

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trudexa 40 mg soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon de 0,8 ml conține 40 mg adalimumab.

Adalimumabul este un anticorp monoclonal uman recombinant exprimat pe celulele ovariene de hamster chinezesc.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Poliartrita reumatoidă

Trudexa în combinație cu metotrexat este indicat în:

- tratamentul poliartritei reumatoide active, moderată până la severă, la pacienții adulți, atunci când răspunsul la medicamentele anti-reumatice modificatoare de boală, inclusiv metotrexat, este inadecvat.
- tratamentul poliartritei reumatoide active, severe și progresive, la pacienții adulți netratați anterior cu metotrexat.

Trudexa poate fi administrat în monoterapie în caz de intoleranță la metotrexat sau atunci când tratamentul continuu cu metotrexat este inadecvat.

S-a demonstrat că Trudexa reduce rata progresiei distrucției articulare evidențiată radiologic și ameliorează funcționalitatea articulară, atunci când este administrată în asociere cu metotrexat.

Artrita psoriazică

Trudexa este indicat în tratamentul artritei psoriazice active și progresive, la pacienții adulți, atunci când răspunsul la medicamentele anti-reumatice modificatoare de boală este inadecvat.

Spondilita anchilozantă

Trudexa este indicat în tratamentul spondilitei anchilozante active severe, la pacienți adulți, atunci când răspunsul la tratamentul convențional este inadecvat.

Boala Chron

Trudexa este indicat în tratamentul bolii Chron active severe, la pacienții care nu au răspuns la un tratament corespunzător și complet cu medicamente corticosteroidiene și/sau imunosupresoare; sau la pacienții care au intoleranță la acest tratament sau cărora le este contraindicat. La inițierea tratamentului, Trudexa trebuie utilizat concomitent cu medicamentele corticosteroidiene. Trudexa poate fi utilizat în monoterapie în cazul intoleranței la corticosteroizi sau atunci când continuarea tratamentului cu corticosteroizi nu este recomandată (vezi pct. 4.2).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Trudexa trebuie inițiat și supravegheat de medici specialiști cu experiență în diagnosticarea și tratamentul poliartritei reumatoide, artritei psoriazice, spondilitei anchilozante sau a bolii Chron. Pacienții tratați cu Trudexa trebuie să primească un card special de atenționare.

După instruirea corespunzătoare asupra tehnicii de injectare, pacienții pot să-și autoadministreze Trudexa dacă medicul lor consideră că acest lucru este adecvat și dacă se asigură supravegherea medicală în funcție de necesități.

În timpul tratamentului cu Trudexa, terapiile concomitente (de exemplu medicamentele corticosteroidiene și/sau imunomodulatoare) trebuie ajustate.

Adulți

Poliartrita reumatoidă

Doza recomandată de Trudexa pentru pacienții adulți cu poliartrită reumatoidă este de 40mg adalimumab administrată o dată la două săptămâni, ca doză unică, printr-o injecție subcutanată. Tratamentul cu metotrexat trebuie continuat pe durata tratamentului cu Trudexa.

Tratamentul cu glucocorticoizi, salicilați, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene sau analgezice poate fi continuat pe durata tratamentului cu Trudexa. În ceea ce privește asocierea cu medicamente antireumatice modificatoare de boală, în afară de metotrexat, vezi pct. 4.4 și 5.1.

Atunci când este utilizat în monoterapie, unii pacienți care prezintă o diminuare a răspunsului la Trudexa, pot beneficia de creșterea dozei de adalimumab la 40mg, o dată pe săptămână.

Artrita psoriazică și spondilita anchilozantă

Doza recomandată de Trudexa pentru pacienții adulți cu artrită psoriazică și spondilită anchilozantă este de 40 mg adalimumab administrată o dată la două săptămâni, ca doză unică, printr-o injecție subcutanată.

