)**

	CLASSIC I: Pacjenci nie leczeni wcześniej infliksymabem			GAIN: Pacjenci leczeni wcześniej infliksymabem	
	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. tydzień					
Remisja kliniczna	12%	24%	36%*	7%	21%*
Odpowiedź kliniczna (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Wszystkie wartości p są wynikiem porównywania parami odsetków dla produktu Trudexa w porównaniu do placebo.

* p < 0,001

** p < 0,01

Przed upływem 8 tygodni zaobserwowano podobne współczynniki remisji dla schematów indukcji z zastosowaniem dawek 160/80 mg i 80/40 mg, a zdarzenia niepożądane stwierdzano częściej w grupie otrzymującej dawki 160/80 mg.

W badaniu CHARM, w 4. tygodniu odpowiedź kliniczna wystąpiła u 58% (499/854) pacjentów, których oceniono w analizie pierwotnej. Spośród pacjentów wykazujących odpowiedź kliniczną w 4. tygodniu u 48% zastosowano wcześniej inne leczenie antagonistą TNF. Współczynniki utrzymywania się remisji i odpowiedzi na leczenie przedstawiono w Tabeli 10. Wyniki remisji klinicznej utrzymywały się na względnie stałym poziomie niezależnie od uprzednio zastosowanego leku z grupy antagonistów TNF.

**Tabela 10: Utrzymywanie się remisji klinicznej i odpowiedzi na leczenie
(odsetek pacjentów)**

	Placebo	40 mg Trudexa co drugi tydzień	40 mg Trudexa co tydzień
26. tydzień	N=170	N=172	N=157
Remisja kliniczna	17%	40%*	47%*
Odpowiedź kliniczna (CR-100)	27%	52%*	52%*
Pacjenci w remisji bez przyjmowania steroidów przez ≥ 90 dni ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
56. tydzień	N=170	N=172	N=157
Remisja kliniczna	12%	36%*	41%*
Odpowiedź kliniczna (CR-100)	17%	41%*	48%*
Pacjenci w remisji bez przyjmowania steroidów przez ≥ 90 dni ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* p < 0,001 dla produktu Trudexa w porównaniu do placebo, porównanie parami odsetków

** p < 0,02 dla produktu Trudexa w porównaniu do placebo, porównanie parami odsetków

^a Spośród pacjentów przyjmujących początkowo kortykosteroidy.

Spośród pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w 4. tygodniu, przed upływem 12. tygodnia na leczenie odpowiedziało 43% pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące produktem Trudexa w porównaniu do 30% pacjentów otrzymujących placebo. Wyniki te sugerują, że kontynuowanie leczenia podtrzymującego do 12. tygodnia łącznie może być korzystne u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie przed upływem 4. tygodnia. Kontynuacja leczenia dłużej niż 12 tygodni nie spowodowała istotnie większej odpowiedzi na leczenie (patrz punkt 4.2).

Jakość życia

W badaniach CLASSIC I i GAIN, statystycznie istotną poprawę całkowitej punktacji w swoistym dla choroby kwestionariuszu (ang. IBDQ) osiągnięto w 4. tygodniu u pacjentów losowo przydzielonych do grup otrzymujących produkt Trudexa w dawkach 80/40 mg i 160/80 mg w porównaniu do placebo. Poprawę obserwowano, w 26. i 56. tygodniu w badaniu CHARM oraz w grupach leczonych adalimumabem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo.

Immunogenność

Tworzenie przeciwciał przeciw adalimumabowi jest związane ze zwiększeniem klirensu i zmniejszeniem skuteczności adalimumabu. Nie stwierdzono wyraźnej korelacji między obecnością przeciwciał przeciw adalimumabowi i zdarzeniami niepożądanymi.

Pacjentów w badaniach I, II i III poddawano w okresie od 6. do 12. miesiąca wielokrotnym badaniom na obecność przeciwciał przeciw adalimumabowi. W tych badaniach, służących rejestracji leku, przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 58/1053 (5,5%) pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu do 2/370 (0,5%) otrzymujących placebo. U pacjentów nie otrzymujących równocześnie metotreksatu współczynnik częstości występowania wynosił 12,4% w porównaniu do 0,6%, gdy adalimumab był stosowany jako dodatek do metotreksatu.

U pacjentów z łuszczykowym zapaleniem stawów przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 38 z 376 pacjentów (10%) leczonych adalimumabem. U pacjentów nie stosujących jednocześnie metotreksatu współczynnik częstości występowania wynosił 13,5% (24/178 pacjentów) w porównaniu do 7% (14 z 198 pacjentów) kiedy adalimumab dodano do leczenia metotreksatem.

U pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów przeciwciała stwierdzono u 17 z 204 pacjentów (8,3%) leczonych adalimumabem. U pacjentów nie stosujących jednocześnie metotreksatu, częstość występowania wynosiła 16/185 (8,6%) w porównaniu do 1/19 (5,3%) kiedy adalimumab dodano do leczenia metotreksatem.

U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 7 z 269 pacjentów (2,6%) leczonych adalimumabem.

Analizy immunogenności są swoiste dla danego produktu i dlatego nie jest możliwe porównanie ze wskaźnikami obecności przeciwciał podczas stosowania innych produktów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 40 mg wchłanianie i dystrybucja adalimumabu przebiegały wolno, a maksymalne stężenie w surowicy wystąpiło po około 5 dniach po podaniu. Średnia bezwzględna biodostępność adalimumabu po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 40 mg oceniona na podstawie trzech badań wynosiła 64%. Po podaniu dożylnym pojedynczych dawek od 0,25 do 10 mg/kg mc. stężenia były proporcjonalne do dawki. Po podaniu dawki 0,5 mg/kg mc. (~40 mg) klirens wynosił 11 do 15 ml/h, objętość dystrybucji (V_{ss}) wynosiła 5 do 6 l, a średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji, około 2 tygodnie. Stężenie adalimumabu w płynie maziowym pobranym od kilkunastu pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosiło 31 do 96% wartości stężenia w surowicy.

Po podaniu podskórnym 40 mg produktu Trudexa co drugi tydzień u pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) średnie minimalne stężenie w stanie stacjonarnym wynosiło około 5 µg/ml (gdy nie podawano równocześnie metotreksatu) oraz 8 do 9 µg/ml (gdy podawano równocześnie metotreksat). Po podawaniu podskórnym dawki 20, 40 i 80 mg co drugi tydzień i co tydzień minimalne stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym wzrastało w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki.

U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, w okresie indukcji, to znaczy po podaniu dawki nasycającej wynoszącej 80 mg produktu Trudexa w tygodniu 0, następnie 40 mg produktu Trudexa w 2. tygodniu, minimalne stężenia adalimumabu w surowicy oznaczone przed podaniem kolejnej dawki wynosiły około 5,5 µg/ml. W okresie indukcji po podaniu dawki nasycającej wynoszącej 160 mg produktu Trudexa w tygodniu 0, następnie 80 mg produktu Trudexa w 2. tygodniu, minimalne stężenia adalimumabu w surowicy oznaczone przed podaniem kolejnej dawki wynosiły około 12 µg/ml. Średnie minimalne stężenia w stanie stacjonarnym wynoszące około 7 µg/ml obserwowano u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, którzy otrzymywali dawkę podtrzymującą wynoszącą 40 mg produktu Trudexa co drugi tydzień.

Analizy farmakokinetyczne populacji uwzględniające dane od ponad 1300 pacjentów chorych na RZS ujawniły tendencję do zwiększania się pozornego klirensu wraz ze zwiększeniem masy ciała. Po uwzględnieniu różnic w masie ciała, wydaje się, że płeć i wiek mają minimalny wpływ na klirens adalimumabu. Zaobserwowano, że stężenie wolnego adalimumabu w surowicy (nie związanego z przeciwciałami przeciw adalimumabowi, AAA) było niższe u pacjentów, u których można było zmierzyć stężenie AAA. Nie badano stosowania produktu Trudexa u dzieci oraz u pacjentów z niewydolnością czynności wątroby lub nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, uwzględniające wyniki badań toksyczności po podaniu dawki pojedynczej i po podaniu wielokrotnym oraz badania genotoksyczności, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczność adalimumabu na rozwój zarodka i płodu oraz w okresie okołourodzeniowym badano na małpach makakach, którym podawano dawki 0, 30 i 100 mg/kg mc. (9-17 małp w grupie). Nie stwierdzono szkodliwego działania adalimumabu na płody. Dla adalimumabu nie wykonano badań potencjalnego działania rakotwórczego i standardowej oceny toksycznego działania na płodność i w okresie pourodzeniowym ze względu na brak odpowiednich modeli dla przeciwciała o ograniczonej reaktywności krzyżowej przeciw TNF u gryzoni i powstawanie neutralizujących przeciwciał.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Kwas cytrynowy jednowodny
Sodu cytrynian
Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Disodu fosforan dwuwodny
Sodu chlorek
Polisorbat 80
Sodu wodorotlenek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres trwałości

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Przechowywać strzykawkę w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym. Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Trudexa 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce do jednorazowego użytku (szklana typu I) z igłą w osłonie zabezpieczającej do podawania w szpitalu lub przez pielęgniarkę.

Opakowanie zawiera:

1 ampułko-strzykawkę z igłą w osłonie zabezpieczającej (0,8 ml jałowego roztworu) w blistrze z 1 gazikiem nasączonym alkoholem.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT OPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/257/006

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

1 września 2003

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{MM/RRRR}

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trudexa 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy wstrzykiwacz 0,8 ml (dawka pojedyncza) zawiera 40 mg adalimumabu.

Adalimumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach jajnika chomika chińskiego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

Trudexa w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazana w:

- leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o umiarkowanym i ciężkim nasileniu u dorosłych pacjentów, gdy odpowiedź na leki przeciwreumatyczne zmniejszające nasilenie choroby, w tym metotreksat, okazała się niewystarczająca.
- leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni metotreksatem.

Produkt Trudexa można stosować w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane.

Wykazano, że produkt leczniczy Trudexa stosowany z metotreksatem zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów, mierzonego radiologicznie oraz powoduje poprawę stanu czynnościowego.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Trudexa jest wskazana w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki przeciwreumatyczne, zmniejszające nasilenie choroby, okazała się niewystarczająca.

Zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa

Produkt Trudexa jest wskazany w leczeniu dorosłych z ciężkim czynnym zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, gdy odpowiedź na stosowane tradycyjnie leczenie jest niezadowolająca.

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Produkt Trudexa jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na pełny i odpowiedni kurs leczenia kortykosteroidem

oraz (lub) lekiem immunosupresyjnym lub nie tolerują takiego leczenia lub jest ono u nich przeciwwskazane ze względów medycznych. W celu indukcji leczenia produkt Trudexa należy podawać w skojarzeniu z kortykosteroidami. Produkt Trudexa można podawać w monoterapii, jeśli kortykosteroidy są źle tolerowane lub gdy dalsze leczenie kortykosteroidami jest niewskazane (patrz punkt 4.2).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Trudexa powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści posiadający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa lub choroby Leśniowskiego-Crohna. Pacjenci leczeni produktem Trudexa powinni otrzymać specjalną kartę informującą o możliwych zagrożeniach.

Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania, pacjenci mogą sami wstrzykiwać sobie produkt Trudexa, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną.

W czasie leczenia produktem Trudexa należy zoptymalizować stosowanie innego leczenia skojarzonego (np. kortykosteroidami i (lub) lekami immunomodulującymi).

Dorośli

Reumatoidalne zapalenie stawów

Zalecana dawka produktu Trudexa dla dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym. W czasie leczenia produktem Trudexa należy kontynuować podawanie metotreksatu.

W czasie leczenia produktem Trudexa można kontynuować podawanie glikokortykosteroidów, salicylanów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub leków przeciwbólowych. Odnośnie stosowania w skojarzeniu z innymi niż metotreksat lekami przeciwrheumatycznymi zmniejszającymi nasilenie choroby, patrz punkty 4.4 i 5.1.

W przypadku monoterapii u niektórych pacjentów, u których wystąpi zmniejszenie odpowiedzi na leczenie, może być korzystne zwiększenie intensywności dawkowania adalimumabu do 40 mg raz w tygodniu.

Łuszczycowe zapalenie stawów i zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zalecana dawka produktu Trudexa dla pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym.

Dostępne dane wskazują, że we wszystkich powyższych wskazaniach odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy bardzo dokładnie rozważyć, czy kontynuacja leczenia wskazana jest u pacjenta, który nie zareagował na leczenie w tym okresie.

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Zalecany schemat dawkowania produktu Trudexa w okresie indukcji u dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna o ciężkim przebiegu to dawka 80 mg w tygodniu 0, a następnie 40 mg w 2. tygodniu. Jeśli istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, można zastosować następujący schemat dawkowania: 160 mg w tygodniu 0 (dawkę można podawać jako cztery wstrzyknięcia w ciągu jednej doby lub jako dwa wstrzyknięcia na dobę przez dwa kolejne dni) i 80 mg w 2. tygodniu. Należy jednak zdawać sobie sprawę, że ryzyko zdarzeń niepożądanych jest większe podczas indukcji.

Po okresie indukcji zalecana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym. Ewentualnie, jeśli pacjent przerwał stosowanie produktu Trudexa, a objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby nawróciły, można ponownie zacząć podawanie produktu Trudexa. Doświadczenie związane z wznowieniem podawania po upływie więcej niż 8 tygodni od podania poprzedniej dawki jest niewielkie.

Podczas leczenia podtrzymującego można stopniowo zmniejszać dawkę kortykosteroidów zgodnie z zaleceniami praktyki klinicznej.

U pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie odpowiedzi na leczenie może być korzystne zwiększenie intensywności dawkowania do 40 mg produktu Trudexa co tydzień.

U pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na leczenie do 4. tygodnia może być korzystne kontynuowanie leczenia podtrzymującego do 12. tygodnia włącznie. U pacjenta nieodpowiadającego na leczenie w tym okresie czasu należy ponownie dokładnie rozważyć kontynuowanie leczenia.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagana zmiana dawkowania.

Dzieci i młodzież

Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania u dzieci.

Niewydolność nerek i (lub) wątroby

Nie badano stosowania produktu Trudexa w tych populacjach pacjentów. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia takie, jak posocznica i zakażenia oportunistyczne (patrz punkt 4.4).

Umiarkowana i ciężka niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA) (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia

Pacjentów należy poddawać dokładnym badaniom kontrolnym w celu wykluczenia ewentualnych zakażeń, w tym gruźlicy przed, podczas i po leczeniu produktem Trudexa. Eliminacja adalimumabu z ustroju może trwać nawet 5 miesięcy i w tym okresie należy kontynuować badania kontrolne.

Leczenia produktem Trudexa nie wolno rozpoczynać u pacjentów z czynnym zakażeniem, w tym z przewlekłymi lub miejscowymi zakażeniami, do czasu opanowania zakażenia.

Pacjentów, u których w czasie leczenia produktem Trudexa wystąpi nowe zakażenie należy poddać dokładnym badaniom kontrolnym. Jeśli u pacjenta wystąpi nowe poważne zakażenie, podawanie produktu Trudexa należy wstrzymać do czasu opanowania zakażenia. Lekarze powinni zachować ostrożność rozważając użycie produktu Trudexa u pacjentów z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub ze schorzeniami, które mogą zwiększać skłonność do zakażeń, w tym zastosowanie w skojarzeniu leków immunosupresyjnych.

Podczas stosowania produktu Trudexa informowano o poważnych zakażeniach, posocznicy, gruźlicy i innych zakażeniach oportunistycznych łącznie ze zgonami.

Poważne zakażenia

W badaniach klinicznych obserwowano zwiększone ryzyko występowania poważnych zakażeń u pacjentów otrzymujących produkt Trudexa, a doniesienia po wprowadzeniu produktu do obrotu potwierdzają te obserwacje. Szczególnie istotne są takie zakażenia, jak zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, infekcyjne zapalenie stawów oraz posocznica.

Gruźlica

Istnieją doniesienia o gruźlicy u pacjentów otrzymujących produkt Trudexa. Należy podkreślić, że w większości tych doniesień informowano o gruźlicy pozapłucnej, tzw. rozsianej.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Trudexa wszystkich pacjentów należy poddać badaniom w celu wykluczenia zarówno czynnego jak i nieczynnego (utajonego) zakażenia gruźlicą. Ocena powinna obejmować szczegółowy wywiad w kierunku przebytej gruźlicy lub możliwego wcześniejszego narażenia pacjentów na kontakt z chorymi na gruźlicę oraz wcześniejszego i (lub) prowadzonego obecnie leczenia immunosupresyjnego. U wszystkich pacjentów należy przeprowadzić odpowiednie badania przesiewowe, tzn. skórny odczyn tuberkulinowy i badanie radiologiczne klatki piersiowej (można postępować zgodnie z lokalnymi zaleceniami). Zaleca się odnotowanie tych badań w karcie informacyjnej dla pacjenta. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych skórnych odczynów tuberkulinowych, zwłaszcza u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z upośledzeniem odporności.

W przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy nie wolno rozpocząć leczenia produktem Trudexa (patrz punkt 4.3).

W przypadku rozpoznania utajonej gruźlicy, przed rozpoczęciem leczenia produktem Trudexa należy zastosować odpowiednią profilaktykę przeciwgruźliczą zgodnie z lokalnymi zaleceniami. W tej sytuacji należy bardzo dokładnie rozważyć oczekiwane korzyści i możliwe zagrożenia związane z leczeniem produktem Trudexa.

Pacjentów należy poinstruować, aby zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych/podmiotowych (np. uporczywy kaszel, wyniszczenie/utrata masy ciała, stan podgorączkowy) wskazujących na zakażenie gruźlicą w czasie leczenia produktem Trudexa lub po jego zakończeniu.

Inne zakażenia oportunistyczne

Istnieją doniesienia o poważnych i ciężkich zakażeniach oportunistycznych w związku z leczeniem produktem Trudexa, na przykład zapaleniu płuc wywołanym przez *Pneumocystis carinii*, rozsianej histoplazmozie, listeriozie i aspergiliozie.

Jeśli pacjent otrzymujący produkt Trudexa wykazuje utrzymujące się przez dłuższy czas lub nietypowe objawy podmiotowe i przedmiotowe zakażeń lub ogólnego pogorszenia stanu zdrowia, należy rozważyć możliwość rozpoznania występujących przeważnie zakażeń oportunistycznych.

Reaktywacja zapalenia wątroby typu B

U pacjentów, przewlekłych nosicieli HBV, otrzymujących antagonistę TNF w tym produkt Trudexa, wystąpiła reaktywacja zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Trudexa, pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka zakażenia HBV należy poddać ocenie w kierunku oznak wcześniejszego zakażenia HBV. Nosicieli HBV, którzy wymagają leczenia produktem Trudexa, przez cały okres terapii i przez kilka miesięcy po jej zakończeniu należy dokładnie monitorować w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych

czynnego zakażenia HBV. Brak wystarczających informacji o leczeniu pacjentów będących nosicielami wirusa HBV lekami przeciwwirusowymi w połączeniu z antagonistami TNF w celu zapobiegania reaktywacji HBV. U pacjentów, u których wystąpi reaktywacja zakażenia HBV należy zaprzestać podawania produktu Trudexa i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia podtrzymującego.

Zaburzenia neurologiczne

Stosowanie antagonistów TNF, w tym produktu Trudexa, w rzadkich przypadkach wiązano z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i (lub) radiologicznych chorób demielinizacyjnych. Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie produktu Trudexa u pacjentów z zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego układu nerwowego, które występowały wcześniej lub niedawno się ujawniły.

Reakcje alergiczne

Nie informowano o poważnych alergicznych reakcjach niepożądanych w czasie podskórnego podawania produktu Trudexa w badaniach klinicznych. Podczas badań klinicznych niezbyt często obserwowano nienasilone reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem produktu Trudexa. Po wprowadzeniu leku do obrotu, bardzo rzadko informowano o poważnych reakcjach alergicznych, w tym anafilaksji po podaniu produktu Trudexa. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej poważnej reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać podawanie produktu Trudexa i rozpocząć właściwe leczenie.

Osłonka igły strzykawki zawiera kauczuk naturalny (lateks). Może on powodować ciężkie reakcje alergiczne u pacjentów wrażliwych na lateks.

Działanie immunosupresyjne

W badaniu 64 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych produktem Trudexa nie stwierdzono działania hamującego reakcje nadwrażliwości typu późnego, obniżenia stężenia immunoglobulin lub zmian w liczbie komórek efektorowych T i B i komórek NK, monocytów/makrofagów oraz granulocytów obojętnochłonnych.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

W kontrolowanej części badań klinicznych leków z grupy antagonistów TNF, zaobserwowano więcej przypadków nowotworów złośliwych, w tym chłoniaka u pacjentów otrzymujących lek z grupy antagonistów TNF w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej. Jednakże przypadki te występowały rzadko. Ponadto ryzyko wystąpienia chłoniaka jest większe u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałym wysoce aktywnym procesem zapalnym, co komplikuje ocenę ryzyka. Przy obecnym stanie wiedzy nie można wykluczyć możliwości ryzyka wystąpienia chłoniaków lub innych nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych produktem z grupy antagonistów TNF.

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub pacjentów kontynuujących leczenie, u których wystąpił nowotwór złośliwy podczas stosowania produktu Trudexa. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność rozważając zastosowanie produktu Trudexa u tych pacjentów (patrz punkt 4.8).

W rozpoznawczym badaniu klinicznym oceniającym stosowanie infliksymabu, innego środka przeciw TNF, u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, informowano o większej liczbie nowotworów złośliwych, głównie płuc lub głowy i szyi, u pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej. Wszyscy pacjenci byli nałogowymi palaczami. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania jakiegokolwiek antagonisty TNF u pacjentów z POChP oraz u pacjentów – nałogowych palaczy, u których ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone.

Reakcje hematologiczne

W rzadkich przypadkach informowano o pancytopenii, w tym niedokrwistości aplastycznej w związku ze stosowaniem antagonistów TNF. Podczas stosowania produktu Trudexa niezbyt często zgłaszano zdarzenia niepożądane ze strony układu hematologicznego, w tym istotny z medycznego punktu widzenia niedobór krwinek (np. trombocytopenia, leukopenia). Wszystkim pacjentom stosującym produkt Trudexa należy zalecić, aby natychmiast zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na skazy krwotoczne (np. utrzymująca się gorączka, wylewy podskórne, krwawienie, bladość). Należy rozważyć zaprzestanie leczenia produktem Trudexa u pacjentów z potwierdzonymi, istotnymi zaburzeniami hematologicznymi.