Pentru toate indicațiile terapeutice menționate mai sus, datele disponibile sugerează că răspunsul clinic este obținut, de obicei, în cursul a 12 săptămâni de tratament. Continuarea tratamentului trebuie reevaluată atent în cazul unui pacient care nu răspunde la tratament în cursul acestei perioade.

Boala Chron

La inițierea tratamentului, doza recomandată de Trudexa pentru pacienții adulți cu boala Chron severă este de 80 mg în săptămâna 0 urmată de 40 mg în săptămâna 2. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament, se poate utiliza doza de 160 mg în săptămâna 0 (doza se administrează sub forma a patru injecții într-o zi sau două injecții pe zi, două zile consecutiv), 80 mg în săptămâna 2, cu atenționarea că riscul apariției reacțiilor adverse este mai mare la inițierea tratamentului.

După inițierea tratamentului, doza recomandată este de 40 mg la două săptămâni sub forma injecției subcutanate. Altă variantă, dacă un pacient a întrerupt tratamentul cu Trudexa și semnele și simptomele bolii au reapărut, Trudexa se poate readministra. Experiența privind readministrarea după mai mult de 8 săptămâni de la ultima doză este limitată.

În timpul tratamentului de întreținere, medicamentele corticosteroidiene se întrerup progresiv conform ghidurilor de practică medicală.

Unii pacienți care au avut un răspuns redus la tratament pot beneficia de o creștere a dozei de Trudexa la 40 mg săptămânal.

Unii pacienți, care nu au răspuns la tratament până în săptămâna 4, pot beneficia de un tratament continuu de întreținere timp de 12 săptămâni. Continuarea tratamentului trebuie reconsiderată atent la pacienții care nu au răspuns în timpul acestei perioade de timp.

Pacienții vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei.

Copii și adolescenți

Nu sunt date privind utilizarea la copii.

Pacienți cu funcție renală/hepatică alterată

Trudexa nu a fost studiată în cadrul acestor populații de pacienți. Nu se pot face recomandări asupra dozei.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Tuberculoză activă sau alte infecții severe cum sunt stări septice și infecții oportuniste (vezi pct. 4.4).

Insuficiență cardiacă moderată până la severă (clasa III/IV NYHA) (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Infecții

Pacienții trebuie monitorizați atent în vederea detectării infecțiilor, inclusiv a tuberculozei, înainte, în timpul și după tratamentul cu Trudexa. Deoarece eliminarea adalimumabului poate dura până la cinci luni, monitorizarea trebuie continuată pe întreg parcursul acestei perioade.

Tratamentul cu Trudexa nu trebuie inițiat în cazul pacienților cu infecții active, inclusiv infecții cronice sau localizate, până când acestea nu sunt controlate.

Pacienții care dezvoltă o nouă infecție pe durata tratamentului cu Trudexa trebuie monitorizați atent. Administrarea Trudexa trebuie întreruptă dacă un pacient prezintă o nouă infecție gravă, până când aceasta este controlată. Este necesară prudență din partea medicilor atunci când trebuie să se ia în considerare recomandarea tratamentului cu Trudexa la pacienții cu antecedente de infecții recidivante sau cu boli de fond care pot predispute la infecții, inclusiv utilizarea concomitentă a medicamentelor imunosupresoare.

În timpul tratamentului cu Trudexa s-au raportat infecții grave, sepsis, tuberculoză, și alte infecții oportuniste, incluzând decese.

Infecții severe:

În studii clinice s-a demonstrat o creștere a riscului de infecții la pacienții care utilizează Trudexa și aceasta a fost confirmată de rapoartele studiilor de după punere pe piață. O importanță deosebită o au infecțiile cum sunt pneumonia, pielonefrita, artrita septică și septicemia.

Tuberculoza:

S-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienții care utilizează Trudexa. Trebuie notat că în majoritatea acestor cazuri, localizarea tuberculozei era extrapulmonară, ca de exemplu forma diseminată.

Înainte de inițierea tratamentului cu Trudexa, toți pacienții trebuie evaluați pentru depistarea tuberculozei active și inactive (latente). Această evaluare trebuie să includă o anamneză medicală detaliată care să cuprindă antecedente personale privind tuberculoza sau un posibil contact anterior cu pacienți cu tuberculoză activă, precum și tratament imunosupresor anterior și/sau prezent. Testele de screening adecvate, adică intradermoreacția la tuberculină și radiografia toracică, trebuie efectuate la toți pacienții (se pot aplica recomandări locale). Este recomandat ca efectuarea acestor teste să fie înregistrată pe "Cardul de alertare al pacientului". Se reamintește medicilor care prescriu acest medicament, riscul apariției rezultatelor fals negative ale intradermoreacției la tuberculină, mai ales la pacienții cu grav bolnavi sau cu imunitatea compromisă.

Dacă este diagnosticată tuberculoza activă, tratamentul cu Trudexa nu trebuie inițiat (vezi pct. 4.3).

Dacă este diagnosticată tuberculoza latentă, înainte de începerea tratamentului cu Trudexa trebuie inițiată o profilaxie antituberculoasă adecvată conform recomandărilor locale. În această situație, trebuie analizat cu atenție raportul beneficiu/risc al tratamentului cu Trudexa.

Pacienții trebuie sfătuiți să solicite consult medical dacă în timpul sau după tratamentul cu Trudexa apar semne/simptome care sugerează infecția tuberculoasă (de ex. tuse persistentă, astenie/scădere ponderală, subfebrilitate).

Alte infecții oportuniste:

Au fost raportate infecții oportuniste importante și grave asociate cu tratamentul cu Trudexa, de exemplu pneumonia cu pneumocistis carinii, histoplasmoză diseminată, listerioză și aspergiloză.

Trebuie luate în considerare posibilitatea apariției infecțiilor oportuniste dacă la un pacient care primește Trudexa apar semnele specifice infecției trenante/simptome atipice sau deteriorarea stării generale.

Reactivarea hepatitei B

Reactivarea hepatitei B are loc la pacienții purtători cronici ai acestui virus care primesc antagoniști de TNF, inclusiv Trudexa. Unele cazuri au avut un rezultat letal. Înaintea inițierii tratamentului cu Trudexa, pacienții cu risc de infecție cu VHB trebuie evaluați din punct de vedere al prezenței infecției VHB. Purtătorii VHB care necesită tratament cu Trudexa trebuie atent monitorizați în ceea ce privește semnele și simptomele infecției active cu VHB în timpul tratamentului și câteva luni după terminarea terapiei. Nu sunt disponibile date corespunzătoare privind prevenirea reactivării HVB la pacienții purtători de VHB care primesc tratament antiviral concomitent cu tratamentul cu antagoniști de TNF. Administrarea Trudexa trebuie întreruptă la pacienții la care apare reactivarea hepatitei B și trebuie inițiat un tratament eficient antiviral cu tratament de susținere adecvat.

Evenimente neurologice

Antagoniștii TNF (factor de necroză tumorală), printre care și Trudexa, au fost asociați în cazuri rare cu exacerbarea simptomelor clinice și/sau a parametrilor radiologici ai bolii demielinizante. Medicii care prescriu tratamentul cu Trudexa trebuie să fie prudenți în cazul pacienților cu afecțiuni demielinizante ale sistemului nervos central, pre-existente sau cu debut recent.

Reacții alergice

În timpul studiilor clinice, nu au fost raportate reacții adverse alergice grave în cazul administrării subcutanate de Trudexa. În timpul studiilor clinice, reacțiile alergice non-grave asociate tratamentului cu Trudexa au fost raportate ca fiind mai puțin frecvente. În timpul supravegherii după punerea pe piață, reacțiile alergice grave după administrarea de Trudexa, inclusiv anafilaxia, au fost raportate ca fiind foarte rare. Dacă apare o reacție anafilactică sau altă reacție alergică gravă, administrarea de Trudexa trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiat un tratament corespunzător.

Capacul de protecție pentru acul seringii conține cauciuc natural (latex). Acesta poate cauza reacții alergice importante în cazul pacienților alergici la latex.