Szczepienia

Podobne reakcje przeciwciał na standardową 23-walentną szczepionkę przeciw pneumokokowemu zapaleniu płuc oraz triwalentną szczepionkę przeciw grypie zaobserwowano w badaniu przeprowadzonym u 226 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, których leczono adalimumabem lub placebo. Brak jest informacji odnośnie wtórnego przenoszenia zakażenia przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących produkt Trudexa. Pacjenci leczeni produktem Trudexa mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki, z wyjątkiem szczepionek żywych.

Zastoinowa niewydolność serca

W badaniu klinicznym innego antagonisty TNF zaobserwowano nasilenie zastoinowej niewydolności serca i zwiększoną śmiertelność w wyniku zastoinowej niewydolności serca. U pacjentów otrzymujących produkt Trudexa informowano również o przypadkach pogorszenia zastoinowej niewydolności serca. Należy zachować ostrożność stosując produkt Trudexa u pacjentów z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II wg NYHA). Trudexa jest przeciwwskazana w umiarkowanej i ciężkiej niewydolności serca (patrz punkt 4.3). Należy przerwać leczenie produktem Trudexa u pacjentów, u których pojawiły się nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub wystąpiło pogorszenie istniejących objawów.

Zjawiska autoimmunizacyjne

Leczenie produktem Trudexa może powodować powstawanie autoprzeciwciał. Nie wiadomo jaki może być wpływ długookresowego leczenia produktem Trudexa na rozwój zaburzeń autoimmunologicznych. Jeśli po leczeniu produktem Trudexa u pacjenta wystąpią objawy wskazujące na zespół toczniopodobny i oznaczenie przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA jest dodatnie, nie należy kontynuować leczenia produktem Trudexa (patrz punkt 4.8).

Równoczesne podawanie antagonisty TNF i anakinry

Poważne zakażenia obserwowano podczas badań klinicznych, w których podawano równocześnie anakinrę i etanercept, będący innym antagonistą TNF, bez dodatkowych korzyści w porównaniu do stosowania wyłącznie etanerceptu. Ze względu na charakter zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas leczenia skojarzonego etanerceptem i anakinrą, podobne działanie toksyczne może wystąpić w wyniku stosowania anakinry w połączeniu z innymi antagonistami TNF. Nie zaleca się zatem stosowania adalimumabu w skojarzeniu z anakinrą.

Operacje chirurgiczne

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa zabiegów chirurgicznych u pacjentów leczonych produktem Trudexa jest ograniczone. W razie planowania zabiegu chirurgicznego należy uwzględnić długi okres półtrwania adalimumabu. Pacjenta, który wymaga zabiegu chirurgicznego w okresie leczenia produktem Trudexa należy poddać dokładnej obserwacji w celu wykluczenia obecności zakażenia oraz podjąć odpowiednie postępowanie. Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa wykonywania artroplastyki u pacjentów otrzymujących produkt Trudexa jest ograniczone.

Niedrożność jelita cienkiego

Brak odpowiedzi na leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna może wskazywać na obecność trwałego, zwłókniałego zwężenia, które może wymagać leczenia chirurgicznego. Dostępne dane wskazują, że produkt Trudexa nie pogarsza zwężeń, ani ich nie powoduje.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Badano stosowanie produktu Trudexa u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i łuszczykowym zapaleniem stawów przyjmujących ten lek w monoterapii oraz u pacjentów przyjmujących równocześnie metotreksat. Tworzenie przeciwciał było mniejsze, gdy produkt Trudexa podawano z metotreksatem w porównaniu do stosowania w monoterapii. Podawanie produktu Trudexa bez metotreksatu spowodowało zwiększenie tworzenia się przeciwciał, zwiększenie klirensu i zmniejszenie skuteczności adalimumabu (patrz punkt 5.1).

4.6 Ciąża i laktacja

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania produktu Trudexa w czasie ciąży.

W badaniu toksyczności wieku rozwojowego prowadzonym na małpach nie wskazano toksycznego działania na matkę, embriotoksyczności lub działania teratogennego. Nie są dostępne przedkliniczne dane o toksyczności pourodzeniowej i wpływie adalimumabu na płodność (patrz punkt 5.3).

Ze względu na hamujące działanie na TNF_{α} , adalimumab podawany w okresie ciąży mógłby wpływać na prawidłową odpowiedź immunologiczną u noworodka. Nie zaleca się podawania adalimumabu w okresie ciąży. Kobietom w wieku reprodukcyjnym zaleca się bezwzględnie stosowanie odpowiednich metod zapobiegania ciąży i ich kontynuowanie przez co najmniej pięć miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu Trudexa.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy adalimumab wydziela się do mleka kobiecego lub wchłania do ustroju po spożyciu.

Ponieważ jednak ludzkie immunoglobuliny są wydzielane do mleka matki, dlatego kobietom nie wolno karmić piersią przez co najmniej pięć miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu Trudexa.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem leku na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Badania kliniczne

Produkt Trudexa badano u 5293 pacjentów w kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych przez okres do 60 miesięcy. W badaniach tych uczestniczyli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów o krótkim i długim przebiegu choroby oraz pacjenci z łuszczykowym zapaleniem stawów, z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i chorobą Leśniowskiego-Crohna. Dane w Tabeli 1 pochodzą z kontrolowanych badań klinicznych (I–IX, CLASSIC I, GAIN i CHARM) (opisanych w punkcie 5.1), w których brało udział 3271 pacjentów otrzymujących produkt Trudexa oraz 1809 pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą w okresie prowadzenia badania kontrolowanego.

Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych w badaniach I–IX, CLASSIC I, GAIN i CHARM prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem grup kontrolnych wynosił 5,7% dla pacjentów przyjmujących produkt Trudexa i 5,3% dla pacjentów z grup kontrolnych.

Zdarzenia niepożądane, wskazujące przynajmniej na możliwy związek przyczynowy ze stosowaniem adalimumabu w badaniach I–IX, CLASSIC I, GAIN i CHARM, zarówno objawy kliniczne jak i wyniki badań laboratoryjnych, uszeregowano wg układów narządowych i częstości występowania (bardzo często $\geq 1/10$, często $\geq 1/100$ do $< 1/10$, niezbyt często $\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$ i rzadko $< 1/1\,000$) w Tabeli 1 poniżej. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1
Działania niepożądane w badaniach klinicznych

Układ narządowy	Częstość występowania	Reakcje niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	zakażenia dolnych dróg oddechowych (w tym zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli), zakażenia wirusowe (w tym grypa, zakażenia wirusem opryszczki), drożdżyca, zakażenia bakteryjne (w tym zakażenia dróg moczowych), zakażenia górnych dróg oddechowych
	Niezbyt często	zakażenia oportunistyczne (w tym gruźlica, histoplazmoza), posocznica, ropień, zakażenia stawów, zakażenia ran, zakażenia skóry (w tym zapalenie tkanki łącznej i liszajec), grzybice powierzchniowe (w tym skóry, paznokci i stóp)
	Rzadko	martwicze zapalenie powięzi, wirusowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie uchyłka
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Niezbyt często	brodawczak skóry
	Rzadko	chłoniak, guzy narządów miękkich (w tym piersi, jajnika, jądra), rak płaskokomórkowy skóry
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	limfopenia
	Niezbyt często	neutropenia (w tym agranulocytoza), leukopenia, zmniejszenie liczby płytek krwi, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, leukocytoza
	Rzadko	niedokrwistość aplastyczna, małopłytkowość samoistna
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	toczeń rumieniowaty układowy, obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość na leki, alergia sezonowa

	Rzadko	choroba posurowicza
Zaburzenia endokrynologiczne	Rzadko	zaburzenia gruczołu tarczowego (w tym wole)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	hipokaliemia, zwiększenie stężenia lipidów, zaburzenia łaknienia (w tym anoreksja), zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi
	Rzadko	hiperkalcemia
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	zaburzenia nastroju, niepokój (w tym nerwowość i pobudzenie)
Zaburzenia układu nerwowego	Często	zawroty głowy (w tym ośrodkowe zawroty głowy), bóle głowy, neurologiczne zaburzenia czucia (w tym parestezje)
	Niezbyt często	omdlenia, migrena, drżenia mięśniowe, zaburzenia snu
	Rzadko	stwardnienie rozsiane
Zaburzenia oka	Często	zakażenie, podrażnienie lub zapalenie oka
	Niezbyt często	zaburzenia widzenia, zaburzenia czucia ocznego
	Rzadko	zapalenie całej gałki ocznej, zapalenie tęczówki, jaskra
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	szumy uszne, dolegliwości uszne (w tym ból i obrzęk)
	Rzadko	utrata słuchu
Zaburzenia serca	Niezbyt często	niemiarowość, tachykardia, kołatanie
	Rzadko	zatrzymanie akcji serca, niewydolność tętnicy wieńcowej, dławica piersiowa, wysięk osierdziowy
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca, krwihak
	Rzadko	zwężenie naczyń, zwężenie aorty, zakrzepowe zapalenie żył, tętniak aorty
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	kaszel, ból jamy nosowo-gardłowej
	Niezbyt często	astma, duszność, dysfonia, przekrwienie nosa
	Rzadko	obrzęk płuc, obrzęk gardła, wysięk opłucnowy, zapalenie opłucnej

Zaburzenia żołądka i jelit	Często	biegunka, bóle brzucha, zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej, nudności
	Niezbyt często	krwotok z odbytnicy, zapalenie żołądka, wymioty, niestrawność, wzdęcie brzucha, zaparcia
	Rzadko	zwężenie jelitowe, zapalenie jelita grubego, zapalenie jelit, zapalenie przełyku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
	Rzadko	martwica wątroby, zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	wysypka, zapalenie skóry i wyprysk, świąd, wypadanie włosów
	Niezbyt często	pokrzywka, łuszczyca, wybroczyny i zwiększenie występowania krwiałków podskórnych, plamica
	Rzadko	rumień wielopostaciowy, zapalenie tkanki podskórnej
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	bóle mięśniowo-szkieletowe
	Rzadko	rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	krwimocz, zaburzenia czynności nerek, objawy ze strony pęcherza moczowego i cewki moczowej
	Rzadko	białkomocz, bóle nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	zaburzenia cyklu miesiączkowego i nieprawidłowe krwawienia z macicy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, obrzęk, zaczerwienienie lub świąd)
	Często	gorączka, zmęczenie (w tym astenia i złe samopoczucie)
	Niezbyt często	bóle w klatce piersiowej, obrzęki, objawy grypopodobne
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi, wydłużenie czasu kaolinowo-kefalinowego, obecność autoprzeciwciał
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często	przypadkowe zranienia, zaburzenia gojenia

Odczyn w miejscu wstrzyknięcia

W dwunastu kontrolowanych badaniach klinicznych, u 16% pacjentów leczonych produktem Trudexa wystąpiły odczyny w miejscu wstrzyknięcia (rumień i (lub) świąd, krwotok, ból lub obrzęk) w porównaniu do 10% pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą. Na ogół odczyny w miejscu wstrzyknięcia nie wymagały zaprzestania stosowania leku.

Zakażenia

W dwunastu kontrolowanych badaniach klinicznych, współczynnik zakażeń wynosił 1,49 na pacjentorok u pacjentów leczonych produktem Trudexa oraz 1,42 na pacjentorok u pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą. Były to przede wszystkim zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli i zakażenia dróg moczowych. Większość pacjentów kontynuowała stosowanie produktu Trudexa po ustąpieniu zakażenia.

Częstość występowania poważnych zakażeń wynosiła 0,03 na pacjentorok u pacjentów leczonych produktem Trudexa i 0,03 na pacjentorok u pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą.

W kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych produktu Trudexa, zgłaszano ciężkie zakażenia (w tym zakażenia prowadzące do zgonu, które występowały rzadko) łącznie z doniesieniami o gruźlicy (w tym gruźlicy prosówkowej i pozapłucnej) oraz o inwazyjnych zakażeniach oportunistycznych (np. rozsiana histoplazmoza, zapalenie płuc spowodowane przez *Pneumocystis carinii*, aspergiloza i listerioza). Większość przypadków gruźlicy pojawiło się podczas pierwszych ośmiu miesięcy leczenia i może być wyrazem zaostrenia utajonego procesu chorobowego.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

W czasie kontrolowanych badań w ramach dziesięciu badań klinicznych produktu Trudexa trwających co najmniej 12 tygodni (I–IX i CHARM) u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczykowym zapaleniem stawów, zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa lub chorobą Leśniowskiego-Crohna, obserwowany współczynnik występowania (95% przedział ufności) nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak i rak skóry nie będący czerniakiem, wynosił 5,7 (3,3, 10,1) na 1000 pacjento-lat u 2887 pacjentów leczonych produktem Trudexa w porównaniu do współczynnika 4,1 (1,5, 10,9) na 1000 pacjento-lat u 1570 pacjentów z grup kontrolnych (mediana czasu trwania leczenia wynosiła 5,7 miesięcy u pacjentów leczonych produktem Trudexa oraz 5,5 miesięcy u pacjentów z grup kontrolnych). Współczynnik występowania (95% przedział ufności) raków skóry, nie będących czerniakiem, wynosił 7,6 (4,7, 12,4) na 1000 pacjento-lat u pacjentów leczonych produktem Trudexa oraz 2,0 (0,5, 8,2) na 1000 pacjento-lat u pacjentów z grup kontrolnych. Z tych raków skóry, współczynniki występowania (95% przedział ufności) raków płaskokomórkowych wynosiły 2,4 (1,0, 5,7) na 1000 pacjento-lat u pacjentów leczonych produktem Trudexa i 0 na 1000 pacjento-lat u pacjentów z grup kontrolnych. Współczynnik występowania (95% przedział ufności) chłoniaków wynosił 1,0 (0,2, 3,8) na 1000 pacjento-lat u pacjentów leczonych produktem Trudexa oraz 1,0 (0,1, 7,3) na 1000 pacjento-lat u pacjentów z grup kontrolnych.

Gdy rozpatrywano łącznie części dziesięciu badań klinicznych (I–IX i CHARM), w których uczestniczyły grupy kontrolne oraz trwające obecnie badania otwarte stanowiące ich przedłużenie, o medianie czasu trwania wynoszącej około 2 lat, obejmujące 4843 pacjentów i ponad 13000 pacjento-lat terapii, obserwowany współczynnik występowania nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak i raki skóry nie będące czerniakiem, wynosi około 13,6 na 1000 pacjento-lat. Obserwowany współczynnik występowania raków skóry nie będących czerniakiem wynosi około 9,0 na 1000 pacjento-lat, a zaobserwowany współczynnik występowania chłoniaków – około 1,2 na 1000 pacjento-lat.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu, od stycznia 2003, głównie u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, zgłaszany współczynnik występowania nowotworów złośliwych, innych niż

chłoniaki i raki skóry nie będące czerniakiem, wynosi około 1,7 na 1000 pacjento-lat. Zgłaszane współczynniki występowania raków skóry nie będących czerniakami i chłoniaków wynoszą odpowiednio około 0,2 i 0,4 na 1000 pacjento-lat (patrz punkt 4.4).

Autoprzeciwciała

Próbki surowicy pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów badano wielokrotnie na obecność autoprzeciwciał (badanie I-V). W tych badaniach klinicznych, u 11,9% pacjentów leczonych produktem Trudexa i u 8,1% pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą, którzy mieli ujemne miana przeciwciał przeciwjądrowych przed rozpoczęciem badania stwierdzono dodatnie miana w 24. tygodniu. U dwóch pacjentów z 3441 leczonych produktem Trudexa, we wszystkich badaniach stosowania w reumatoidalnym zapaleniu stawów i łuszczycowym zapaleniu stawów, pojawiły się objawy kliniczne wskazujące na wystąpienie zespołu toczniopodobnego. Stan pacjentów poprawił się po odstawieniu leczenia. U żadnego z pacjentów nie wystąpiło toczniowe zapalenie nerek lub objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Badania kliniczne w reumatoidalnym zapaleniu stawów. W kontrolowanych badaniach klinicznych reumatoidalnego zapalenia stawów (badania I-IV) zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) było podobne u pacjentów otrzymujących adalimumab lub placebo. U pacjentów z wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (czas trwania choroby mniej niż 3 lata) (badanie V), zwiększenie aktywności AlAT występowało częściej w ramieniu, w którym stosowano leczenie skojarzone (Trudexa/metotreksat) w porównaniu do ramienia, w którym stosowano metotreksat w monoterapii lub do ramienia, w którym stosowano produkt Trudexa w monoterapii.

Badania kliniczne w łuszczycowym zapaleniu stawów. Zwiększenie aktywności AlAT u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (badania VI-VII) występowało częściej niż u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, uczestniczących w badaniach klinicznych.

We wszystkich badaniach (I-VII) u pacjentów ze zwiększoną aktywnością AlAT nie obserwowano żadnych objawów i w większości przypadków zwiększenie aktywności było przejściowe i powracało do normy w czasie dalszego leczenia.

Badania kliniczne w chorobie Leśniowskiego-Crohna. W kontrolowanych badaniach klinicznych zwiększenie aktywności AlAT było podobne u pacjentów otrzymujących adalimumab lub placebo.

Dodatkowe reakcje niepożądane po wprowadzeniu produktu do obrotu lub w badaniach klinicznych fazy IV

W Tabeli 2 przedstawiono dodatkowe reakcje niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu lub w badaniach klinicznych fazy IV.

Tabela 2
Działania niepożądane po wprowadzeniu do obrotu i w badaniach klinicznych fazy IV

Układ narządowy	Reakcja niepożądana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	reaktywacja zapalenia wątroby typu B
Zaburzenia układu nerwowego	zaburzenia demielinizacyjne (np. zapalenie nerwu wzrokowego)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	choroba śródmiąższowa płuc, w tym zwłóknienie płuc
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	zapalenie naczyń skóry

Zaburzenia układu immunologicznego	reakcja anafilaktyczna
------------------------------------	------------------------

4.9 Przedawkowanie

W czasie badań klinicznych nie stwierdzono toksyczności wymagającej zmniejszenia dawki. Najwyższy oceniany poziom dawkowania to wielokrotna dawka dożylna 10 mg/kg mc.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA17

Mechanizm działania

Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki.

Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1, wartość IC_{50} wynosi $1-2 \times 10^{-10}$ M).

Działanie farmakodynamiczne

Po leczeniu produktem Trudexa u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów zaobserwowano szybkie obniżenie się poziomu wskaźników fazy ostrej zapalenia (białko C-reaktywne (CRP) i odczyn opadania krwinek (OB)) oraz stężenia cytokin (IL-6) w surowicy w porównaniu do wartości przed rozpoczęciem leczenia. Po podaniu produktu Trudexa zmniejszeniu uległy również stężenia metaloproteinaz macierzy (MMP-1 i MMP-3), które powodują przebudowę tkanek odpowiedzialną za zniszczenie chrząstki. U pacjentów leczonych produktem Trudexa zwykle obserwowano poprawę hematologicznych wskaźników przewlekłego zapalenia.

Szybkie zmniejszenie aktywności białka C-reaktywnego obserwowano również u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

Badania kliniczne

Reumatoidalne zapalenie stawów

W badaniach klinicznych produkt Trudexa oceniono u ponad 3000 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Niektórych pacjentów leczono przez okres do 60 miesięcy. Skuteczność i bezpieczeństwo produktu Trudexa w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów oceniono w pięciu randomizowanych badaniach, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem grup kontrolnych.

W badaniu I oceniono 271 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o umiarkowanym i ciężkim nasileniu. Pacjenci byli w wieku ≥ 18 lat, w przeszłości bez powodzenia leczenia przynajmniej jednym lekiem przeciwreumatycznym zmniejszającym nasilenie choroby, skuteczność metotreksatu w dawce od 12,5 do 25 mg (10 mg, gdy nie tolerowali metotreksatu) raz w tygodniu była niedostateczna i dawka metotreksatu utrzymywana była na stałym poziomie 10 do 25 mg raz w tygodniu. Dawkę 20, 40 lub 80 mg produktu Trudexa lub placebo podawano co drugi tydzień przez 24 tygodnie.

W badaniu II oceniono 544 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o umiarkowanym i ciężkim nasileniu. Pacjenci byli w wieku ≥ 18 lat i w przeszłości byli bez powodzenia leczeni przynajmniej jednym lekiem przeciwreumatycznym zmniejszającym nasilenie choroby. Podawano im produkt Trudexa w dawce 20 lub 40 mg we wstrzyknięciu podskórnym co drugi tydzień i placebo w pozostałych tygodniach lub produkt Trudexa co tydzień przez 26 tygodni. Grupie nie otrzymującej leku podawano co tydzień placebo przez ten sam okres. Nie wolno było przyjmować innych leków przeciwreumatycznych zmniejszających nasilenie choroby.

W badaniu III oceniono 619 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o umiarkowanym i ciężkim nasileniu. Pacjenci byli w wieku ≥ 18 lat, skuteczność metotreksatu w dawce od 12,5 do 25 mg (10 mg, gdy nie tolerowali metotreksatu) raz w tygodniu była niedostateczna i dawka metotreksatu utrzymywana była na stałym poziomie 12,5 do 25 mg raz w tygodniu. W badaniu uczestniczyły trzy grupy. Pierwsza otrzymywała wstrzyknięcia placebo co tydzień przez 52 tygodnie. Druga otrzymywała 20 mg produktu Trudexa co tydzień przez 52 tygodnie. Trzecia grupa otrzymywała 40 mg produktu Trudexa co drugi tydzień oraz wstrzyknięcia placebo w pozostałych tygodniach. Następnie pacjenci byli włączeni do badania prowadzonego metodą otwartej próby, w którym kontynuowano podawanie produktu Trudexa 40 mg co drugi tydzień przez okres do 60 miesięcy.

W badaniu IV u 636 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, w wieku ≥ 18 lat oceniano przede wszystkim bezpieczeństwo stosowania. Pacjenci, albo nigdy nie przyjmowali innych leków przeciwreumatycznych zmniejszających nasilenie choroby, albo mogli kontynuować stosowane wcześniej leczenie przeciwreumatyczne pod warunkiem, że nie było ono zmieniane przez co najmniej 28 dni. Były to takie leki, jak metotreksat, leflunomid, hydroksychlorochina, sulfasalazyna i (lub) sole złota. Pacjenci byli losowo przydzielani do grupy otrzymującej 40 mg produktu Trudexa lub do grupy otrzymującej placebo co drugi tydzień przez 24 tygodnie.

W badaniu V oceniono 799 dorosłych pacjentów z czynnym wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (średni czas trwania choroby mniej niż 9 miesięcy) o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, którym nie podawano wcześniej metotreksatu. Przez 104 tygodnie w badaniu oceniono skuteczność skojarzonego leczenia produktem Trudexa 40 mg co drugi tydzień i metotreksatem, produktem Trudexa 40 mg co drugi tydzień w monoterapii oraz metotreksatem w monoterapii, w zmniejszaniu nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz szybkości postępu uszkodzenia stawów w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach I, II i III oraz drugorzędowym punktem końcowym w badaniu IV był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź 20 w skali ACR (ang. American College of Rheumatology) w 24. lub 26. tygodniu badania. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania V był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź 50 w skali ACR w 52 tygodniu badania. Dodatkowym pierwszorzędowym punktem końcowym badania III i V w 52. tygodniu było opóźnienie postępu choroby (stwierdzone badaniem radiologicznym). Pierwszorzędowym punktem końcowym badania III były również zmiany w jakości życia.

Odpowiedź w skali ACR

Odsetek pacjentów leczonych produktem Trudexa, którzy uzyskali odpowiedzi 20, 50 i 70 w skali ACR był podobny w badaniach I, II i III. Wyniki uzyskane po podawaniu dawki 40 mg co drugi tydzień przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3: Odpowiedzi w skali ACR w badaniach z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo (odsetek pacjentów)

Odpowiedź	Badanie I ^{a**}	Badanie II ^{a**}	Badanie III ^{a**}
-----------	--------------------------	---------------------------	----------------------------

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

^a Badanie I w 24. tygodniu, badanie II w 26. tygodniu, badanie III w 24. i 52. tygodniu

^b 40 mg produktu Trudexa podawane co drugi tydzień

^c MTX = metotreksat

NA = nie dotyczy

**p < 0,01, Trudexa w porównaniu z placebo

W badaniach I-IV wszystkie składniki kryteriów odpowiedzi w skali ACR (liczba bolesnych i opuchniętych stawów, ocena aktywności choroby i dolegliwości bólowych przez lekarza i przez pacjenta, współczynnik niepełnosprawności (HAQ) oraz wartości CRP (mg/100 ml)) poprawiły się w tygodniu 24. lub 26. w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. W badaniu III poprawa utrzymywała się do 52. tygodnia włącznie. Ponadto, wskaźnik odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR utrzymywał się u większości pacjentów obserwowanych do 104. tygodnia uczestnictwa w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby. 114 z 207 pacjentów kontynuowało leczenie produktem Trudexa 40 mg co drugi tydzień przez 60 miesięcy. Spośród nich u 86, 72 i 41 pacjentów odpowiedź w skali ACR wynosiła odpowiednio 20/50/70 w 60. miesiącu.

W badaniu IV odpowiedź 20 w skali ACR u pacjentów leczonych produktem Trudexa ze standardową opieką była statystycznie istotnie lepsza niż u pacjentów otrzymujących placebo ze standardową opieką (p < 0,001).

W badaniach I-IV pacjenci leczeni produktem Trudexa osiągnęli statystycznie istotne odpowiedzi 20 i 50 w skali ACR w porównaniu do grupy otrzymującej placebo już w tydzień lub dwa tygodnie po rozpoczęciu leczenia.

W badaniu V z udziałem pacjentów z wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którym nie podawano wcześniej metotreksatu, leczenie skojarzone produktem Trudexa i metotreksatem doprowadziło w 52. tygodniu do szybszej i istotnie większej odpowiedzi na leczenie w skali ACR niż metotreksat stosowany w monoterapii i produkt Trudexa w monoterapii. Odpowiedzi te utrzymywały się w 104. tygodniu (patrz Tabela 4).

**Tabela 4: Odpowiedzi w skali ACR w badaniu V
(odsetek pacjentów)**

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

p^a - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia metotreksatem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego produktem Trudexa i metotreksatem.

p^b - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia produktem Trudexa w monoterapii oraz leczenia skojarzonego produktem Trudexa i metotreksatem.

p^c - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia produktem Trudexa w monoterapii oraz leczenia metotreksatem w monoterapii.

W 52. tygodniu, 42,9% pacjentów, którzy otrzymywali leczenie skojarzone produktem Trudexa i metotreksatem, osiągnęło stan remisji klinicznej (DAS28 < 2,6) w porównaniu do 20,6% pacjentów, którzy otrzymywali metotreksat w monoterapii i 23,4% pacjentów, którzy otrzymywali produkt Trudexa w monoterapii. Leczenie skojarzone produktem Trudexa i metotreksatem przewyższało pod względem klinicznym i statystycznym stosowanie metotreksatu ($p < 0,001$) i produktu Trudexa w monoterapii ($p < 0,001$), jeśli idzie o osiągnięcie małego nasilenia choroby u pacjentów z niedawno rozpoznany umiarkowanym i ciężkim reumatoidalnym zapaleniem stawów. Odpowiedź na obydwa rodzaje monoterapii była podobna ($p = 0,447$).

Odpowiedź radiologiczna

W badaniu III, w którym średni czas trwania reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów leczonych produktem Trudexa wynosił około 11 lat, strukturalne uszkodzenie stawów oceniano radiologicznie i opisywano jako zmianę w zmodyfikowanej całkowitej skali Sharp i jej składnikach, skali oceny nadżerek oraz skali oceny zwężenia szpar stawowych. Po 6 i 12 miesiącach pacjenci leczeni produktem Trudexa i metotreksatem wykazywali w badaniu radiologicznym statystycznie znamienne mniejszy postęp zmian niż pacjenci otrzymujący wyłącznie metotreksat (patrz Tabela 5). Dane uzyskane w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby wskazują, że zmniejszenie szybkości postępowania uszkodzenia strukturalnego utrzymywało się przez 60 miesięcy w tej podgrupie pacjentów. 113/207 pacjentów pierwotnie leczonych produktem Trudexa 40 mg co drugi tydzień oceniano radiologicznie po 5 latach. Spośród tych pacjentów 66 nie wykazało postępów uszkodzenia strukturalnego, co definiowano jako zmianę w całkowitej skali Sharp – TSS (ang. Total Sharp Score) wynoszącą zero lub mniej.

Tabela 5: Średnie zmiany w badaniu radiologicznym w okresie 12 miesięcy w badaniu III

	Placebo/ MTX ^a	TRUDEXA/MTX 40 mg co drugi tydzień	Placebo/MTX- TRUDEXA/MTX (95% przedział ufności ^b)	Wartość p
Całkowita skala Sharp	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Skala oceny nadżerek	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
Skala oceny - ZSS ^d	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^a MTX = metotreksat

^b 95% przedziały ufności dla różnic w zmianie punktacji między metotreksatem i produktem Trudexa

^c na podstawie analizy rang

^d ZSS – zwężenie szpar stawowych

W badaniu V, strukturalne uszkodzenie stawów oceniano radiologicznie i opisywano jako zmianę w modyfikowanej całkowitej skali Sharp (patrz Tabela 6).

Tabela 6: Średnie zmiany w badaniu radiologicznym w 52. tygodniu w badaniu V

	MTX n=257 (95% przedział ufności)	Trudexa n=274 (95% przedział ufności)	Trudexa/MTX n=268 (95% przedział ufności)	Wartość p ^a	Wartość p ^b	Wartość p ^c
Całkowita skala Sharp	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Skala	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001

oceny nadżerek						
Skala oceny ZSS	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

p^a - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann’a i Whitney’a, leczenia metotreksatem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego produktem Trudexa i metotreksatem.

p^b - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann’a i Whitney’a, leczenia produktem Trudexa w monoterapii oraz leczenia skojarzonego produktem Trudexa i metotreksatem.

p^c - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann’a i Whitney’a, leczenia produktem Trudexa w monoterapii oraz leczenia metotreksatem w monoterapii.

Po 52 i 104 tygodniach leczenia odsetek pacjentów bez postępów choroby (zmiana wartości wyjściowej zmodyfikowanej całkowitej skali Sharp $\leq 0,5$) był istotnie większy w przypadku leczenia skojarzonego produktem Trudexa i metotreksatem (odpowiednio 63,8% i 61,2%) w porównaniu do stosowania metotreksatu w monoterapii (odpowiednio 37,4% i 33,5%, $p < 0,001$) i produktu Trudexa w monoterapii (odpowiednio 50,7%, $p < 0,002$ i 44,5%, $p < 0,001$).

Jakość życia i sprawność fizyczna

Związaną ze stanem zdrowia jakością życia i sprawność fizyczną oceniano przy pomocy wskaźnika niepełnosprawności „Kwestionariusza oceny stanu zdrowia” (ang. HAQ) w czterech oryginalnych odpowiednio i prawidłowo kontrolowanych badaniach klinicznych i stanowiło to określony wcześniej główny punkt końcowy w 52. tygodniu badania III. Wszystkie dawki/schematy dawkowania produktu Trudexa w wymienionych czterech badaniach doprowadziły w 6. miesiącu do istotnej statystycznie większej poprawy wyjściowego wskaźnika niepełnosprawności HAQ w porównaniu do placebo, a w badaniu III to samo zaobserwowano w 52. tygodniu. Punktacja „Skróconego formularza oceny stanu zdrowia” (SF 36) dla wszystkich dawek/schematów dawkowania produktu Trudexa w wymienionych czterech badaniach potwierdza te wyniki. Uzyskano statystycznie istotną „Punktację zbiorczą badania fizykalnego” (PCS) oraz statystycznie istotną punktację dotyczącą dolegliwości bólowych i witalności dla dawki 40 mg co drugi tydzień. Stwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie męczliwości mierzonej w punktacji oceny czynnościowej leczenia chorób przewlekłych (FACIT) we wszystkich trzech badaniach, w których to oceniano (badania I, III i IV).

W badaniu III, prowadzonym metodą otwartej próby, związana z leczeniem poprawa stanu czynnościowego utrzymywała się do 260. tygodnia włącznie (60 miesięcy). Poprawę jakości życia mierzono do 156. tygodnia (36 miesięcy) i w okresie tym stwierdzono utrzymywanie się poprawy.

W badaniu V, poprawa wskaźnika niepełnosprawności HAQ oraz składowa badania fizykalnego punktacji SF 36 wykazały w 52. tygodniu większą poprawę ($p < 0,001$) w przypadku leczenia skojarzonego produktem Trudexa i metotreksatem niż w przypadku stosowania metotreksatu w monoterapii i produktu Trudexa w monoterapii. Poprawa ta utrzymywała się do 104. tygodnia włącznie.

Łuszczycowe zapalenie stawów

U pacjentów z czynnym łuszczycowym zapaleniem stawów o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, badano stosowanie produktu Trudexa 40 mg co drugi tydzień w dwóch badaniach klinicznych z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo - badanie VI i VII. W badaniu VI, trwającym 24 tygodnie leczeniu poddano 313 dorosłych pacjentów, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne. Około 50% tych pacjentów przyjmowało metotreksat. W badaniu VII, trwającym 12 tygodni, leczeniu poddano 100 pacjentów, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leki przeciwreumatyczne zmniejszające nasilenie choroby.

Dowody potwierdzające skuteczność produktu Trudexa u pacjentów z artropatią łuszczycową przypominającą zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa są niewystarczające ze względu na małą liczbę badanych pacjentów (patrz Tabela 7).

Tabela 7: Odpowiedź w skali ACR w badaniach łuszczykowego zapalenia stawów z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo (odsetek pacjentów)

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

*** - $p < 0,001$ dla wszystkich porównań między produktem Trudexa i placebo

* - $p < 0,05$ dla wszystkich porównań między produktem Trudexa i placebo

N/A - nie dotyczy

W badaniu VI odpowiedzi w skali ACR były podobne w przypadku równoczesnego leczenia metotreksatem i bez takiego leczenia. W 24. tygodniu, pacjenci leczeni produktem Trudexa wykazali poprawę sprawności fizycznej ocenianej przy pomocy HAQ i „Skróconego formularza oceny stanu zdrowia” (SF 36) w stosunku do stanu wyjściowego.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

W dwóch randomizowanych, trwających 24 tygodnie, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą oceniano produkt Trudexa 40 mg podawany co drugi tydzień u 393 pacjentów z czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (przed przystąpieniem do badania średnia punktowa ocena aktywności choroby [wskaźnik aktywności zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa Bath (BASDAI)] wynosiła 6,3 we wszystkich grupach), u których odpowiedź na stosowane tradycyjnie leczenie była niezadowalająca. 79 (20,1%) pacjentów leczono równocześnie łagodzącymi chorobę lekami przeciwreumatycznymi, a 37 (9,4%) pacjentów – glikokortykosteroidami. Po okresie próby ślepej nastąpiła faza otwarta, w której pacjenci otrzymywali produkt Trudexa 40 mg podskórnie co drugi tydzień przez dodatkowy okres do 28 tygodni. Uczestnicy badania ($n = 215$, 54,7%), u których nie uzyskano odpowiedzi 20 w skali ASAS w 12. lub 16. lub 20. tygodniu otrzymywali w rozpoczętej wcześniej próbie otwartej adalimumab 40 mg podskórnie co drugi tydzień, a następnie traktowano ich jako nie odpowiadających na leczenie w analizach statystycznych podwójnie ślepej próby.

W większym badaniu (VIII) z udziałem 315 pacjentów, wyniki wykazały statystycznie istotną poprawę objawów przedmiotowych i podmiotowych zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u pacjentów leczonych produktem Trudexa w porównaniu do placebo. Istotną poprawę obserwowano po raz pierwszy w drugim tygodniu i utrzymywała się ona przez 24 tygodnie (Tabela 8).

Tabela 8: Odpowiedzi skuteczności w badaniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa kontrolowanym placebo – badanie VIII
Zmniejszenie nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych

Odpowiedź	Placebo n=107	Trudexa n=208
ASAS ^a 20		
2. tydzień	16%	42%***
12. tydzień	21%	58%***
24. tydzień	19%	51%***
ASAS 50		

2. tydzień	3%	16%***
12. tydzień	10%	38%***
24. tydzień	11%	35%***
ASAS 70		
2. tydzień	0%	7%**
12. tydzień	5%	23%***
24. tydzień	8%	24%***
BASDAI ^b 50		
2. tydzień	4%	20%***
12. tydzień	16%	45%***
24. tydzień	15%	42%***

***, ** Statystycznie istotne, gdy $p < 0,001$, $< 0,01$ dla wszystkich porównań między produktem Trudexa a placebo w 2., 12. i 24. tygodniu.

^a Oceny w zeszytniającym zapaleniu stawów kręgosłupa

^b Wskaźnik aktywności zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa Bath

Pacjenci leczeni produktem Trudexa wykazywali istotnie większą poprawę w 12. tygodniu, która utrzymywała się do 24. tygodnia włącznie, mierzoną zarówno SF36, jak i kwestionariuszem jakości życia w zeszytniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ASQoL).

Podobne tendencje (nie wszystkie istotne statystycznie) obserwowano w mniejszym randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą (IX) u 82 dorosłych pacjentów z czynnym zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Trudexa oceniano u ponad 1400 pacjentów z czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna o umiarkowanie nasilonym i ciężkim przebiegu [„Wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna” (ang. CDAI) ≥ 220 i ≤ 450] w randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych metodą podwójnie ślepej próby. 478 pacjentów włączonych do badania (32%) określono jako mających ciężką postać choroby (CDAI > 300 oraz jednocześnie stosowanie kortykosteroidu i (lub) leków immunosupresyjnych), co odpowiada populacji określonej we wskazaniu (patrz punkt 4.1). Dozwolone było jednocześnie stosowanie stałych dawek aminosalicylanów, kortykosteroidów i (lub) leków immunomodulujących i 79% pacjentów kontynuowało przyjmowanie co najmniej jednego z tych leków.

Indukcję remisji klinicznej (określonej jako CDAI < 150) oceniano w dwóch badaniach: CLASSIC I i GAIN. W badaniu CLASSIC I, 299 pacjentów nie leczonych wcześniej lekiem z grupy antagonistów TNF losowo przydzielono do jednej z czterech grup otrzymujących: placebo w tygodniach 0 i 2; 160 mg produktu Trudexa w tygodniu 0 oraz 80 mg w 2. tygodniu; 80 mg w tygodniu 0 i 40 mg w 2. tygodniu oraz 40 mg w tygodniu 0 i 20 mg w 2. tygodniu. W badaniu GAIN, 325 pacjentów, którzy przestali wykazywać odpowiedź na leczenie lub nie tolerowali infliksymabu losowo przydzielono do grupy, która otrzymywała 160 mg produktu Trudexa w tygodniu 0 i 80 mg w 2. tygodniu lub placebo w tygodniach 0 i 2. Osoby, które pierwotnie nie reagowały na leczenie wykluczono z udziału w badaniach i dlatego pacjentów tych nie poddawano dalszej ocenie.

W badaniu CHARM oceniano utrzymywanie się remisji klinicznej. W badaniu CHARM, 854 pacjentów otrzymywało w otwartej próbie 80 mg w tygodniu 0 i 40 mg w 2. tygodniu. W 4. tygodniu pacjentów losowo przydzielono do grupy otrzymującej 40 mg co drugi tydzień, 40 mg co tydzień lub placebo, a całkowity czas trwania badania wynosił 56 tygodni. Pacjentów, którzy wykazali kliniczną odpowiedź na leczenie (zmniejszenie wskaźnika CDAI ≥ 70) w 4. tygodniu wyodrębniono i poddano odrębnej analizie niż pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi klinicznej w 4. tygodniu. Po upływie 8. tygodnia dozwolone było stopniowe zmniejszenie dawki kortykosteroidu.

Współczynniki remisji i odpowiedzi na leczenie w badaniach CLASSIC I i GAIN przedstawiono w Tabeli 9.

**Tabela 9: Indukcja remisji klinicznej i odpowiedzi na leczenie
(odsetek pacjentów)**

	CLASSIC I: Pacjenci nie leczeni wcześniej infliksymabem			GAIN: Pacjenci leczeni wcześniej infliksymabem	
	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. tydzień					
Remisja kliniczna	12%	24%	36%*	7%	21%*
Odpowiedź kliniczna (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Wszystkie wartości p są wynikiem porównywania parami odsetków dla produktu Trudexa w porównaniu do placebo.

* p < 0,001

** p < 0,01

Przed upływem 8 tygodni zaobserwowano podobne współczynniki remisji dla schematów indukcji z zastosowaniem dawek 160/80 mg i 80/40 mg, a zdarzenia niepożądane stwierdzano częściej w grupie otrzymującej dawki 160/80 mg.

W badaniu CHARM, w 4. tygodniu odpowiedź kliniczna wystąpiła u 58% (499/854) pacjentów, których oceniono w analizie pierwotnej. Spośród pacjentów wykazujących odpowiedź kliniczną w 4. tygodniu u 48% zastosowano wcześniej inne leczenie antagonistą TNF. Współczynniki utrzymywania się remisji i odpowiedzi na leczenie przedstawiono w Tabeli 10. Wyniki remisji klinicznej utrzymywały się na względnie stałym poziomie niezależnie od uprzednio zastosowanego leku z grupy antagonistów TNF.

**Tabela 10: Utrzymywanie się remisji klinicznej i odpowiedzi na leczenie
(odsetek pacjentów)**

	Placebo	40 mg Trudexa co drugi tydzień	40 mg Trudexa co tydzień
26. tydzień	N=170	N=172	N=157
Remisja kliniczna	17%	40%*	47%*
Odpowiedź kliniczna (CR-100)	27%	52%*	52%*
Pacjenci w remisji bez przyjmowania steroidów przez >= 90 dni ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
56. tydzień	N=170	N=172	N=157
Remisja kliniczna	12%	36%*	41%*
Odpowiedź kliniczna (CR-100)	17%	41%*	48%*
Pacjenci w remisji bez przyjmowania steroidów przez >= 90 dni ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* p < 0,001 dla produktu Trudexa w porównaniu do placebo, porównanie parami odsetków

** p < 0,02 dla produktu Trudexa w porównaniu do placebo, porównanie parami odsetków

^a Spośród pacjentów przyjmujących początkowo kortykosteroidy.

Spośród pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w 4. tygodniu, przed upływem 12. tygodnia na leczenie odpowiedziało 43% pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące produktem Trudexa w porównaniu do 30% pacjentów otrzymujących placebo. Wyniki te sugerują, że kontynuowanie leczenia podtrzymującego do 12. tygodnia łącznie może być korzystne u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie przed upływem 4. tygodnia. Kontynuacja leczenia dłużej niż 12 tygodni nie spowodowała istotnie większej odpowiedzi na leczenie (patrz punkt 4.2).

Jakość życia

W badaniach CLASSIC I i GAIN, statystycznie istotną poprawę całkowitej punktacji w swoistym dla choroby kwestionariuszu (ang. IBDQ) osiągnięto w 4. tygodniu u pacjentów losowo przydzielonych do grup otrzymujących produkt Trudexa w dawkach 80/40 mg i 160/80 mg w porównaniu do placebo. Poprawę obserwowano, w 26. i 56. tygodniu w badaniu CHARM oraz w grupach leczonych adalimumabem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo.

Immunogenność

Tworzenie przeciwciał przeciw adalimumabowi jest związane ze zwiększeniem klirensu i zmniejszeniem skuteczności adalimumabu. Nie stwierdzono wyraźnej korelacji między obecnością przeciwciał przeciw adalimumabowi i zdarzeniami niepożądanymi.

Pacjentów w badaniach I, II i III poddawano w okresie od 6. do 12. miesiąca wielokrotnym badaniom na obecność przeciwciał przeciw adalimumabowi. W tych badaniach, służących rejestracji leku, przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 58/1053 (5,5%) pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu do 2/370 (0,5%) otrzymujących placebo. U pacjentów nie otrzymujących równocześnie metotreksatu współczynnik częstości występowania wynosił 12,4% w porównaniu do 0,6%, gdy adalimumab był stosowany jako dodatek do metotreksatu.

U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 38 z 376 pacjentów (10%) leczonych adalimumabem. U pacjentów nie stosujących jednocześnie metotreksatu współczynnik częstości występowania wynosił 13,5% (24/178 pacjentów) w porównaniu do 7% (14 z 198 pacjentów) kiedy adalimumab dodano do leczenia metotreksatem.

U pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów przeciwciała stwierdzono u 17 z 204 pacjentów (8,3%) leczonych adalimumabem. U pacjentów nie stosujących jednocześnie metotreksatu, częstość występowania wynosiła 16/185 (8,6%) w porównaniu do 1/19 (5,3%) kiedy adalimumab dodano do leczenia metotreksatem.

U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 7 z 269 pacjentów (2,6%) leczonych adalimumabem.

Analizy immunogenności są swoiste dla danego produktu i dlatego nie jest możliwe porównanie ze wskaźnikami obecności przeciwciał podczas stosowania innych produktów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 40 mg wchłanianie i dystrybucja adalimumabu przebiegały wolno, a maksymalne stężenie w surowicy wystąpiło po około 5 dniach po podaniu. Średnia bezwzględna biodostępność adalimumabu po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 40 mg oceniona na podstawie trzech badań wynosiła 64%. Po podaniu dożylnym pojedynczych dawek od 0,25 do 10 mg/kg mc. stężenia były proporcjonalne do dawki. Po podaniu dawki 0,5 mg/kg mc. (~40 mg) klirens wynosił 11 do 15 ml/h, objętość dystrybucji (V_{ss}) wynosiła 5 do 6 l, a średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji, około 2 tygodnie. Stężenie adalimumabu w płynie maziowym pobranym od kilkunastu pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosiło 31 do 96% wartości stężenia w surowicy.

Po podaniu podskórnym 40 mg produktu Trudexa co drugi tydzień u pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) średnie minimalne stężenie w stanie stacjonarnym wynosiło około 5 µg/ml (gdy nie podawano równocześnie metotreksatu) oraz 8 do 9 µg/ml (gdy podawano równocześnie metotreksat). Po podawaniu podskórnym dawki 20, 40 i 80 mg co drugi tydzień i co tydzień minimalne stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym wzrastało w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki.

U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, w okresie indukcji, to znaczy po podaniu dawki nasycającej wynoszącej 80 mg produktu Trudexa w tygodniu 0, następnie 40 mg produktu Trudexa w 2. tygodniu, minimalne stężenia adalimumabu w surowicy oznaczone przed podaniem kolejnej dawki wynosiły około 5,5 µg/ml. W okresie indukcji po podaniu dawki nasycającej wynoszącej 160 mg produktu Trudexa w tygodniu 0, następnie 80 mg produktu Trudexa w 2. tygodniu, minimalne stężenia adalimumabu w surowicy oznaczone przed podaniem kolejnej dawki wynosiły około 12 µg/ml. Średnie minimalne stężenia w stanie stacjonarnym wynoszące około 7 µg/ml obserwowano u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, którzy otrzymywali dawkę podtrzymującą wynoszącą 40 mg produktu Trudexa co drugi tydzień.

Analizy farmakokinetyczne populacji uwzględniające dane od ponad 1300 pacjentów chorych na RZS ujawniły tendencję do zwiększania się pozornego klirensu wraz ze zwiększeniem masy ciała. Po uwzględnieniu różnic w masie ciała, wydaje się, że płeć i wiek mają minimalny wpływ na klirens adalimumabu. Zaobserwowano, że stężenie wolnego adalimumabu w surowicy (nie związanego z przeciwciałami przeciw adalimumabowi, AAA) było niższe u pacjentów, u których można było zmierzyć stężenie AAA. Nie badano stosowania produktu Trudexa u dzieci oraz u pacjentów z niewydolnością czynności wątroby lub nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uwzględniające wyniki badań toksyczności po podaniu dawki pojedynczej i po podaniu wielokrotnym oraz badania genotoksyczności, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczność adalimumabu na rozwój zarodka i płodu oraz w okresie okołourodzeniowym badano na małpach makakach, którym podawano dawki 0, 30 i 100 mg/kg mc. (9-17 małp w grupie). Nie stwierdzono szkodliwego działania adalimumabu na płody. Dla adalimumabu nie wykonano badań potencjalnego działania rakotwórczego i standardowej oceny toksycznego działania na płodność i w okresie pourodzeniowym ze względu na brak odpowiednich modeli dla przeciwciała o ograniczonej reaktywności krzyżowej przeciw TNF u gryzoni i powstawanie neutralizujących przeciwciał.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Kwas cytrynowy jednowodny
Sodu cytrynian
Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Disodu fosforan dwuwodny
Sodu chlorek
Polisorbat 80
Sodu wodorotlenek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres trwałości

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Przechowywać wstrzykiwacz w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym. Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Trudexa 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu do jednorazowego użytku do stosowania przez pacjenta.

Opakowania zawierają:

- 1 wstrzykiwacz i 1 gazik nasączony alkoholem, w blistrze.
- 2 wstrzykiwacze, każdy z 1 gazikiem nasączonym alkoholem, w blistrze.
- 4 wstrzykiwacze, każdy z 1 gazikiem nasączonym alkoholem, w blistrze.
- 6 wstrzykiwaczy, każdy z 1 gazikiem nasączonym alkoholem, w blistrze.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT OPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

1 września 2003

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{MM/RRRR}

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ(YCH) ORAZ WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

**A. WYTWÓRCA(Y) SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ(YCH)
ORAZ WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy substancji biologicznie czynnej

Abbott Bioresearch Center
100 Research Drive
Worcester
MA 01605
USA

i

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

• **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I
SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nie dotyczy.

• **INNE WARUNKI**

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i dodatkowych działań dotyczących monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego wyszczególnionych w planie monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii.

Należy przedstawić aktualny plan zarządzania ryzykiem zgodny z wytycznymi CHMP odnośnie systemów zarządzania ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien składać okresowe raporty dotyczące bezpieczeństwa co 6 miesięcy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Trudexa 40 mg roztwór do wstrzykiwań
Adalimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna fiolka 0,8 ml zawiera 40 mg adalimumabu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol, kwas cytrynowy jednowodny, sodu cytrynian, sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, polisorbat 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań. Dalsze informacje, patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka zawiera 40 mg adalimumabu
1 jałowa strzykawka z zamocowaną igłą
2 gaziki nasączone alkoholem

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do wstrzykiwań podskórnych.

Przed użyciem przeczytać ulotkę dla pacjenta.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności: {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Przechowywać fiolkę w pudełku tekturowym.
Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/257/001

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Trudexa 40 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZONYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

TEKST NA SPODZIE TACKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trudexa 40 mg roztwór do wstrzykiwań
Adalimumab

Przechowywać w lodówce.

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Abbott Laboratories Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności: {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Nr serii:

5. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZONYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOLCIE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Trudexa 40 mg roztwór do wstrzykiwań
Do wstrzykiwań podskórnych

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności: {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Nr serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

40 mg/0,8 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trudexa 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce
Adalimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna ampulko-strzykawka 0,8 ml zawiera 40 mg adalimumabu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol, kwas cytrynowy jednowodny, sodu cytrynian, sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, polisorbat 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań. Dalsze informacje, patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 ampulko-strzykawka zawiera 40 mg adalimumabu
1 gazik nasączony alkoholem

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do wstrzykiwań podskórnych.

Przed użyciem przeczytać ulotkę dla pacjenta.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności: {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Przechowywać strzykawkę w pudełku teksturowym.
Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/257/002

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Trudexa 40 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Trudexa 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Adalimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna ampułko-strzykawka 0,8 ml zawiera 40 mg adalimumabu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol, kwas cytrynowy jednowodny, sodu cytrynian, sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, polisorbat 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań. Dalsze informacje, patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

2 ampułko-strzykawki zawierające po 40 mg adalimumabu każda
2 gaziki nasączone alkoholem

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do wstrzykiwań podskórnych.

Przed użyciem przeczytać ulotkę dla pacjenta.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności: {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Przechowywać strzykawkę w pudełku tekturowym.
Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/257/003

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Trudexa 40 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trudexa 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Adalimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna ampułko-strzykawka 0,8 ml zawiera 40 mg adalimumabu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol, kwas cytrynowy jednowodny, sodu cytrynian, sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, polisorbat 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań. Dalsze informacje, patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

4 ampułko-strzykawki zawierające po 40 mg adalimumabu każda
4 gaziki nasączone alkoholem

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do wstrzykiwań podskórnych.

Przed użyciem przeczytać ulotkę dla pacjenta.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności: {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Przechowywać strzykawkę w pudełku tekturowym.
Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/257/004

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Trudexa 40 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Trudexa 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce
Adalimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna ampulko-strzykawka 0,8 ml zawiera 40 mg adalimumabu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol, kwas cytrynowy jednowodny, sodu cytrynian, sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, polisorbat 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań. Dalsze informacje, patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

6 ampulko-strzykawek zawierających po 40 mg adalimumabu każda
6 gazików nasączonych alkoholem

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do wstrzykiwań podskórnych.

Przed użyciem przeczytać ulotkę dla pacjenta.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności: {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Przechowywać strzykawkę w pudełku tekturowym.
Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/257/005

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Trudexa 40 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZONYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

TEKST NA SPODZIE TACKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trudexa 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Adalimumab

Przechowywać w lodówce.

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Abbott Laboratories Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności: {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Nr serii:

5. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZONYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA STRZYKAWCE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Trudexa 40 mg roztwór do wstrzykiwań
Do wstrzykiwań podskórnych

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności: {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Nr serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

40 mg/0,8 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Trudexa 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce z igłą w osłonie zabezpieczającej
Adalimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna ampulko-strzykawka 0,8 ml z igłą w osłonie zabezpieczającej zawiera 40 mg adalimumabu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol, kwas cytrynowy jednowodny, sodu cytrynian, sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, polisorbit 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań. Dalsze informacje, patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 ampulko-strzykawka zawiera 40 mg adalimumabu
1 gazik nasączony alkoholem

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do wstrzykiwań podskórnych.

Przed użyciem przeczytać ulotkę dla pacjenta.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności: {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Przechowywać strzykawkę w pudełku teksturowym.
Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/257/006

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Trudexa 40 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZONYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

TEKST NA SPODZIE TACKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trudexa 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce z igłą w osłonie zabezpieczającej
Adalimumab

Przechowywać w lodówce.

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Abbott Laboratories Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności: {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Nr serii:

5. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZONYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA STRZYKAWCE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Trudexa 40 mg roztwór do wstrzykiwań
Do wstrzykiwań podskórnych

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności: {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Nr serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

40 mg/0,8 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Trudexa 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Adalimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jeden wstrzykiwacz 0,8 ml zawiera 40 mg adalimumabu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol, kwas cytrynowy jednowodny, sodu cytrynian, sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, polisorbat 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań. Dalsze informacje, patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 wstrzykiwacz zawiera 40 mg adalimumabu
1 gazik nasączony alkoholem

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do wstrzykiwań podskórnych.

Przed użyciem przeczytać ulotkę dla pacjenta.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności: {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Przechowywać wstrzykiwacz w pudełku tekturowym.
Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/257/007

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Trudexa 40 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Trudexa 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Adalimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jeden wstrzykiwacz 0,8 ml zawiera 40 mg adalimumabu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol, kwas cytrynowy jednowodny, sodu cytrynian, sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, polisorbat 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań. Dalsze informacje, patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

2 wstrzykiwacze zawierające po 40 mg adalimumabu każdy
2 gaziki nasączone alkoholem

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do wstrzykiwań podskórnych.

Przed użyciem przeczytać ulotkę dla pacjenta.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności: {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Przechowywać wstrzykiwacz w pudełku tekturowym.
Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/257/008

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Trudexa 40 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Trudexa 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Adalimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jeden wstrzykiwacz 0,8 ml zawiera 40 mg adalimumabu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol, kwas cytrynowy jednowodny, sodu cytrynian, sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, polisorbat 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań. Dalsze informacje, patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

4 wstrzykiwacze zawierające po 40 mg adalimumabu każdy
4 gaziki nasączone alkoholem

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do wstrzykiwań podskórnych.

Przed użyciem przeczytać ulotkę dla pacjenta.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności: {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Przechowywać wstrzykiwacz w pudełku teksturowym.
Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/257/009

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Trudexa 40 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trudexa 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Adalimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jeden wstrzykiwacz 0,8 ml zawiera 40 mg adalimumabu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol, kwas cytrynowy jednowodny, sodu cytrynian, sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, polisorbat 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań. Dalsze informacje, patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

6 wstrzykiwaczy zawierających po 40 mg adalimumabu każdy
6 gazików nasączonych alkoholem

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do wstrzykiwań podskórnych.

Przed użyciem przeczytać ulotkę dla pacjenta.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności: {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Przechowywać wstrzykiwacz w pudełku teksturowym.
Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/257/010

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Trudexa 40 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZONYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

TEKST NA SPODZIE TACKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trudexa 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Adalimumab

Przechowywać w lodówce.

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Abbott Laboratories Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności: {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Nr serii:

5. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZONYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA WSTRZYKIWACZ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Trudexa 40 mg roztwór do wstrzykiwań
Do wstrzykiwań podskórnych

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności: {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Nr serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

40 mg/0,8 ml

6. INNE

**TEKST NALEPEK PRZYPOMINAJĄCYCH O DACIE PRZYJĘCIA NASTĘPNEJ DAWKI
(dołączony do opakowania)**

Trudexa

Wkleić nalepki do kalendarza, aby pamiętać o dacie przyjęcia następnej dawki leku.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

TEKST KARTY INFORMACYJNEJ DLA PACJENTA (nie dołączony do opakowania i nie będący częścią ulotki dla pacjenta)

<u>Karta informacyjna dla pacjenta leczonego produktem Trudexa</u> Karta ta zawiera ważne informacje o bezpieczeństwie stosowania leku, o których należy pamiętać przed rozpoczęciem stosowania leku Trudexa i w czasie leczenia. - Kartę tę należy pokazać każdemu lekarzowi biorącemu udział w leczeniu pacjenta. Zakażenia Trudexa zwiększa zagrożenie wystąpienia zakażeń. Zakażenia mogą rozwijać się szybciej i mieć cięższy przebieg. Dotyczy to także gruźlicy. <i>Przed rozpoczęciem stosowania leku Trudexa:</i> - Nie wolno stosować leku Trudexa w przypadku ciężkiego zakażenia. - Pacjent musi zostać poddany badaniom wykluczającym gruźlicę. Należy bezwzględnie poinformować lekarza o przebytej w przeszłości gruźlicy lub bliskim kontakcie z osobami chorymi na gruźlicę. Poniżej należy wpisać daty ostatnich badań profilaktycznych w celu wykluczenia gruźlicy. Próba tuberkulinowa: _____ Rtg klatki piersiowej: _____ <i>W czasie stosowania leku Trudexa:</i> - W przypadku wystąpienia objawów wskazujących na zakażenie takich, jak gorączka, uporczywy kaszel, utrata masy ciała lub apatia należy natychmiast zgłosić się do lekarza.	Niewydolność serca <i>Przed rozpoczęciem stosowania leku Trudexa:</i> - Leku Trudexa nie wolno stosować w przypadku umiarkowanej lub ciężkiej niewydolności serca. <i>W czasie stosowania leku Trudexa:</i> - W przypadku wystąpienia objawów niewydolności serca (duszność lub obrzęki stóp) należy natychmiast zgłosić się do lekarza. Daty przyjmowania leku Trudexa: Pierwsze wstrzyknięcie: _____ Następne wstrzyknięcia: _____ _____ _____ _____ _____ - Więcej informacji znaleźć można w ulotce dla pacjenta. - Podczas wizyty u lekarza należy mieć przy sobie spis wszystkich innych przyjmowanych leków. Imię i nazwisko pacjenta: _____ Imię i nazwisko lekarza: _____ Numer telefonu lekarza: _____ - Kartę należy przechowywać przez 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku Trudexa, ponieważ działania niepożądane mogą wystąpić długo po zakończeniu leczenia.
--	---

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Trudexa 40 mg roztwór do wstrzykiwań w fiolce
Adalimumab

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz przekaze pacjentowi „Kartę informacyjną dla pacjenta” zawierającą ważne informacje o bezpieczeństwie stosowania leku, o których należy pamiętać przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia. Kartę informacyjną dla pacjenta należy zachować wraz z ulotką dla pacjenta.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet gdy objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Trudexa i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Trudexa
3. Jak stosować lek Trudexa
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Trudexa
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK TRUDEXA I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Trudexa przeznaczona jest do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów i zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Jest lekiem, który zmniejsza nasilenie procesu zapalnego w tych chorobach. Substancją czynną – adalimumab – jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym otrzymywanym z hodowli komórkowej. Przeciwciała monoklonalne są białkami, które rozpoznają inne swoiste białka i wiążą się z nimi. Adalimumab wiąże się ze swoistym białkiem (czynnik martwicy nowotworów – TNF α), które występuje w zwiększonym stężeniu w chorobach zapalnych takich jak, reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów i zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów. W przypadku czynnego, umiarkowanego nasilonego lub ciężkiego reumatoidalnego zapalenia stawów, pacjentom można najpierw podawać inne leki zmniejszające nasilenie objawów choroby takie, jak metotreksat. W razie braku zadowalającej poprawy w odpowiedzi na te leki, pacjenci otrzymują lek Trudexa w celu leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów. Wykazano również, że lek Trudexa spowalnia szybkość rozwoju uszkodzeń stawów spowodowanych przez chorobę i powoduje poprawę stanu czynnościowego.

Lek Trudexa można również stosować w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego zapalenia stawów bez uprzedniego leczenia metotreksatem.

Wykazano, że lek Trudexa spowalnia szybkość rozwoju uszkodzeń chrząstki i kości stawów spowodowanych przez chorobę i powoduje poprawę stanu czynnościowego.

Zazwyczaj lek Trudexa stosuje się z metotreksatem. Jeśli lekarz stwierdzi, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, możliwe jest podawanie samego leku Trudexa.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Łuszczycowe zapalenie stawów jest zapaleniem stawów związanym z łuszczycą.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa jest chorobą zapalną kręgosłupa. Chorzy na zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa otrzymują najpierw inne leki. Jeśli nie reagują wystarczająco dobrze na te leki, otrzymują lek Trudexa w celu zmniejszenia nasilenia objawów choroby zdiagnozowanych przez lekarza i odczuwanych przez pacjenta.

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest chorobą zapalną przewodu pokarmowego. Pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna otrzymują najpierw inne leki. Jeśli w odpowiedzi na te leki nie wystąpi poprawa, otrzymują lek Trudexa w celu zmniejszenia nasilenia objawów choroby zdiagnozowanych przez lekarza i odczuwanych przez pacjenta.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU TRUDEXA

Kiedy nie stosować leku Trudexa

- Jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na adalimumab lub którykolwiek z pozostałych składników leku Trudexa.
- Jeśli u pacjenta występuje ciężkie zakażenie, w tym czynna gruźlica (patrz „Zachować szczególną ostrożność stosując lek Trudexa”). Należy bezwzględnie poinformować lekarza, gdy u pacjenta występują objawy zakażenia, np. gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia, kłopoty z zębami.
- Jeśli u pacjenta występuje umiarkowana lub ciężka niewydolność serca. Należy bezwzględnie poinformować lekarza o poważnej chorobie serca w przeszłości lub obecnie (patrz „Zachować szczególną ostrożność stosując lek Trudexa”).

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Trudexa

- Jeśli u pacjenta wystąpią reakcje alergiczne takie, jak uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, zawroty głowy, obrzęk lub wysypka należy przerwać wstrzykiwanie leku Trudexa i natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- Osłonka igły strzykawki zawiera kauczuk naturalny (lateks). Może to powodować ciężkie reakcje alergiczne u pacjentów wrażliwych na lateks. Pacjentów z rozpoznaną nadwrażliwością na lateks należy poinformować, aby nie dotykali wewnętrznej części osłonki.
- Jeśli u pacjenta występuje zakażenie, w tym długotrwałe lub miejscowe zakażenie (np. owrzodzenie podudzia), przed rozpoczęciem stosowania leku Trudexa należy poradzić się lekarza. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- Podczas stosowania leku Trudexa może się zwiększyć podatność na infekcje w tym poważne zakażenia, gruźlicę, zakażenia oportunistyczne i posocznice, co może w rzadkich przypadkach zagrażać życiu. W przypadku wystąpienia u pacjenta takich objawów, jak gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia lub kłopoty z zębami należy bezwzględnie poinformować lekarza.
- U pacjentów otrzymujących lek Trudexa informowano o przypadkach gruźlicy. Dlatego przed rozpoczęciem podawania leku Trudexa lekarz sprawdzi, czy u pacjenta nie występują zdiagnozowane przez lekarza i odczuwane przez pacjenta objawy gruźlicy. Badanie będzie

obejmowało szczegółowy wywiad lekarski, zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej i próbę tuberkulinową. Informację o wykonaniu tych badań należy wpisać do karty informacyjnej dla pacjenta. Konieczne jest poinformowanie lekarza o przebytej gruźlicy lub bliskich kontaktach z chorymi na gruźlicę w przeszłości. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu wystąpią objawy gruźlicy (uporczywy kaszel, utrata masy ciała, apatia, niewielka gorączka) lub innej choroby zakaźnej.

- Należy poinformować lekarza, jeśli w przeszłości u pacjenta występowały nawracające zakażenia lub inne schorzenia zwiększające zagrożenie wystąpieniem zakażeń.
- Należy poinformować lekarza prowadzącego, jeśli pacjent jest nosicielem wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), jeśli choruje na zapalenie wątroby typu B lub jeśli sądzi, że należy do grupy zwiększonego ryzyka zakażenia HBV. Lek Trudexa może powodować reaktywację HBV u osób będących nosicielami tego wirusa. W niektórych rzadkich przypadkach, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących inne leki obniżające odporność układu immunologicznego, reaktywacja HBV może zagrażać życiu.
- W przypadku planowanego zabiegu chirurgicznego lub stomatologicznego należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leku Trudexa.
- Jeśli pacjent choruje na stwardnienie rozsiane, lekarz zdecyduje, czy można zastosować lek Trudexa.
- W czasie przyjmowania leku Trudexa nie wolno stosować niektórych szczepionek. Przed zastosowaniem każdej szczepionki należy poradzić się lekarza.
- Jeśli u pacjenta otrzymującego lek Trudexa występuje łagodna niewydolność serca, konieczna jest dokładna stała kontrola kardiologiczna. Należy bezwzględnie poinformować lekarza o poważnej chorobie serca w przeszłości lub obecnie. W przypadku wystąpienia nowych objawów niewydolności serca lub nasilenia istniejących objawów (np. duszność lub obrzęki stóp) należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- U niektórych pacjentów dojść może do zmniejszenia wytwarzania komórek krwi pomocnych w zwalczaniu zakażeń lub tamowaniu krwawienia. Jeśli u pacjenta wystąpi nieustępująca gorączka, siniaki, skłonność do krwawień lub błądź należy natychmiast zgłosić się do lekarza. Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia.
- U pacjentów przyjmujących lek Trudexa lub inne leki z grupy antagonistów TNF w bardzo rzadkich przypadkach występowały pewne rodzaje nowotworów. Ryzyko wystąpienia nowotworu układu limfatycznego zwanego chłoniakiem może być większe od przeciętnego u osób z cięższą postacią reumatoidalnego zapalenia stawów chorujących od dłuższego czasu. Ryzyko może być większe u pacjentów stosujących lek Trudexa. Ponadto, u pacjentów przyjmujących lek Trudexa obserwowano bardzo rzadkie przypadki raka skóry nie będącego czerniakiem.
- O nowotworach, innych niż chłoniak, informowano u pacjentów ze szczególnym rodzajem choroby płuc zwanej przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) leczonych innym lekiem blokującym TNF. Jeśli pacjent choruje na POChP lub jest nałogowym palaczem, powinien omówić z lekarzem, czy stosowanie leku blokującego TNF jest dla niego odpowiednie.

Stosowanie leku Trudexa z innymi lekami

Lek Trudexa można przyjmować łącznie z metotreksatem lub niektórymi innymi lekami przeciwreumatycznymi zmniejszającymi nasilenie objawów (sulfasalazyna, hydroksychlorochina, leflunomid lub preparaty złota do wstrzykiwań), steroidami lub lekami przeciwbólowymi, łącznie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, nawet tych, które wydawane są bez recepty.

Nie należy stosować równocześnie leku Trudexa i leków zawierających substancję anakinra. W razie wątpliwości należy zapytać lekarza.

Stosowanie leku Trudexa z jedzeniem i piciem

Jedzenie i picie nie powinno wpływać na działanie leku Trudexa ponieważ lek ten podawany jest podskórnie.

Ciąża i karmienie piersią

Działanie leku Trudexa u kobiet w ciąży nie jest znane i dlatego nie zaleca się jego stosowania w okresie ciąży. Pacjentki powinny unikać zajścia w ciążę i stosować odpowiednie metody zapobiegania ciąży w czasie stosowania leku Trudexa i przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Nie wiadomo czy adalimumab przenika do mleka matki.

Kobiety karmiące piersią powinny przerwać karmienie w czasie stosowania leku Trudexa i nie karmić przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Lek Trudexa nie powinien oddziaływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Trudexa

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. JAK STOSOWAĆ LEK TRUDEXA

Lek Trudexa należy zawsze stosować dokładnie zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Lek Trudexa wstrzykuje się podskórnie. Zazwyczaj stosowana dawka u dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów i zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce. Zwykle stosowany schemat dawkowania w chorobie Leśniowskiego-Crohna to 80 mg w tygodniu 0, a następnie 40 mg co drugi tydzień począwszy od 2. tygodnia. W przypadkach, gdy konieczne jest uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać dawkę 160 mg w tygodniu 0 (4 wstrzyknięcia w ciągu jednej doby lub 2 wstrzyknięcia na dobę przez dwa kolejne dni), 80 mg (2 wstrzyknięcia) w 2. tygodniu, a następnie 40 mg (1 wstrzyknięcie) co drugi tydzień. W zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie, lekarz może zwiększyć dawkę do 40 mg co tydzień. Wstrzyknięcia leku Trudexa należy stosować tak długo jak zaleci to lekarz.

W reumatoidalnym zapaleniu stawów podczas stosowania leku Trudexa nadal podaje się metotreksat. Jeśli lekarz stwierdzi, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, możliwe jest podawanie samego leku Trudexa.

Jeśli podczas stosowania leku Trudexa w reumatoidalnym zapaleniu stawów nie podaje się metotreksatu, lekarz może zalecić podawanie 40 mg adalimumabu raz w tygodniu.

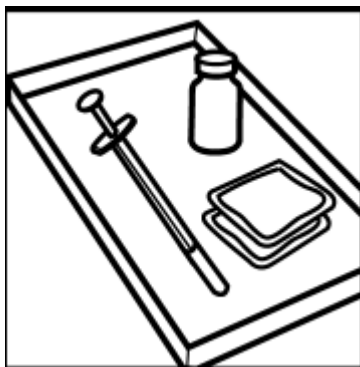
Instrukcje przygotowania i wykonania wstrzyknięcia leku Trudexa

Poniższe instrukcje objaśniają jak wstrzykiwać lek Trudexa. Prosimy o dokładne przeczytanie instrukcji i wykonywanie zawartych w nich zaleceń w podanej kolejności. Lekarz lub pielęgniarka nauczą pacjenta jak samemu wykonać wstrzyknięcie. Nie należy podejmować próby wykonania wstrzyknięcia zanim nie zrozumiemy jak je przygotować i wykonać. Po odpowiednim przeszkoleniu wstrzyknięcie może wykonać sam pacjent lub inna osoba, na przykład członek rodziny lub ktoś znajomy.

Leku nie wolno mieszać w tej samej strzykawce lub fiolce z żadnymi innymi lekami.

1) Przygotowanie

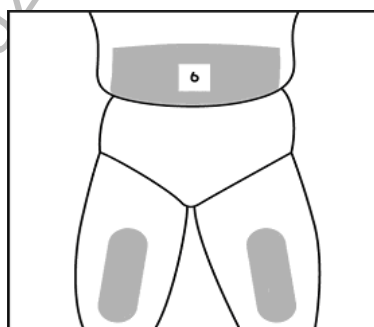
- Umyć dokładnie ręce
- Ułożyć na czystej powierzchni
 - jedną fiolkę zawierającą lek Trudexa do wstrzykiwań
 - jedną strzykawkę z osadzoną na stałe igłą
 - dwa gaziki nasączone alkoholem



- Sprawdzić termin ważności podany na fiolce. Nie stosować leku po upływie terminu ważności.

2) Wybór i przygotowanie miejsca wstrzyknięcia

- Wybrać miejsce na udzie lub brzuchu



- Każde nowe miejsce wstrzyknięcia powinno się znajdować w odległości co najmniej 3 cm od miejsca ostatniego wstrzyknięcia.
 - Nie wstrzykiwać w miejscu, gdzie skóra jest zaczerwieniona, zasiniona lub twarda. Może to być oznaką zakażenia.
 - Przetrzeć miejsce wstrzyknięcia kolistym ruchem przy pomocy dołączonego gazika nasączonego alkoholem.
 - Nie dotykać tego miejsca przed wstrzyknięciem.

3) Wstrzykiwanie leku Trudexa

Przygotowanie dawki leku Trudexa do wstrzyknięcia

- NIE wstrząsać fiolki.
- Zdjąć plastikowy kapsel z fiolki z lekiem Trudexa. NIE zdejmować szarego korka ani aluminiowego pierścienia wokół górnej części fiolki.
- Nowym gazikiem nasączonym alkoholem przetrzeć szary korek zamykający fiolkę. Po oczyszczeniu nie dotykać korka.
- Zdjąć nasadkę z igły, uważając, aby samemu nie dotknąć igły lub nie dotknąć nią innej powierzchni.
- Sprawdzić, czy cały tłok wepchnięty jest do strzykawki. Ustawić fiolkę pionowo, na płaskiej powierzchni, np. na stole i wbić igłę prostopadłe w środkowy pierścień szarego korka. Jeśli igła jest prawidłowo ustawiona, wyczuwa się lekki opór, a następnie słychać cichy trzask, gdy igła przebija środek korka. Koniec igły powinien być widoczny w okienku korka. Gdy igła nie jest prawidłowo wbita w środek korka, wyczuwa się ciągły opór podczas przechodzenia igły przez korek i nie słychać charakterystycznego trzasku. Igła może wtedy zostać wbita w korek pod kątem i ulec wygięciu, złamać się lub uniemożliwić prawidłowe pobranie zawartości fiolki. Jeśli to nastąpi, nie używać strzykawki ani fiolki.
- Odwrócić fiolkę z wbłą igłą dnem do góry, trzymając ją na poziomie oczu. Sprawdzić czy igła znajduje się poniżej powierzchni roztworu. Powoli odciągnąć tłok, aby nabrać roztwór do strzykawki.
- Gdy igła ciągle pozostaje w fiolce, sprawdzić, czy w strzykawce nie ma pęcherzyków powietrza. Delikatnie postukać w strzykawkę, aby pęcherzyki powietrza uniosły się do górnej części strzykawki w pobliżu igły. Delikatnie nacisnąć na tłok, aby usunąć pęcherzyki powietrza ze strzykawki do fiolki. Jeśli w czasie tej czynności, nieco roztworu zostanie przypadkowo z powrotem wprowadzone do fiolki, należy powoli odciągnąć tłok, aby ponownie nabrać całą zawartość fiolki do strzykawki.
- Wyciągnąć igłę z fiolki. Teraz także **NIE WOLNO** dotykać samemu igły lub dotknąć nią innej powierzchni.

Wstrzykiwanie leku Trudexa

- Jedną ręką delikatnie uchwycić oczyszczoną powierzchnię skóry i mocno przytrzymać.
- Drugą ręką chwycić strzykawkę, trzymając ją pod kątem 45° do powierzchni ciała, stroną z wyrytym rowkiem do góry.



- Jednym szybkim, krótkim ruchem wbić całą igłę w skórę.
- Zwolnić ucisk fałdu skóry.
- Nacisnąć tłok strzykawki, aby wstrzyknąć roztwór – opróżnienie strzykawki trwa od 2 do 5 sekund.
- Kiedy strzykawka jest pusta, wyjąć igłę ze skóry, trzymając ją pod tym samym kątem jak podczas wprowadzania.
- Przy pomocy kciuka lub gazika uciskać miejsce wstrzyknięcia przez 10 sekund. Może wystąpić niewielkie krwawienie. Nie trzeć miejsca wstrzyknięcia. Można użyć przylepca z opatrunkiem.

4) Wyrzucanie strzykawki

- Strzykawki do podawania leku Trudexa **NIE WOLNO** powtórnie używać. **NIE WOLNO** powtórnie nakładać nasadki na igłę.
- Po wstrzyknięciu leku Trudexa natychmiast wyrzucić strzykawkę do specjalnego pojemnika zgodnie z instrukcjami lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.
- Trzymać ten pojemnik w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Trudexa

W razie przypadkowego wstrzyknięcia leku Trudexa częściej niż to zalecił lekarz, należy zgłosić się do lekarza i poinformować o przyjęciu dodatkowej dawki. Zawsze należy ze sobą zabrać opakowanie zewnętrzne leku, nawet jeśli jest ono puste.

Pominięcie zastosowania leku Trudexa

Jeśli pacjent zapomni wykonać wstrzyknięcie, powinien wstrzyknąć następną dawkę leku Trudexa, gdy tylko sobie o tym przypomni. Kolejną dawkę należy wstrzyknąć w ustalonym pierwotnie dniu.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Trudexa może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Większość działań niepożądanych ma łagodny lub umiarkowany charakter. Niektóre jednak mogą być poważne i wymagać leczenia. Działania niepożądane mogą występować co najmniej przez 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku.

W razie pojawienia się któregośkolwiek z poniższych objawów należy natychmiast powiadomić lekarza:

- ciężka wysypka, pokrzywka lub inne objawy reakcji alergicznej;
- obrzęk twarzy, dłoni, stóp;
- trudności w oddychaniu, trudności w połykaniu;
- duszność podczas wysiłku lub po położeniu się lub obrzęk stóp;
- objawy i oznaki wskazujące na zaburzenia krwi takie, jak utrzymująca się gorączka, wylewy podskórne, krwawienie, błądź.

W razie stwierdzenia któregośkolwiek z poniższych objawów należy tak szybko jak to możliwe powiadomić lekarza:

- objawy zakażenia takie, jak gorączka, złe samopoczucie, zranienia, kłopoty z zębami, uczucie pieczenia podczas oddawania moczu;
- uczucie osłabienia lub zmęczenia;
- kaszel;
- wrażenie mrowienia;
- wrażenie drętwienia;
- podwójne widzenie;
- osłabienie siły mięśni w kończynach.

Opisane powyżej objawy mogą być oznakami wymienionych poniżej działań niepożądanych, które obserwowano podczas stosowania leku Trudexa.

Bardzo często ($\geq 1/10$ pacjentów):

- odczyny w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, obrzęk, zaczerwienienie lub świąd).

Często ($\geq 1/100$ i $< 1/10$ pacjentów):

- zakażenia dolnych dróg oddechowych (takie jak zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc);
- zakażenia górnych dróg oddechowych (w tym przeziębienie, katar, zapalenie zatok);

- zakażenie dróg moczowych, opryszczka wargowa, półpasiec;
- zawroty głowy, w tym ośrodkowe zawroty głowy, ból głowy;
- zapalenie oka;
- kaszel, ból gardła;
- nudności, biegunka, bóle brzucha, owrzodzenie jamy ustnej;
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych;
- wysypka, świąd, wypadanie włosów;
- uczucie zmęczenia;
- gorączka.

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$ pacjentów):

- ciężkie zakażenia (takie jak posocznica [zakażenie krwi]), zakażenia stawów, grzybice;
- brodawki skórne;
- niedokrwistość, zmniejszenie liczby białych krwinek;
- reakcje alergiczne;
- zwiększenie stężenia lipidów, zaburzenia łaknienia;
- niepokój, depresja, senność i trudności z zasypianiem;
- zaburzenia neurologiczne (takie jak stwardnienie rozsiane i zapalenie nerwu wzrokowego), zaburzenia smaku;
- zaburzenia widzenia;
- dolegliwości uszne;
- wrażenie szybkiego bicia serca, podwyższone ciśnienie tętnicze;
- astma, duszność;
- objawy ze strony układu pokarmowego (takie jak wymioty, niestrawność, zaparcia), krwawienie z odbyticy;
- zmiany skórne (takie jak łuszczyca, wyprysk lub zakażenia), swędząca wysypka, wolne gojenie się ran;
- osłabienie mięśni;
- zaburzenia ze strony układu moczowego (takie jak krew w moczu, zwiększenie częstości oddawania moczu);
- zwiększone krwawienie miesiączkowe;
- objawy grypopodobne, bóle w klatce piersiowej, obrzęki stóp.

Rzadko ($< 1/1\ 000$):

- jaskra;
- rak skóry;
- zaburzenia czynności tarczycy;
- białko w moczu.

Inne działania niepożądane, które obserwowano u pacjentów stosujących lek Trudexa: gruźlica i inne zakażenia oportunistyczne (zakażenia, które występują, gdy odporność na choroby ulega zmniejszeniu); choroby płuc.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK TRUDEXA

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Trudexa w fiolce po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie/blistrze/pudełku tekturowym. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Przechowywać fiolkę w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym. Nie zamrażać.

6. INNE INFORMACJE

Lek Trudexa 40 mg roztwór do wstrzykiwań w fiolce jest dostarczany w postaci jałowego roztworu 40 mg adalimumabu rozpuszczonego w 0,8 ml roztworu.

Co zawiera lek Trudexa

Substancją czynną leku jest adalimumab.

Inne składniki leku to mannitol, kwas cytrynowy jednowodny, sodu cytrynian, sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, polisorbat 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Trudexa w fiolce i co zawiera opakowanie

Szklana fiolka z lekiem Trudexa zawiera roztwór adalimumabu. Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę, pustą jałową strzykawkę oraz 2 gaziki nasączone alkoholem.

Lek Trudexa jest także dostępny w ampułko-strzykawce lub we wstrzykiwaczu.

Podmiot odpowiedzialny

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Wielka Brytania

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

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

Malta

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,
Tel: + 353 (0) 1 469-1500

Ísland

Vistor hf.
Hörgatún 2

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

Slovenská republika

Abbott Laboratories Slovakia s.r.o.
Trnavská cesta 70

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

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

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Trudexa 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce
Adalimumab

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz przekaze pacjentowi „Kartę informacyjną dla pacjenta” zawierającą ważne informacje o bezpieczeństwie stosowania leku, o których należy pamiętać przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia. Kartę informacyjną dla pacjenta należy zachować wraz z ulotką dla pacjenta.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet gdy objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Trudexa i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Trudexa
3. Jak stosować lek Trudexa
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Trudexa
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK TRUDEXA I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Trudexa przeznaczona jest do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów i zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Jest lekiem, który zmniejsza nasilenie procesu zapalnego w tych chorobach. Substancją czynną – adalimumab – jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym otrzymywanym z hodowli komórkowej. Przeciwciała monoklonalne są białkami, które rozpoznają inne swoiste białka i wiążą się z nimi. Adalimumab wiąże się ze swoistym białkiem (czynnikiem martwicy nowotworów – TNF_{α}), które występuje w zwiększonym stężeniu w chorobach zapalnych takich jak, reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów i zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów. W przypadku czynnego, umiarkowanego nasilonego lub ciężkiego reumatoidalnego zapalenia stawów, pacjentom można najpierw podawać inne leki zmniejszające nasilenie objawów choroby takie, jak metotreksat. W razie braku zadowalającej poprawy w odpowiedzi na te leki, pacjenci otrzymują lek Trudexa w celu leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów. Wykazano również, że lek Trudexa spowalnia szybkość rozwoju uszkodzeń stawów spowodowanych przez chorobę i powoduje poprawę stanu czynnościowego.

Lek Trudexa można również stosować w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego zapalenia stawów bez uprzedniego leczenia metotreksatem.

Wykazano, że lek Trudexa spowalnia szybkość rozwoju uszkodzeń chrząstki i kości stawów spowodowanych przez chorobę i powoduje poprawę stanu czynnościowego.

Zazwyczaj lek Trudexa stosuje się z metotreksatem. Jeśli lekarz stwierdzi, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, możliwe jest podawanie samego leku Trudexa.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Łuszczycowe zapalenie stawów jest zapaleniem stawów związanym z łuszczycą.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa jest chorobą zapalną kręgosłupa. Chorzy na zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa otrzymują najpierw inne leki. Jeśli nie reagują wystarczająco dobrze na te leki, otrzymują lek Trudexa w celu zmniejszenia nasilenia objawów choroby zdiagnozowanych przez lekarza i odczuwanych przez pacjenta.

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest chorobą zapalną przewodu pokarmowego. Pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna otrzymują najpierw inne leki. Jeśli w odpowiedzi na te leki nie wystąpi poprawa, otrzymują lek Trudexa w celu zmniejszenia nasilenia objawów choroby zdiagnozowanych przez lekarza i odczuwanych przez pacjenta.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU TRUDEXA

Kiedy nie stosować leku Trudexa

- Jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na adalimumab lub którykolwiek z pozostałych składników leku Trudexa.
- Jeśli u pacjenta występuje ciężkie zakażenie, w tym czynna gruźlica (patrz „Zachować szczególną ostrożność stosując lek Trudexa”). Należy bezwzględnie poinformować lekarza, gdy u pacjenta występują objawy zakażenia, np. gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia, kłopoty z zębami.
- Jeśli u pacjenta występuje umiarkowana lub ciężka niewydolność serca. Należy bezwzględnie poinformować lekarza o poważnej chorobie serca w przeszłości lub obecnie (patrz „Zachować szczególną ostrożność stosując lek Trudexa”).

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Trudexa

- Jeśli u pacjenta wystąpią reakcje alergiczne takie, jak uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, zawroty głowy, obrzęk lub wysypka należy przerwać wstrzykiwanie leku Trudexa i natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- Osłonka igły strzykawki zawiera lateks naturalny (lateks). Może to powodować ciężkie reakcje alergiczne u pacjentów wrażliwych na lateks. Pacjentów z rozpoznaną nadwrażliwością na lateks należy poinformować, aby nie dotykali wewnętrznej części osłonki.
- Jeśli u pacjenta występuje zakażenie, w tym długotrwałe lub miejscowe zakażenie (np. owrzodzenie podudzia), przed rozpoczęciem stosowania leku Trudexa należy poradzić się lekarza. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- Podczas stosowania leku Trudexa może się zwiększyć podatność na infekcje w tym poważne zakażenia, gruźlicę, zakażenia oportunistyczne i posocznice, co może w rzadkich przypadkach zagrażać życiu. W przypadku wystąpienia u pacjenta takich objawów, jak gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia lub kłopoty z zębami należy bezwzględnie poinformować lekarza.
- U pacjentów otrzymujących lek Trudexa informowano o przypadkach gruźlicy. Dlatego przed rozpoczęciem podawania leku Trudexa lekarz sprawdzi, czy u pacjenta nie występują zdiagnozowane przez lekarza i odczuwane przez pacjenta objawy gruźlicy. Badanie będzie

obejmowało szczegółowy wywiad lekarski, zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej i próbę tuberkulinową. Informację o wykonaniu tych badań należy wpisać do karty informacyjnej dla pacjenta. Konieczne jest poinformowanie lekarza o przebytej gruźlicy lub bliskich kontaktach z chorymi na gruźlicę w przeszłości. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu wystąpią objawy gruźlicy (uporczywy kaszel, utrata masy ciała, apatia, niewielka gorączka) lub innej choroby zakaźnej.

- Należy poinformować lekarza, jeśli w przeszłości u pacjenta występowały nawracające zakażenia lub inne schorzenia zwiększające zagrożenie wystąpieniem zakażeń.
- Należy poinformować lekarza prowadzącego, jeśli pacjent jest nosicielem wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), jeśli choruje na zapalenie wątroby typu B lub jeśli sądzi, że należy do grupy zwiększonego ryzyka zakażenia HBV. Lek Trudexa może powodować reaktywację HBV u osób będących nosicielami tego wirusa. W niektórych rzadkich przypadkach, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących inne leki obniżające odporność układu immunologicznego, reaktywacja HBV może zagrażać życiu.
- W przypadku planowanego zabiegu chirurgicznego lub stomatologicznego należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leku Trudexa.
- Jeśli pacjent choruje na stwardnienie rozsiane, lekarz zdecyduje, czy można zastosować lek Trudexa.
- W czasie przyjmowania leku Trudexa nie wolno stosować niektórych szczepionek. Przed zastosowaniem każdej szczepionki należy poradzić się lekarza.
- Jeśli u pacjenta otrzymującego lek Trudexa występuje łagodna niewydolność serca, konieczna jest dokładna stała kontrola kardiologiczna. Należy bezwzględnie poinformować lekarza o poważnej chorobie serca w przeszłości lub obecnie. W przypadku wystąpienia nowych objawów niewydolności serca lub nasilenia istniejących objawów (np. duszność lub obrzęki stóp) należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- U niektórych pacjentów dojść może do zmniejszenia wytwarzania komórek krwi pomocnych w zwalczaniu zakażeń lub tamowaniu krwawienia. Jeśli u pacjenta wystąpi nieustępująca gorączka, siniaki, skłonność do krwawień lub błądź należy natychmiast zgłosić się do lekarza. Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia.
- U pacjentów przyjmujących lek Trudexa lub inne leki z grupy antagonistów TNF w bardzo rzadkich przypadkach występowały pewne rodzaje nowotworów. Ryzyko wystąpienia nowotworu układu limfatycznego zwanego chłoniakiem może być większe od przeciętnego u osób z cięższą postacią reumatoidalnego zapalenia stawów chorujących od dłuższego czasu. Ryzyko może być większe u pacjentów stosujących lek Trudexa. Ponadto, u pacjentów przyjmujących lek Trudexa obserwowano bardzo rzadkie przypadki raka skóry nie będącego czerniakiem.
- O nowotworach, innych niż chłoniak, informowano u pacjentów ze szczególnym rodzajem choroby płuc zwanej przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) leczonych innym lekiem blokującym TNF. Jeśli pacjent choruje na POChP lub jest nałogowym palaczem, powinien omówić z lekarzem, czy stosowanie leku blokującego TNF jest dla niego odpowiednie.

Stosowanie leku Trudexa z innymi lekami

Lek Trudexa można przyjmować łącznie z metotreksatem lub niektórymi innymi lekami przeciwreumatycznymi zmniejszającymi nasilenie objawów (sulfasalazyna, hydroksychlorochina, leflunomid lub preparaty złota do wstrzykiwań), steroidami lub lekami przeciwbólowymi, łącznie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, nawet tych, które wydawane są bez recepty.

Nie należy stosować równocześnie leku Trudexa i leków zawierających substancję anakinra. W razie wątpliwości należy zapytać lekarza.

Stosowanie leku Trudexa z jedzeniem i piciem

Jedzenie i picie nie powinno wpływać na działanie leku Trudexa ponieważ lek ten podawany jest podskórnie.

Ciąża i karmienie piersią

Działanie leku Trudexa u kobiet w ciąży nie jest znane i dlatego nie zaleca się jego stosowania w okresie ciąży. Pacjentki powinny unikać zajścia w ciążę i stosować odpowiednie metody zapobiegania ciąży w czasie stosowania leku Trudexa i przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Nie wiadomo czy adalimumab przenika do mleka matki.

Kobiety karmiące piersią powinny przerwać karmienie w czasie stosowania leku Trudexa i nie karmić przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Lek Trudexa nie powinien oddziaływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Trudexa

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. JAK STOSOWAĆ LEK TRUDEXA

Lek Trudexa należy zawsze stosować dokładnie zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Lek Trudexa wstrzykuje się podskórnie. Zazwyczaj stosowana dawka u dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów i zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce. Zwykle stosowany schemat dawkowania w chorobie Leśniowskiego-Crohna to 80 mg w tygodniu 0, a następnie 40 mg co drugi tydzień począwszy od 2. tygodnia. W przypadkach, gdy konieczne jest uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać dawkę 160 mg w tygodniu 0 (4 wstrzyknięcia w ciągu jednej doby lub 2 wstrzyknięcia na dobę przez dwa kolejne dni), 80 mg (2 wstrzyknięcia) w 2. tygodniu, a następnie 40 mg (1 wstrzyknięcie) co drugi tydzień. W zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie, lekarz może zwiększyć dawkę do 40 mg co tydzień. Wstrzyknięcia leku Trudexa należy stosować tak długo jak zaleci to lekarz.

W reumatoidalnym zapaleniu stawów podczas stosowania leku Trudexa nadal podaje się metotreksat. Jeśli lekarz stwierdzi, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, możliwe jest podawanie samego leku Trudexa.

Jeśli podczas stosowania leku Trudexa w reumatoidalnym zapaleniu stawów nie podaje się metotreksatu, lekarz może zalecić podawanie 40 mg adalimumabu raz w tygodniu.

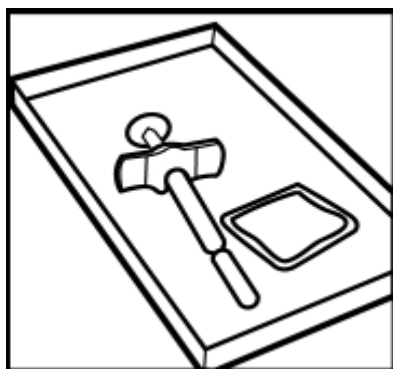
Instrukcje przygotowania i wykonania wstrzyknięcia leku Trudexa

Poniższe instrukcje objaśniają jak wstrzykiwać lek Trudexa. Prosimy o dokładne przeczytanie instrukcji i wykonywanie zawartych w nich zaleceń w podanej kolejności. Lekarz lub pielęgniarka nauczą pacjenta jak samemu wykonać wstrzyknięcie. Nie należy podejmować próby wykonania wstrzyknięcia zanim nie zrozumiemy jak je przygotować i wykonać. Po odpowiednim przeszkoleniu wstrzyknięcie może wykonać sam pacjent lub inna osoba, na przykład członek rodziny lub ktoś znajomy.

Leku nie wolno mieszać w tej samej strzykawce lub fiolce z żadnymi innymi lekami.

1) Przygotowanie

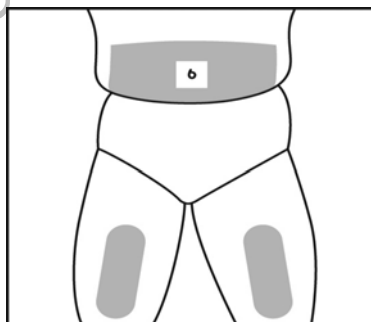
- Umyć dokładnie ręce
- Ułożyć na czystej powierzchni
 - jedną ampułko-strzykawkę zawierającą lek Trudexa do wstrzykiwań
 - jeden gazik nasączony alkoholem



- Sprawdzić termin ważności podany na strzykawce. Nie stosować leku po upływie terminu ważności.

2) Wybór i przygotowanie miejsca wstrzyknięcia

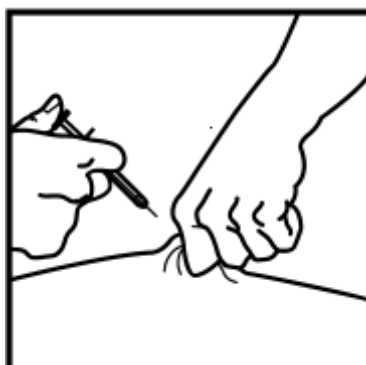
- Wybrać miejsce na udzie lub brzuchu



- Każde nowe miejsce wstrzyknięcia powinno się znajdować w odległości co najmniej 3 cm od miejsca ostatniego wstrzyknięcia.
 - Nie wstrzykiwać w miejscu, gdzie skóra jest zaczerwieniona, zasiniona lub twarda. Może to być oznaką zakażenia.
 - Przetrzeć miejsce wstrzyknięcia kolistym ruchem przy pomocy dołączonego gazika nasączonego alkoholem.
 - Nie dotykać tego miejsca przed wstrzyknięciem.

3) Wstrzykiwanie leku Trudexa

- NIE wstrząsać strzykawką.
- Zdjąć nasadkę z igły, uważając, aby samemu nie dotknąć igły lub nie dotknąć nią innej powierzchni.
- Jedną ręką delikatnie uchwycić oczyszczoną powierzchnię skóry i mocno przytrzymać.



- Drugą ręką chwycić strzykawkę, trzymając ją pod kątem 45° do powierzchni ciała, stroną z wyrzutowym tłokiem do góry.
- Jednym szybkim, krótkim ruchem wbić całą igłę w skórę.
- Zwolnić ucisk fałdu skóry.
- Nacisnąć tłok strzykawki, aby wstrzyknąć roztwór – opróżnienie strzykawki trwa od 2 do 5 sekund.
- Kiedy strzykawka jest pusta, wyjąć igłę ze skóry, trzymając ją pod tym samym kątem jak podczas wprowadzania.
- Przy pomocy kciuka lub gazika uciskać miejsce wstrzyknięcia przez 10 sekund. Może wystąpić niewielkie krwawienie. Nie trzeć miejsca wstrzyknięcia. Można użyć przylepca z opatrunkiem.

4) Wyrzucanie strzykawki

- Strzykawki do podawania leku Trudexa **NIE WOLNO** powtórnie używać. **NIE WOLNO** powtórnie nakładać nasadki na igłę.
- Po wstrzyknięciu leku Trudexa natychmiast wyrzucić strzykawkę do specjalnego pojemnika zgodnie z instrukcjami lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.
- Trzymać ten pojemnik w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Trudexa

W razie przypadkowego wstrzyknięcia leku Trudexa częściej niż to zalecił lekarz, należy zgłosić się do lekarza i poinformować o przyjęciu dodatkowej dawki. Zawsze należy ze sobą zabrać opakowanie zewnętrzne leku, nawet jeśli jest ono puste.

Pominięcie zastosowania leku Trudexa

Jeśli pacjent zapomni wykonać wstrzyknięcie, powinien wstrzyknąć następną dawkę leku Trudexa, gdy tylko sobie o tym przypomni. Kolejną dawkę należy wstrzyknąć w ustalonym pierwotnie dniu.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Trudexa może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one występują. Większość działań niepożądanych ma łagodny lub umiarkowany charakter. Niektóre jednak mogą być poważne i wymagać leczenia. Działania niepożądane mogą występować co najmniej przez 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku.

W razie pojawienia się któregokolwiek z poniższych objawów należy natychmiast powiadomić lekarza:

- ciężka wysypka, pokrzywka lub inne objawy reakcji alergicznej;
- obrzęk twarzy, dłoni, stóp;
- trudności w oddychaniu, trudności w połykaniu;
- duszność podczas wysiłku lub po położeniu się lub obrzęk stóp;
- objawy i oznaki wskazujące na zaburzenia krwi takie, jak utrzymująca się gorączka, wylewy podskórne, krwawienie, bladość.

W razie stwierdzenia któregokolwiek z poniższych objawów należy tak szybko jak to możliwe powiadomić lekarza:

- objawy zakażenia takie, jak gorączka, złe samopoczucie, zranienia, kłopoty z zębami, uczucie pieczenia podczas oddawania moczu;
- uczucie osłabienia lub zmęczenia;
- kaszel;
- wrażenie mrowienia;
- wrażenie drętwienia;
- podwójne widzenie;
- osłabienie siły mięśni w kończynach.

Opisane powyżej objawy mogą być oznakami wymienionych poniżej działań niepożądanych, które obserwowano podczas stosowania leku Trudexa.

Bardzo często ($\geq 1/10$ pacjentów):

- odczyny w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, obrzęk, zaczerwienienie lub świąd).

Często ($\geq 1/100$ i $< 1/10$ pacjentów):

- zakażenia dolnych dróg oddechowych (takie jak zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc);
- zakażenia górnych dróg oddechowych (w tym przeziębienie, katar, zapalenie zatok);
- zakażenie dróg moczowych, opryszczka wargowa, półpasiec;
- zawroty głowy, w tym ośrodkowe zawroty głowy, ból głowy;
- zapalenie oka;
- kaszel, ból gardła;
- nudności, biegunka, bóle brzucha, owrzodzenie jamy ustnej;
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych;
- wysypka, świąd, wypadanie włosów;
- uczucie zmęczenia;
- gorączka.

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$ pacjentów):

- ciężkie zakażenia (takie jak posocznica [zakażenie krwi]), zakażenia stawów, grzybice;
- brodawki skórne;
- niedokrwistość, zmniejszenie liczby białych krwinek;
- reakcje alergiczne;
- zwiększenie stężenia lipidów, zaburzenia łąknienia;
- niepokój, depresja, senność i trudności z zasypianiem;
- zaburzenia neurologiczne (takie jak stwardnienie rozsiane i zapalenie nerwu wzrokowego), zaburzenia smaku;
- zaburzenia widzenia;
- dolegliwości uszne;
- wrażenie szybkiego bicia serca, podwyższone ciśnienie tętnicze;
- astma, duszność;
- objawy ze strony układu pokarmowego (takie jak wymioty, niestrawność, zaparcia), krwawienie z odbytnicy;

- zmiany skórne (takie jak łuszczyca, wyprysk lub zakażenia), swędząca wysypka, wolne gojenie się ran;
- osłabienie mięśni;
- zaburzenia ze strony układu moczowego (takie jak krew w moczu, zwiększenie częstości oddawania moczu);
- zwiększone krwawienie miesiączkowe;
- objawy grypopodobne, bóle w klatce piersiowej, obrzęki stóp.

Rzadko (< 1/1 000):

- jaskra;
- rak skóry;
- zaburzenia czynności tarczycy;
- białko w moczu.

Inne działania niepożądane, które obserwowano u pacjentów stosujących lek Trudexa: gruźlica i inne zakażenia oportunistyczne (zakażenia, które występują, gdy odporność na choroby ulega zmniejszeniu); choroby płuc.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK TRUDEXA

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Trudexa w ampułko-strzykawce po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie/blistrze/pudełku tekturowym. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Przechowywać ampułko-strzykawkę w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym. Nie zamrażać.

6. INNE INFORMACJE

Lek Trudexa 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce jest dostarczany w postaci jałowego roztworu 40 mg adalimumabu rozpuszczonego w 0,8 ml roztworu.

Co zawiera lek Trudexa

Substancją czynną leku jest adalimumab.

Inne składniki leku to mannitol, kwas cytrynowy jednowodny, sodu cytrynian, sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, polisorbat 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Trudexa w ampułko-strzykawce i co zawiera opakowanie

Ampułko-strzykawka z lekiem Trudexa jest szklaną strzykawką zawierającą roztwór adalimumabu.

Każde opakowanie zawiera 1, 2, 4 lub 6 ampułko-strzykawkę do podawania leku przez pacjenta oraz odpowiednio 1, 2, 4 lub 6 gazików nasączonych alkoholem. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Lek Trudexa jest także dostępny w fiolce lub we wstrzykiwaczu.

Podmiot odpowiedzialny

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Wielka Brytania

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

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
Smakkedal 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

Österreich

Abbott Ges.m.b.H.
Perfektastrasse 84A
A-1230 Wien
Tel: + 43 1 891-22

Tel: + 371 7605580

Ελλάδα

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ)Α.Β.Ε.Ε.
Λεωφόρος Βουλιαγμένης 512
GR 174 56 Άλιμος, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 0 9985-222

España

Abbott Laboratories, S.A.
Avenida de Burgos, 91
E-28050 Madrid
Tel: + 34 9 1 337-5200

France

Abbott France
10, rue d'Arcueil
BP 90233
F-94528 Rungis Cedex
Tél: + 33 (0) 1 45 60 25 00

Ireland

Abbott Laboratories, Ireland, Ltd
4051 Kingswood Drive
Citywest Business Campus
IRL-Dublin 24,
Tel: + 353 (0) 1 469-1500

Ísland

Vistor hf.
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
Vienības 87h
LV-1004 Rīga
Tel: + 371 7605580

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-Plotești 1A
Corp B, etaj 3, sector 1
013681 București
Tel: +40 21 529 30 00

Slovenija

Abbott Laboratories d.o.o.
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 (1) 43 22 322

Slovenská republika

Abbott Laboratories Slovakia s.r.o.
Trnavská cesta 70
SK-821 02 Bratislava 2
Tel: + 421 (0) 2 4445 4176

Suomi/Finland

Abbott OY
Pihatörmä 1A/Gårdsbrinken 1B
FIN-02240 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4120

Sverige

Abbott Scandinavia AB
Box 509/Gårdsvägen 8
S-169 29 Solna/S-169 70 Solna
Tel: + 46 (0) 8 5465 67 00

United Kingdom

Abbott Laboratories Ltd
Abbott House
Unit 2, Vanwall Road
Vanwall Business Park
Maidenhead
Berkshire SL6 4XE - UK
Tel: + 44 (0) 1628 773355

Lietuva

Abbott Laboratories Baltics

Vienibas 87h

LV-1004 Rīga

Latvia

Tel: + 371 7605580

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Trudexa 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce z igłą w osłonie zabezpieczającej
Adalimumab

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz przekaze pacjentowi „Kartę informacyjną dla pacjenta” zawierającą ważne informacje o bezpieczeństwie stosowania leku, o których należy pamiętać przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia. Kartę informacyjną dla pacjenta należy zachować wraz z ulotką dla pacjenta.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet gdy objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Trudexa i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Trudexa
3. Jak stosować lek Trudexa
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Trudexa
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK TRUDEXA I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Trudexa przeznaczona jest do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Jest lekiem, który zmniejsza nasilenie procesu zapalnego w tych chorobach. Substancja czynna – adalimumab – jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym otrzymywanym z hodowli komórkowej. Przeciwciała monoklonalne są białkami, które rozpoznają inne swoiste białka i wiążą się z nimi. Adalimumab wiąże się ze swoistym białkiem (czynnik martwicy nowotworów – TNF_{α}), które występuje w zwiększonym stężeniu w chorobach zapalnych takich jak, reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów i zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów. W przypadku czynnego, umiarkowanego nasilonego lub ciężkiego reumatoidalnego zapalenia stawów, pacjentom można najpierw podawać inne leki zmniejszające nasilenie objawów choroby takie, jak metotreksat. W razie braku zadowalającej poprawy w odpowiedzi na te leki, pacjenci otrzymują lek Trudexa w celu leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów. Wykazano również, że lek Trudexa spowalnia szybkość rozwoju uszkodzeń stawów spowodowanych przez chorobę i powoduje poprawę stanu czynnościowego.

Lek Trudexa można również stosować w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego zapalenia stawów bez poprzedniego leczenia metotreksatem.

Wykazano, że lek Trudexa spowalnia szybkość rozwoju uszkodzeń chrząstki i kości stawów spowodowanych przez chorobę i powoduje poprawę stanu czynnościowego.

Zazwyczaj lek Trudexa stosuje się z metotreksatem. Jeśli lekarz stwierdzi, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, możliwe jest podawanie samego leku Trudexa.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Łuszczycowe zapalenie stawów jest zapaleniem stawów związanym z łuszczycą.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa jest chorobą zapalną kręgosłupa. Chorzy na zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa otrzymują najpierw inne leki. Jeśli nie reagują wystarczająco dobrze na te leki, otrzymują lek Trudexa w celu zmniejszenia nasilenia objawów choroby zdiagnozowanych przez lekarza i odczuwanych przez pacjenta.

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest chorobą zapalną przewodu pokarmowego. Pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna otrzymują najpierw inne leki. Jeśli w odpowiedzi na te leki nie wystąpi poprawa, otrzymują lek Trudexa w celu zmniejszenia nasilenia objawów choroby zdiagnozowanych przez lekarza i odczuwanych przez pacjenta.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU TRUDEXA

Kiedy nie stosować leku Trudexa

- Jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na adalimumab lub którykolwiek z pozostałych składników leku Trudexa.
- Jeśli u pacjenta występuje ciężkie zakażenie, w tym czynna gruźlica (patrz „Zachować szczególną ostrożność stosując lek Trudexa”). Należy bezwzględnie poinformować lekarza, gdy u pacjenta występują objawy zakażenia, np. gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia, kłopoty z zębami.
- Jeśli u pacjenta występuje umiarkowana lub ciężka niewydolność serca. Należy bezwzględnie poinformować lekarza o poważnej chorobie serca w przeszłości lub obecnie (patrz „Zachować szczególną ostrożność stosując lek Trudexa”).

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Trudexa

- Jeśli u pacjenta wystąpią reakcje alergiczne takie, jak uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, zawroty głowy, obrzęk lub wysypka należy przerwać wstrzykiwanie leku Trudexa i natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- Osłonka igły strzykawki zawiera kauczuk naturalny (lateks). Może to powodować ciężkie reakcje alergiczne u pacjentów wrażliwych na lateks. Pacjentów z rozpoznaną nadwrażliwością na lateks należy poinformować, aby nie dotykali wewnętrznej części osłonki.
- Jeśli u pacjenta występuje zakażenie, w tym długotrwałe lub miejscowe zakażenie (np. owrzodzenie podudzia), przed rozpoczęciem stosowania leku Trudexa należy poradzić się lekarza. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- Podczas stosowania leku Trudexa może się zwiększyć podatność na infekcje w tym poważne zakażenia, gruźlicę, zakażenia oportunistyczne i posocznice, co może w rzadkich przypadkach zagrażać życiu. W przypadku wystąpienia u pacjenta takich objawów, jak gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia lub kłopoty z zębami należy bezwzględnie poinformować lekarza.
- U pacjentów otrzymujących lek Trudexa informowano o przypadkach gruźlicy. Dlatego przed rozpoczęciem podawania leku Trudexa lekarz sprawdzi, czy u pacjenta nie występują

zdiagnozowane przez lekarza i odczuwane przez pacjenta objawy gruźlicy. Badanie będzie obejmowało szczegółowy wywiad lekarski, zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej i próbę tuberkulinową. Informację o wykonaniu tych badań należy wpisać do karty informacyjnej dla pacjenta. Konieczne jest poinformowanie lekarza o przebytej gruźlicy lub bliskich kontaktach z chorymi na gruźlicę w przeszłości. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu wystąpią objawy gruźlicy (uporczywy kaszel, utrata masy ciała, apatia, niewielka gorączka) lub innej choroby zakaźnej.

- Należy poinformować lekarza, jeśli w przeszłości u pacjenta występowały nawracające zakażenia lub inne schorzenia zwiększające zagrożenie wystąpieniem zakażeń.
- Należy poinformować lekarza prowadzącego, jeśli pacjent jest nosicielem wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), jeśli choruje na zapalenie wątroby typu B lub jeśli sądzi, że należy do grupy zwiększonego ryzyka zakażenia HBV. Lek Trudexa może powodować reaktywację HBV u osób będących nosicielami tego wirusa. W niektórych rzadkich przypadkach, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących inne leki obniżające odporność układu immunologicznego, reaktywacja HBV może zagrażać życiu.
- W przypadku planowanego zabiegu chirurgicznego lub stomatologicznego należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leku Trudexa.
- Jeśli pacjent choruje na stwardnienie rozsiane, lekarz zdecyduje, czy można zastosować lek Trudexa.
- W czasie przyjmowania leku Trudexa nie wolno stosować niektórych szczepionek. Przed zastosowaniem każdej szczepionki należy poradzić się lekarza.
- Jeśli u pacjenta otrzymującego lek Trudexa występuje łagodna niewydolność serca, konieczna jest dokładna stała kontrola kardiologiczna. Należy bezwzględnie poinformować lekarza o poważnej chorobie serca w przeszłości lub obecnie. W przypadku wystąpienia nowych objawów niewydolności serca lub nasilenia istniejących objawów (np. duszność lub obrzęki stóp) należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- U niektórych pacjentów dojść może do zmniejszenia wytwarzania komórek krwi pomocnych w zwalczaniu zakażeń lub tamowaniu krwawienia. Jeśli u pacjenta wystąpi nieustępująca gorączka, siniaki, skłonność do krwawień lub błądność należy natychmiast zgłosić się do lekarza. Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia.
- U pacjentów przyjmujących lek Trudexa lub inne leki z grupy antagonistów TNF w bardzo rzadkich przypadkach występowały pewne rodzaje nowotworów. Ryzyko wystąpienia nowotworu układu limfatycznego zwanego chłoniakiem może być większe od przeciętnego u osób z cięższą postacią reumatoidalnego zapalenia stawów chorujących od dłuższego czasu. Ryzyko może być większe u pacjentów stosujących lek Trudexa. Ponadto, u pacjentów przyjmujących lek Trudexa obserwowano bardzo rzadkie przypadki raka skóry nie będącego czerniakiem.
- O nowotworach, innych niż chłoniak, informowano u pacjentów ze szczególnym rodzajem choroby płuc zwanej przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) leczonych innym lekiem blokującym TNF. Jeśli pacjent choruje na POChP lub jest nałogowym palaczem, powinien omówić z lekarzem, czy stosowanie leku blokującego TNF jest dla niego odpowiednie.

Stosowanie leku Trudexa z innymi lekami

Lek Trudexa można przyjmować łącznie z metotreksatem lub niektórymi innymi lekami przeciwreumatycznymi zmniejszającymi nasilenie objawów (sulfasalazyna, hydroksychlorochina, leflunomid lub preparaty złota do wstrzykiwań), steroidami lub lekami przeciwbólowymi, łącznie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, nawet tych, które wydawane są bez recepty.

Nie należy stosować równocześnie leku Trudexa i leków zawierających substancję anakinra. W razie wątpliwości należy zapytać lekarza.

Stosowanie leku Trudexa z jedzeniem i piciem

Jedzenie i picie nie powinno wpływać na działanie leku Trudexa ponieważ lek ten podawany jest podskórnie.

Ciąża i karmienie piersią

Działanie leku Trudexa u kobiet w ciąży nie jest znane i dlatego nie zaleca się jego stosowania w okresie ciąży. Pacjentki powinny unikać zajścia w ciążę i stosować odpowiednie metody zapobiegania ciąży w czasie stosowania leku Trudexa i przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Nie wiadomo czy adalimumab przenika do mleka matki.

Kobiety karmiące piersią powinny przerwać karmienie w czasie stosowania leku Trudexa i nie karmić przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Lek Trudexa nie powinien oddziaływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Trudexa

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. JAK STOSOWAĆ LEK TRUDEXA

Lek Trudexa należy zawsze stosować dokładnie zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Lek Trudexa wstrzykuje się podskórnie. Zazwyczaj stosowana dawka u dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów i zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce. Zwykle stosowany schemat dawkowania w chorobie Leśniowskiego-Crohna to 80 mg w tygodniu 0, a następnie 40 mg co drugi tydzień począwszy od 2. tygodnia. W przypadkach, gdy konieczne jest uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać dawkę 160 mg w tygodniu 0 (4 wstrzyknięcia w ciągu jednej doby lub 2 wstrzyknięcia na dobę przez dwa kolejne dni), 80 mg (2 wstrzyknięcia) w 2. tygodniu, a następnie 40 mg (1 wstrzyknięcie) co drugi tydzień. W zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie, lekarz może zwiększyć dawkę do 40 mg co tydzień. Wstrzyknięcia leku Trudexa należy stosować tak długo jak zaleci to lekarz.

W reumatoidalnym zapaleniu stawów podczas stosowania leku Trudexa nadal podaje się metotreksat. Jeśli lekarz stwierdzi, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, możliwe jest podawanie samego leku Trudexa.

Jeśli podczas stosowania leku Trudexa w reumatoidalnym zapaleniu stawów nie podaje się metotreksatu, lekarz może zalecić podawanie 40 mg adalimumabu raz w tygodniu.

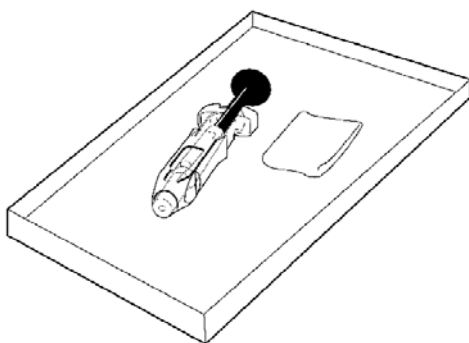
Instrukcje przygotowania i wykonania wstrzyknięcia leku Trudexa

Poniższe instrukcje objaśniają jak wstrzykiwać lek Trudexa. Prosimy o dokładne przeczytanie instrukcji i wykonywanie zawartych w nich zaleceń w podanej kolejności. Lekarz lub pielęgniarka nauczą pacjenta jak samemu wykonać wstrzyknięcie. Nie należy podejmować próby wykonania wstrzyknięcia zanim nie zrozumiemy jak je przygotować i wykonać. Po odpowiednim przeszkoleniu wstrzyknięcie może wykonywać sam pacjent lub inna osoba, na przykład członek rodziny lub ktoś znajomy.

Leku nie wolno mieszać w tej samej strzykawce lub fiolce z żadnymi innymi lekami.

1) Przygotowanie

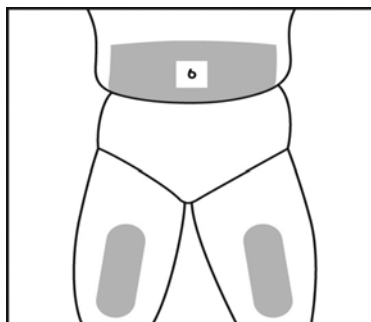
- Umyć dokładnie ręce
- Ułożyć na czystej powierzchni
 - jedną ampułko-strzykawkę zawierającą lek Trudexa do wstrzykiwań
 - jeden gazik nasączony alkoholem



- Sprawdzić termin ważności podany na strzykawce. Nie stosować leku po upływie terminu ważności.

2) Wybór i przygotowanie miejsca wstrzyknięcia

- Wybrać miejsce na udzie lub brzuchu



- Każde nowe miejsce wstrzyknięcia powinno się znajdować w odległości co najmniej 3 cm od miejsca ostatniego wstrzyknięcia.
 - Nie wstrzykiwać w miejscu, gdzie skóra jest zaczerwieniona, zasiniona lub twarda. Może to być oznaką zakażenia.
 - Przetrzeć miejsce wstrzyknięcia kolistym ruchem przy pomocy dołączonego gazika nasączonego alkoholem.
 - Nie dotykać tego miejsca przed wstrzyknięciem.

3) Wstrzykiwanie leku Trudexa

- NIE wstrząsać strzykawką.
- Zdjąć nasadkę z igły uważając, aby samemu nie dotknąć igły lub nie dotknąć nią innej powierzchni.
- Jedną ręką delikatnie uchwycić oczyszczoną powierzchnię skóry i mocno przytrzymać.



- Drugą ręką chwycić strzykawkę, trzymając ją pod kątem 45° do powierzchni ciała, stroną z wyrytym rowkiem do góry.
- Jednym szybkim, krótkim ruchem wbić całą igłę w skórę.
- Zwolnić ucisk fałdu skóry.
- Nacisnąć tłok strzykawki, aby wstrzyknąć roztwór – opróżnienie strzykawki trwa od 2 do 5 sekund.
- Kiedy strzykawka jest pusta, wyjąć igłę ze skóry, trzymając ją pod tym samym kątem jak podczas wprowadzania.
- Trzymając strzykawkę w jednej ręce, drugą ręką nasunąć zewnętrzną osłonę zabezpieczającą na odsłoniętą igłę tak, aby osłona wskoczyła na miejsce.
- Przy pomocy kciuka lub gazika uciskać miejsce wstrzyknięcia przez 10 sekund. Może wystąpić niewielkie krwawienie. Nie trzeć miejsca wstrzyknięcia. Można użyć przylepca z opatrunkiem.

4) Wyrzucanie strzykawki

- Strzykawki do podawania leku Trudexa **NIE WOLNO** powtórnie używać. **NIE WOLNO** powtórnie nakładać nasadki na igłę.
- Po wstrzyknięciu leku Trudexa natychmiast wyrzucić strzykawkę do specjalnego pojemnika zgodnie z instrukcjami lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.
- Trzymać ten pojemnik w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Trudexa

W razie przypadkowego wstrzyknięcia leku Trudexa częściej niż to zalecił lekarz, należy zgłosić się do lekarza i poinformować o przyjęciu dodatkowej dawki. Zawsze należy ze sobą zabrać opakowanie zewnętrzne leku, nawet jeśli jest ono puste.

Pominięcie zastosowania leku Trudexa

Jeśli pacjent zapomni wykonać wstrzyknięcie, powinien wstrzyknąć następną dawkę leku Trudexa, gdy tylko sobie o tym przypomni. Kolejną dawkę należy wstrzyknąć w ustalonym pierwotnie dniu.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Trudexa może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Większość działań niepożądanych ma łagodny lub umiarkowany charakter. Niektóre jednak mogą być poważne i wymagać leczenia. Działania niepożądane mogą występować co najmniej przez 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku.

W razie pojawienia się któregośkolwiek z poniższych objawów należy natychmiast powiadomić lekarza:

- ciężka wysypka, pokrzywka lub inne objawy reakcji alergicznej;
- obrzęk twarzy, dłoni, stóp;
- trudności w oddychaniu, trudności w połykaniu;
- duszność podczas wysiłku lub po położeniu się lub obrzęk stóp;
- objawy i oznaki wskazujące na zaburzenia krwi takie, jak utrzymująca się gorączka, wylewy podskórne, krwawienie, bladość.

W razie stwierdzenia któregośkolwiek z poniższych objawów należy tak szybko jak to możliwe powiadomić lekarza:

- objawy zakażenia takie, jak gorączka, złe samopoczucie, zranienia, kłopoty z zębami, uczucie pieczenia podczas oddawania moczu;
- uczucie osłabienia lub zmęczenia;
- kaszel;
- wrażenie mrowienia;
- wrażenie drętwienia;
- podwójne widzenie;
- osłabienie siły mięśni w kończynach.

Opisane powyżej objawy mogą być oznakami wymienionych poniżej działań niepożądanych, które obserwowano podczas stosowania leku Trudexa.

Bardzo często ($\geq 1/10$ pacjentów):

- odczyny w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, obrzęk, zaczerwienienie lub świąd).

Często ($\geq 1/100$ i $< 1/10$ pacjentów):

- zakażenia dolnych dróg oddechowych (takie jak zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc);
- zakażenia górnych dróg oddechowych (w tym przeziębienie, katar, zapalenie zatok);
- zakażenie dróg moczowych, opryszczka wargowa, półpasiec;
- zawroty głowy, w tym ośrodkowe zawroty głowy, ból głowy;
- zapalenie oka;
- kaszel, ból gardła;
- nudności, biegunka, bóle brzucha, owrzodzenie jamy ustnej;
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych;
- wysypka, świąd, wypadanie włosów;
- uczucie zmęczenia;
- gorączka.

Niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ i $< 1/100$ pacjentów):

- ciężkie zakażenia (takie jak posocznica [zakażenie krwi]), zakażenia stawów, grzybice;
- brodawki skórne;
- niedokrwistość, zmniejszenie liczby białych krwinek;
- reakcje alergiczne;
- zwiększenie stężenia lipidów, zaburzenia łaknienia;
- niepokój, depresja, senność i trudności z zasypianiem;
- zaburzenia neurologiczne (takie jak stwardnienie rozsiane i zapalenie nerwu wzrokowego), zaburzenia smaku;
- zaburzenia widzenia;
- dolegliwości uszne;

- wrażenie szybkiego bicia serca, podwyższone ciśnienie tętnicze;
- astma, duszność;
- objawy ze strony układu pokarmowego (takie jak wymioty, niestrawność, zaparcia), krwawienie z odbytnicy;
- zmiany skórne (takie jak łuszczyca, wyprysk lub zakażenia), swędząca wysypka, wolne gojenie się ran;
- osłabienie mięśni;
- zaburzenia ze strony układu moczowego (takie jak krew w moczu, zwiększenie częstości oddawania moczu);
- zwiększone krwawienie miesiączkowe;
- objawy grypopodobne, bóle w klatce piersiowej, obrzęki stóp.

Rzadko (< 1/1 000):

- jaskra;
- rak skóry;
- zaburzenia czynności tarczycy;
- białko w moczu.

Inne działania niepożądane, które obserwowano u pacjentów stosujących lek Trudexa: gruźlica i inne zakażenia oportunistyczne (zakażenia, które występują, gdy odporność na choroby ulega zmniejszeniu); choroby płuc.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK TRUDEXA

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Trudexa w ampułko-strzykawce po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie/blistrze/pudełku tekturowym. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Przechowywać ampułko-strzykawkę w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym. Nie zamrażać.

6. INNE INFORMACJE

Lek Trudexa 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce z igłą w osłonie zabezpieczającej jest dostarczany w postaci jałowego roztworu 40 mg adalimumabu rozpuszczonego w 0,8 ml roztworu.

Co zawiera lek Trudexa

Substancją czynną leku jest adalimumab.

Inne składniki leku to mannitol, kwas cytrynowy jednowodny, sodu cytrynian, sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, polisorbat 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Trudexa w ampułko-strzykawce i co zawiera opakowanie

Ampułko-strzykawka z lekiem Trudexa jest szklaną strzykawką z igłą w osłonie zabezpieczającej zawierającą roztwór adalimumabu.

Każde opakowanie zawiera 1 ampułko-strzykawkę z igłą w osłonie zabezpieczającej do podawania leku w szpitalu lub podawania przez pielęgniarkę oraz 1 gazik nasączony alkoholem. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Lek Trudexa jest także dostępny w fiolce lub we wstrzykiwaczu.

Podmiot odpowiedzialny

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Wielka Brytania

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

Т.П. Абот Лабораторис С.А.
ул. Оборище № 45
София 1504
Тел.: + 359 2 846 8429

Magyarország

Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.
Teve u. 1/a-c.
H-1139 Budapest
Tel.: + 36 1 465 2100

Česká republika

Abbott Laboratories s. r. o.
Hadovka Office Park
Evropská 2590/33d
CZ-160 00 Praha 6
Tel: + 420 267 292 111

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
79, Simpson Street,
Marsa HMR 14,
Malta
Tel: + 356 22983201

Danmark

Abbott Laboratories A/S
Smakkedalen 6
DK-2820 Gentofte
Tlf: + 45 39 77-00-00

Nederland

Abbott BV
Siriusdreef 51
NL-2132 WT Hoofddorp
Tel: + 31 (0) 23 5544400

Deutschland

Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck-Ring 2
D-65205 Wiesbaden
Tel: + 49 (0) 6122 58-0

Norge

Abbott Norge AS
PO Box 1, N-1330 Fornebu
Martin Linges vei 25,
N-1367 Snarøya

Tlf: + 47 81 55 99 20

Eesti

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Riia
Läti
Tel: + 371 7605580

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

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

Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Tel: + 371 7605580

Abbott House
Unit 2, Vanwall Road
Vanwall Business Park
Maidenhead
Berkshire SL6 4XE - UK
Tel: + 44 (0) 1628 773355

Lietuva

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Latvia
Tel: + 371 7605580

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Trudexa 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Adalimumab

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz przekaze pacjentowi „Kartę informacyjną dla pacjenta” zawierającą ważne informacje o bezpieczeństwie stosowania leku, o których należy pamiętać przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia. Kartę informacyjną dla pacjenta należy zachować wraz z ulotką dla pacjenta.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet gdy objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Trudexa i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Trudexa
3. Jak stosować lek Trudexa
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Trudexa
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK TRUDEXA I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Trudexa przeznaczona jest do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów i zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Jest lekiem, który zmniejsza nasilenie procesu zapalnego w tych chorobach. Substancją czynną – adalimumab – jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym otrzymywanym z hodowli komórkowej. Przeciwciała monoklonalne są białkami, które rozpoznają inne swoiste białka i wiążą się z nimi. Adalimumab wiąże się ze swoistym białkiem (czynnikiem martwicy nowotworów – TNF_{α}), które występuje w zwiększonym stężeniu w chorobach zapalnych takich jak, reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów i zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów. W przypadku czynnego, umiarkowanego nasilonego lub ciężkiego reumatoidalnego zapalenia stawów, pacjentom można najpierw podawać inne leki zmniejszające nasilenie objawów choroby takie, jak metotreksat. W razie braku zadowalającej poprawy w odpowiedzi na te leki, pacjenci otrzymują lek Trudexa w celu leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów. Wykazano również, że lek Trudexa spowalnia szybkość rozwoju uszkodzeń stawów spowodowanych przez chorobę i powoduje poprawę stanu czynnościowego.

Lek Trudexa można również stosować w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego zapalenia stawów bez uprzedniego leczenia metotreksatem.

Wykazano, że lek Trudexa spowalnia szybkość rozwoju uszkodzeń chrząstki i kości stawów spowodowanych przez chorobę i powoduje poprawę stanu czynnościowego.

Zazwyczaj lek Trudexa stosuje się z metotreksatem. Jeśli lekarz stwierdzi, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, możliwe jest podawanie samego leku Trudexa.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Łuszczycowe zapalenie stawów jest zapaleniem stawów związanym z łuszczycą.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa jest chorobą zapalną kręgosłupa. Chorzy na zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa otrzymują najpierw inne leki. Jeśli nie reagują wystarczająco dobrze na te leki, otrzymują lek Trudexa w celu zmniejszenia nasilenia objawów choroby zdiagnozowanych przez lekarza i odczuwanych przez pacjenta.

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest chorobą zapalną przewodu pokarmowego. Pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna otrzymują najpierw inne leki. Jeśli w odpowiedzi na te leki nie wystąpi poprawa, otrzymują lek Trudexa w celu zmniejszenia nasilenia objawów choroby zdiagnozowanych przez lekarza i odczuwanych przez pacjenta.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU TRUDEXA

Kiedy nie stosować leku Trudexa

- Jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na adalimumab lub którykolwiek z pozostałych składników leku Trudexa.
- Jeśli u pacjenta występuje ciężkie zakażenie, w tym czynna gruźlica (patrz „Zachować szczególną ostrożność stosując lek Trudexa”). Należy bezwzględnie poinformować lekarza, gdy u pacjenta występują objawy zakażenia, np. gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia, kłopoty z zębami.
- Jeśli u pacjenta występuje umiarkowana lub ciężka niewydolność serca. Należy bezwzględnie poinformować lekarza o poważnej chorobie serca w przeszłości lub obecnie (patrz „Zachować szczególną ostrożność stosując lek Trudexa”).

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Trudexa

- Jeśli u pacjenta wystąpią reakcje alergiczne takie, jak uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, zawroty głowy, obrzęk lub wysypka należy przerwać wstrzykiwanie leku Trudexa i natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- Osłonka igły strzykawki zawiera lateks naturalny (lateks). Może to powodować ciężkie reakcje alergiczne u pacjentów wrażliwych na lateks. Pacjentów z rozpoznaną nadwrażliwością na lateks należy poinformować, aby nie dotykali wewnętrznej części osłonki.
- Jeśli u pacjenta występuje zakażenie, w tym długotrwałe lub miejscowe zakażenie (np. owrzodzenie podudzia), przed rozpoczęciem stosowania leku Trudexa należy poradzić się lekarza. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- Podczas stosowania leku Trudexa może się zwiększyć podatność na infekcje w tym poważne zakażenia, gruźlicę, zakażenia oportunistyczne i posocznice, co może w rzadkich przypadkach zagrażać życiu. W przypadku wystąpienia u pacjenta takich objawów, jak gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia lub kłopoty z zębami należy bezwzględnie poinformować lekarza.
- U pacjentów otrzymujących lek Trudexa informowano o przypadkach gruźlicy. Dlatego przed rozpoczęciem podawania leku Trudexa lekarz sprawdzi, czy u pacjenta nie występują zdiagnozowane przez lekarza i odczuwane przez pacjenta objawy gruźlicy. Badanie będzie

obejmowało szczegółowy wywiad lekarski, zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej i próbę tuberkulinową. Informację o wykonaniu tych badań należy wpisać do karty informacyjnej dla pacjenta. Konieczne jest poinformowanie lekarza o przebytej gruźlicy lub bliskich kontaktach z chorymi na gruźlicę w przeszłości. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu wystąpią objawy gruźlicy (uporczywy kaszel, utrata masy ciała, apatia, niewielka gorączka) lub innej choroby zakaźnej.

- Należy poinformować lekarza, jeśli w przeszłości u pacjenta występowały nawracające zakażenia lub inne schorzenia zwiększające zagrożenie wystąpieniem zakażeń.
- Należy poinformować lekarza prowadzącego, jeśli pacjent jest nosicielem wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), jeśli choruje na zapalenie wątroby typu B lub jeśli sądzi, że należy do grupy zwiększonego ryzyka zakażenia HBV. Lek Trudexa może powodować reaktywację HBV u osób będących nosicielami tego wirusa. W niektórych rzadkich przypadkach, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących inne leki obniżające odporność układu immunologicznego, reaktywacja HBV może zagrażać życiu.
- W przypadku planowanego zabiegu chirurgicznego lub stomatologicznego należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leku Trudexa.
- Jeśli pacjent choruje na stwardnienie rozsiane, lekarz zdecyduje, czy można zastosować lek Trudexa.
- W czasie przyjmowania leku Trudexa nie wolno stosować niektórych szczepionek. Przed zastosowaniem każdej szczepionki należy poradzić się lekarza.
- Jeśli u pacjenta otrzymującego lek Trudexa występuje łagodna niewydolność serca, konieczna jest dokładna stała kontrola kardiologiczna. Należy bezwzględnie poinformować lekarza o poważnej chorobie serca w przeszłości lub obecnie. W przypadku wystąpienia nowych objawów niewydolności serca lub nasilenia istniejących objawów (np. duszność lub obrzęki stóp) należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- U niektórych pacjentów dojść może do zmniejszenia wytwarzania komórek krwi pomocnych w zwalczaniu zakażeń lub tamowaniu krwawienia. Jeśli u pacjenta wystąpi nieustępująca gorączka, siniaki, skłonność do krwawień lub błądność należy natychmiast zgłosić się do lekarza. Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia.
- U pacjentów przyjmujących lek Trudexa lub inne leki z grupy antagonistów TNF w bardzo rzadkich przypadkach występowały pewne rodzaje nowotworów. Ryzyko wystąpienia nowotworu układu limfatycznego zwanego chłoniakiem może być większe od przeciętnego u osób z cięższą postacią reumatoidalnego zapalenia stawów chorujących od dłuższego czasu. Ryzyko może być większe u pacjentów stosujących lek Trudexa. Ponadto, u pacjentów przyjmujących lek Trudexa obserwowano bardzo rzadkie przypadki raka skóry nie będącego czerniakiem.
- O nowotworach, innych niż chłoniak, informowano u pacjentów ze szczególnym rodzajem choroby płuc zwanej przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) leczonych innym lekiem blokującym TNF. Jeśli pacjent choruje na POChP lub jest nałogowym palaczem, powinien omówić z lekarzem, czy stosowanie leku blokującego TNF jest dla niego odpowiednie.

Stosowanie leku Trudexa z innymi lekami

Lek Trudexa można przyjmować łącznie z metotreksatem lub niektórymi innymi lekami przeciwreumatycznymi zmniejszającymi nasilenie objawów (sulfasalazyna, hydroksychlorochina, leflunomid lub preparaty złota do wstrzykiwań), steroidami lub lekami przeciwbólowymi, łącznie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, nawet tych, które wydawane są bez recepty.

Nie należy stosować równocześnie leku Trudexa i leków zawierających substancję anakinra. W razie wątpliwości należy zapytać lekarza.

Stosowanie leku Trudexa z jedzeniem i piciem

Jedzenie i picie nie powinno wpływać na działanie leku Trudexa ponieważ lek ten podawany jest podskórnie.

Ciąża i karmienie piersią

Działanie leku Trudexa u kobiet w ciąży nie jest znane i dlatego nie zaleca się jego stosowania w okresie ciąży. Pacjentki powinny unikać zajścia w ciążę i stosować odpowiednie metody zapobiegania ciąży w czasie stosowania leku Trudexa i przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Nie wiadomo czy adalimumab przenika do mleka matki.

Kobiety karmiące piersią powinny przerwać karmienie w czasie stosowania leku Trudexa i nie karmić przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Lek Trudexa nie powinien oddziaływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Trudexa

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. JAK STOSOWAĆ LEK TRUDEXA

Lek Trudexa należy zawsze stosować dokładnie zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Lek Trudexa wstrzykuje się podskórnie. Zazwyczaj stosowana dawka u dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów i zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce. Zwykle stosowany schemat dawkowania w chorobie Leśniowskiego-Crohna to 80 mg w tygodniu 0, a następnie 40 mg co drugi tydzień począwszy od 2. tygodnia. W przypadkach, gdy konieczne jest uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać dawkę 160 mg w tygodniu 0 (4 wstrzyknięcia w ciągu jednej doby lub 2 wstrzyknięcia na dobę przez dwa kolejne dni), 80 mg (2 wstrzyknięcia) w 2. tygodniu, a następnie 40 mg (1 wstrzyknięcie) co drugi tydzień. W zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie, lekarz może zwiększyć dawkę do 40 mg co tydzień. Wstrzyknięcia leku Trudexa należy stosować tak długo jak zaleci to lekarz.

W reumatoidalnym zapaleniu stawów podczas stosowania leku Trudexa nadal podaje się metotreksat. Jeśli lekarz stwierdzi, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, możliwe jest podawanie samego leku Trudexa.

Jeśli podczas stosowania leku Trudexa w reumatoidalnym zapaleniu stawów nie podaje się metotreksatu, lekarz może zalecić podawanie 40 mg adalimumabu raz w tygodniu.

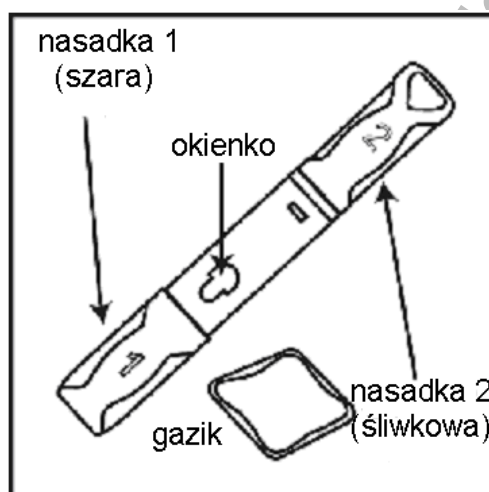
Jak wstrzykiwać samemu sobie lek Trudexa

Poniższe instrukcje wyjaśniają jak wstrzykiwać samemu sobie lek Trudexa stosując wstrzykiwacz. Prosimy o dokładne przeczytanie instrukcji i wykonywanie zawartych w nich zaleceń w podanej kolejności. Lekarz lub pielęgniarka nauczą pacjenta jak samemu sobie wykonać wstrzyknięcie. Nie należy podejmować próby wykonania wstrzyknięcia zanim nie zrozumiemy jak je przygotować i wykonać. Po odpowiednim przeszkoleniu wstrzyknięcie może wykonać sam pacjent lub inna osoba, na przykład członek rodziny lub ktoś znajomy.

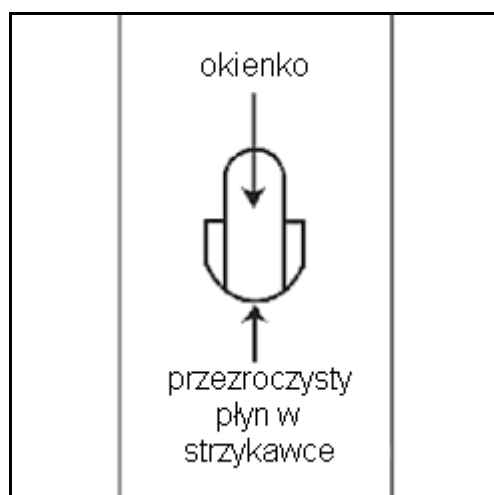
Co należy zrobić zanim wstrzykniemy samemu sobie lek Trudexa

1. Umyć dokładnie ręce.
2. Wyjąć z lodówki tackę zawierającą jedną dawkę leku Trudexa we wstrzykiwaczu.
3. Nie wstrząsać, ani nie upuścić wstrzykiwacza.
4. Ułożyć na czystej powierzchni:

- jeden wstrzykiwacz zawierający lek Trudexa
- jeden gazik nasączony alkoholem

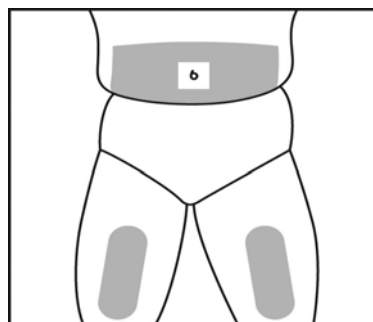


5. Sprawdzić termin ważności podany na wstrzykiwaczu. Nie stosować leku po upływie terminu ważności (podano miesiąc i rok).
6. Uchwycić wstrzykiwacz tak aby szara nasadka (oznaczona „1”) znajdowała się u góry. Przez okienka na bokach wstrzykiwacza sprawdzić wygląd roztworu leku Trudexa. Roztwór musi być przezroczysty i bezbarwny. Jeśli jest mętny lub przebarwiony, albo zawiera kłaczkę lub cząstki, nie wolno go używać. Nie stosować wstrzykiwacza, który uległ zamarznięciu lub był narażony na bezpośrednie działanie światła słonecznego.



Gdzie należy wykonać wstrzyknięcie

1. Wybrać miejsce na powierzchni uda lub brzucha (z wyjątkiem powierzchni wokół pępka).



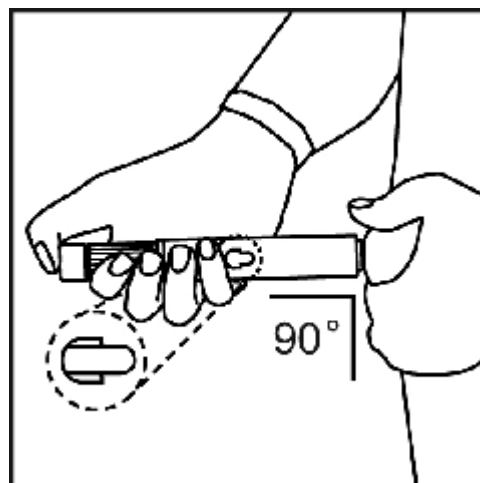
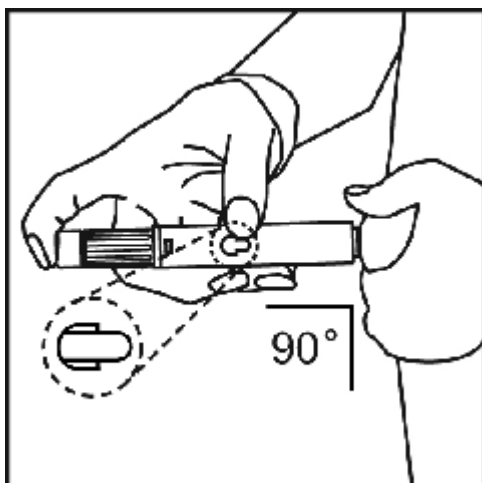
2. Za każdym razem wykonywać wstrzyknięcie w innym miejscu, aby nie doprowadzić do bolesności w jednym miejscu. Każde nowe wstrzyknięcie należy wykonywać w odległości co najmniej 3 cm od miejsca ostatniego wstrzyknięcia.
3. Nie wstrzykiwać w miejscu, gdzie skóra jest zaczerwieniona, zasiniona lub twarda. Może to być oznaką zakażenia.

Jak wykonać wstrzyknięcie

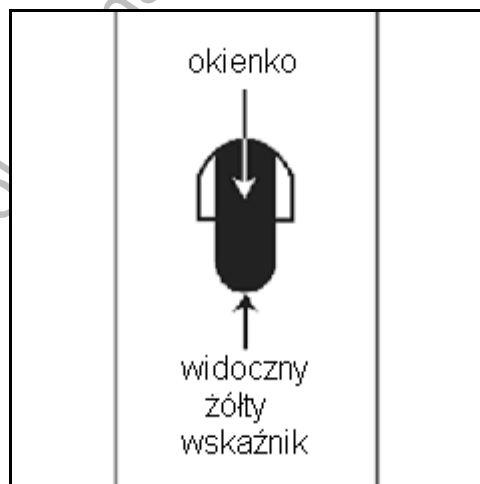
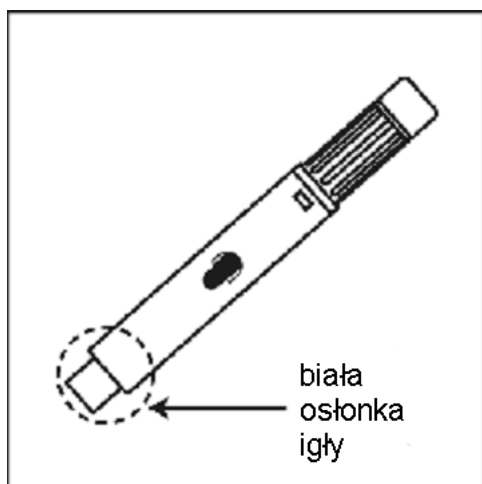
1. Przetrzeć miejsce wstrzyknięcia kolistym ruchem przy pomocy dołączonego gazika nasączonego alkoholem. Nie dotykać tego miejsca przed wstrzyknięciem.
2. Przytrzymać wstrzykiwacz jedną ręką, szarą nasadką („1”) do dołu. Drugą ręką ściągnąć szarą nasadkę („1”) prostym ruchem i wyrzucić nasadkę. Sprawdzić czy wraz z nasadką usunięta została mała szara osłonka igły strzykawki. Odsłonięta zostanie teraz biała osłonka igły. Nie dotykać igły osadzonej w cylindrze. **NIE NAKŁADAĆ POWTÓRNIE NASADKI**, ponieważ może to uszkodzić znajdującą się wewnątrz igłę.
3. Ściągnąć prostym ruchem śliwkową nasadkę zabezpieczającą (oznaczona „2”) odsłaniając znajdujący się u góry przycisk aktywujący w kolorze śliwkowym. Wstrzykiwacz jest teraz gotowy do użycia. Nie naciskać przycisku aktywującego zanim wstrzykiwacz nie zostanie ustawiony w odpowiednim położeniu, ponieważ spowoduje to uwolnienie leku. **NIE NAKŁADAĆ POWTÓRNIE NASADKI**, ponieważ może to spowodować uwolnienie leku ze wstrzykiwacza.

Wykonywanie wstrzyknięcia

1. Wolną ręką delikatnie uchwycić sporą powierzchnię oczyszczonej skóry i mocno przytrzymać (patrz poniżej).
2. Umieścić białe zakończenie wstrzykiwacza pod kątem prostym (90°) do skóry tak, aby widoczne było okienko.
3. Przytrzymując cylinder wstrzykiwacza, nacisnąć lekko na miejsce wstrzyknięcia (przytrzymując w miejscu i nie poruszając).
4. Gdy pacjent gotowy jest do wykonania wstrzyknięcia, należy nacisnąć palcem wskazującym lub kciukiem znajdujący się u góry przycisk aktywujący w kolorze śliwkowym (patrz poniżej). Słychać trzask, gdy igła zostanie uwolniona, a pacjent odczuje lekkie ukłucie podczas wprowadzania igły pod skórę.
5. Naciskać przycisk i przytrzymywać wstrzykiwacz w miejscu naciskając z tą samą siłą przez około **10 sekund, co zapewni wstrzyknięcie całej dawki**. Nie usuwać wstrzykiwacza podczas wykonywania wstrzyknięcia.



6. Podczas wstrzyknięcia widać przesuwanie się żółtego wskaźnika do okienek. Wstrzyknięcie jest zakończone, kiedy żółty wskaźnik przestaje się przesuwać.
7. Prostym ruchem unieść wstrzykiwacz znad miejsca wstrzyknięcia. Biała osłonka igły zsunie się po igłę i wskoczy na miejsce na jej zakończeniu. Nie próbować dotknąć igły. Biała osłonka na igłę zabezpiecza przed jej dotknięciem.



8. W miejscu wstrzyknięcia może się pojawić kropla krwi. Przy pomocy wacika lub gazika można ucisnąć miejsce wstrzyknięcia przez 10 sekund. Nie trzeć miejsca wstrzyknięcia. Można nałożyć przylepiec z opatrunkiem.

Wyrzucanie wstrzykiwacza

- Nie nakładać powtórnie żadnej z nasadek na wstrzykiwacz.
- Natychmiast włożyć wykorzystany wstrzykiwacz do specjalnego pojemnika zgodnie z instrukcjami lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.
- Trzymać ten pojemnik w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.
- Nigdy nie wyrzucać wykorzystanych wstrzykiwaczy do domowych pojemników na śmieci.
- Każdy wstrzykiwacz stosować wyłącznie do jednego wstrzyknięcia.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Trudexa

W razie przypadkowego wstrzyknięcia leku Trudexa częściej niż to zalecił lekarz, należy zgłosić się do lekarza i poinformować o przyjęciu dodatkowej dawki. Zawsze należy ze sobą zabrać opakowanie zewnętrzne leku, nawet jeśli jest ono puste.

Pominięcie zastosowania leku Trudexa

Jeśli pacjent zapomni wykonać wstrzyknięcie, powinien wstrzyknąć następną dawkę leku Trudexa, gdy tylko sobie o tym przypomni. Kolejną dawkę należy wstrzyknąć w ustalonym pierwotnie dniu.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Trudexa może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Większość działań niepożądanych ma łagodny lub umiarkowany charakter. Niektóre jednak mogą być poważne i wymagać leczenia. Działania niepożądane mogą występować co najmniej przez 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku.

W razie pojawienia się któregośkolwiek z poniższych objawów należy natychmiast powiadomić lekarza:

- ciężka wysypka, pokrzywka lub inne objawy reakcji alergicznej;
- obrzęk twarzy, dłoni, stóp;
- trudności w oddychaniu, trudności w połykaniu;
- duszność podczas wysiłku lub po położeniu się lub obrzęk stóp;
- objawy i oznaki wskazujące na zaburzenia krwi takie, jak utrzymująca się gorączka, wylewy podskórne, krwawienie, bladość.

W razie stwierdzenia któregośkolwiek z poniższych objawów należy tak szybko jak to możliwe powiadomić lekarza:

- objawy zakażenia takie, jak gorączka, złe samopoczucie, zranienia, kłopoty z zębami, uczucie pieczenia podczas oddawania moczu;
- uczucie osłabienia lub zmęczenia;
- kaszel;
- wrażenie mrowienia;
- wrażenie drętwienia;
- podwójne widzenie;
- osłabienie siły mięśni w kończynach.

Opisane powyżej objawy mogą być oznakami wymienionych poniżej działań niepożądanych, które obserwowano podczas stosowania leku Trudexa.

Bardzo często ($\geq 1/10$ pacjentów):

- odczyny w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, obrzęk, zaczerwienienie lub świąd).

Często ($\geq 1/100$ i $< 1/10$ pacjentów):

- zakażenia dolnych dróg oddechowych (takie jak zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc);
- zakażenia górnych dróg oddechowych (w tym przeziębienie, katar, zapalenie zatok);
- zakażenie dróg moczowych, opryszczka wargowa, półpasiec;
- zawroty głowy, w tym ośrodkowe zawroty głowy, ból głowy;
- zapalenie oka;
- kaszel, ból gardła;
- nudności, biegunka, bóle brzucha, owrzodzenie jamy ustnej;
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych;
- wysypka, świąd, wypadanie włosów;
- uczucie zmęczenia;
- gorączka.

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$ pacjentów):

- ciężkie zakażenia (takie jak posocznica [zakażenie krwi]), zakażenia stawów, grzybice;
- brodawki skórne;
- niedokrwistość, zmniejszenie liczby białych krwinek;
- reakcje alergiczne;
- zwiększenie stężenia lipidów, zaburzenia łaknienia;
- niepokój, depresja, senność i trudności z zasypianiem;
- zaburzenia neurologiczne (takie jak stwardnienie rozsiane i zapalenie nerwu wzrokowego), zaburzenia smaku;
- zaburzenia widzenia;
- dolegliwości uszne;
- wrażenie szybkiego bicia serca, podwyższone ciśnienie tętnicze;
- astma, duszność;
- objawy ze strony układu pokarmowego (takie jak wymioty, niestrawność, zaparcia), krwawienie z odbytnicy;
- zmiany skórne (takie jak łuszczyca, wyprysk lub zakażenia), swędząca wysypka, wolne gojenie się ran;
- osłabienie mięśni;
- zaburzenia ze strony układu moczowego (takie jak krew w moczu, zwiększenie częstości oddawania moczu);
- zwiększone krwawienie miesiączkowe;
- objawy grypopodobne, bóle w klatce piersiowej, obrzęki stóp.

Rzadko (< 1/1 000):

- jaskra;
- rak skóry;
- zaburzenia czynności tarczycy;
- białko w moczu.

Inne działania niepożądane, które obserwowano u pacjentów stosujących lek Trudexa: gruźlica i inne zakażenia oportunistyczne (zakażenia, które występują, gdy odporność na choroby ulega zmniejszeniu); choroby płuc.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK TRUDEXA

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Trudexa we wstrzykiwaczu po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie/blistrze/pudełku tekturowym. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Przechowywać wstrzykiwacz w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym. Nie zamrażać.

6. INNE INFORMACJE

Lek Trudexa 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu jest dostarczany w postaci jałowego roztworu 40 mg adalimumabu rozpuszczonego w 0,8 ml roztworu.

Co zawiera lek Trudexa

Substancją czynną leku jest adalimumab.

Inne składniki leku to mannitol, kwas cytrynowy jednowodny, sodu cytrynian, sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, polisorbat 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Trudexa we wstrzykiwaczu i co zawiera opakowanie

Wstrzykiwacz do jednorazowego użycia jest szarego i śliwkowego koloru i zawiera szklaną strzykawkę z lekiem Trudexa. Posiada dwie nasadki – szarą oznaczoną „1” i śliwkową oznaczoną „2”. Po obu stronach wstrzykiwacza znajduje się okienko przez które można zobaczyć roztwór leku Trudexa wewnątrz strzykawki.

Lek Trudexa we wstrzykiwaczu jest dostępny w opakowaniach zawierających 1, 2, 4 lub 6 wstrzykiwaczy. Do każdego wstrzykiwacza dołączony jest 1 gazik nasączony alkoholem. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Lek Trudexa jest także dostępny w fiolce lub ampułko-strzykawce.

Podmiot odpowiedzialny

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Wielka Brytania

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

Т.П. Абот Лабораторис С.А.
ул. Оборище № 45
София 1504
Тел.: + 359 2 846 8429

Magyarország

Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.
Teve u. 1/a-c.
H-1139 Budapest
Tel.: + 36 1 465 2100

Česká republika

Abbott Laboratories s. r. o.
Hadovka Office Park
Evropská 2590/33d
CZ-160 00 Praha 6
Tel: + 420 267 292 111

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
79, Simpson Street,
Marsa HMR 14,
Malta
Tel: + 356 22983201

Danmark

Abbott Laboratories A/S
Smakkedalen 6
DK-2820 Gentofte
Tlf: + 45 39 77-00-00

Deutschland

Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck-Ring 2
D-65205 Wiesbaden
Tel: + 49 (0) 6122 58-0

Eesti

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Riia
Läti
Tel: + 371 7605580

Ελλάδα

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ) A.B.E.E.
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

Nederland

Abbott BV
Siriusdreef 51
NL-2132 WT Hoofddorp
Tel: + 31 (0) 23 5544400

Norge

Abbott Norge AS
PO Box 1, N-1330 Fornebu
Martin Linges vei 25,
N-1367 Snarøya
Tlf: + 47 81 55 99 20

Österreich

Abbott Ges.m.b.H.
Perfektastrasse 84A
A-1230 Wien
Tel: + 43 1 891-22

Polska

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 41
PL-02-672 Warszawa
Tel.: + 48 22 606-10-50

Portugal

Abbott Laboratórios, Lda.
Estrada de Alfragide, nº 67
Alfrapark, Edifício D,
P-2610-008 Amadora
Tel: + 351 (0) 21 472 7100

România

Abbott Laboratories S.A.
Bucharest Business Park
Șos. București-Ploiești 1A
Corp B, etaj 3, sector 1
013681 București
Tel: +40 21 529 30 00

Slovenija

Abbott Laboratories d.o.o.
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 (1) 43 22 322

Slovenská republika

Abbott Laboratories Slovakia s.r.o.
Trnavská cesta 70
SK-821 02 Bratislava 2
Tel: + 421 (0) 2 4445 4176

Suomi/Finland

Abbott OY
Pihatörmä 1A/Gårdsbrinken 1B

(Latina)
Tel: + 39 06 928921

Κύπρος
Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Θεοτόκη 4B
1055 Λευκωσία
Τηλ.: + 357 22 34 74 40

Latvija
Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Tel: + 371 7605580

Lietuva
Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Latvia
Tel: + 371 7605580

FIN-02240 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4120

Sverige
Abbott Scandinavia AB
Box 509/Gårdsvägen 8
S-169 29 Solna/S-169 70 Solna
Tel: + 46 (0) 8 5465 67 00

United Kingdom
Abbott Laboratories Ltd
Abbott House
Unit 2, Vanwall Road
Vanwall Business Park
Maidenhead
Berkshire SL6 4XE - UK
Tel: + 44 (0) 1628 773355

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}