Imunosupresia

În cadrul unui studiu în care au fost incluși 64 pacienți cu poliartrită reumatoidă care au fost tratați cu Trudexa, nu s-au evidențiat scăderea hipersensibilității de tip întârziat, scăderea nivelurilor de imunoglobuline sau modificarea numărului de celule T și B efectoare, de celule NK, de monocite/macrofage și de neutrofile.

Afecțiuni maligne și limfoproliferative

În etapa de control a studiilor clinice privind antagoniștii TNF au fost raportate mai multe cazuri de afecțiuni maligne inclusiv limfom în cazul pacienților care au primit antagoniști TNF comparativ cu pacienții din grupul de control. Totuși, incidența a fost rară. În plus, există o creștere a riscului inițial privind apariția limfoamelor la pacienții cu poliartrită reumatoidă cu boală inflamatorie foarte activă și de lungă durată, care complică estimarea gradului de risc. Pe baza cunoștințelor actuale, nu poate fi exclus riscul apariției limfoamelor sau a altor afecțiuni maligne la pacienții tratați cu antagoniști TNF.

Nu au fost derulate studii clinice care să includă pacienți cu afecțiuni maligne în antecedente sau pacienți care au continuat tratamentul cu Trudexa după apariția de boli maligne în timpul acestui tratament. Astfel, trebuie luate precauții suplimentare atunci când se ia în considerare inițierea tratamentului cu Trudexa la acești pacienți (vezi pct. 4.8).

Într-un studiu clinic de tatonare evaluând utilizarea altui medicament anti-TNF, infliximab au fost raportate la pacienții tratați cu infliximab comparativ cu un grup control, cazuri de boli pulmonare obstructive cronice (BPOC) moderate până la severe, mai multe cazuri de afecțiuni maligne, mai ales la nivelul plămânului, capului sau gâtului. Toți pacienții aveau un istoric de fumat intens. De aceea, trebuie avută grijă atunci când se utilizează antagoniști TNF la pacienții BPOC precum și la pacienții cu risc crescut pentru afecțiunile maligne cauzate de fumatul intens.

Reacții hematologice

Au fost raportate rare cazuri de pancitopenie, inclusiv anemie aplastică în cazul tratamentului cu antagoniști de TNF. În cazul folosirii Trudexa au fost raportate rareori reacții adverse la nivelul sistemului hematologic, inclusiv citopenie semnificativă clinic (ex. trombocitopenie, leucopenie). Toți pacienții care primesc Trudexa trebuie atenționați să solicite imediat consult medical dacă apar semne și simptome care sugerează tulburări hematologice (ex. febră persistentă, echimoze, sângerare, paloare). Întreruperea tratamentului cu Trudexa trebuie luat în considerare în cazul pacienților care au tulburări hematologice semnificative.

Vaccinări

Într-un studiu la 226 subiecți adulți cu artrită reumatoidă care au fost tratați cu adalimumab sau cu placebo, au fost observate răspunsuri similare la vaccinul pneumococic standard valent-23 și la vaccinul trivalent gripal. Nu sunt date disponibile privind transmiterea secundară a infecției de către vaccinurile cu virus viu la pacienții care primesc Trudexa. Pacienții tratați cu Trudexa pot primi vaccinările curente, cu excepția vaccinurilor cu virus viu.

Insuficiență cardiacă congestivă

Într-un studiu clinic utilizând alt antagonist TNF, a fost observată agravarea insuficienței cardiace congestive și creșterea mortalității determinate de insuficiența cardiacă congestivă. Au fost raportate, de asemenea, cazuri de agravare a insuficienței cardiace congestive la pacienții care au primit tratament cu Trudexa. Trudexa trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă ușoară (clasa I/II NYHA). Trudexa este contraindicată în cazul insuficienței cardiace moderate/severe (vezi

pct. 4.3). Tratatamentul cu Trudexa trebuie întrerupt la pacienții la care apar simptome noi de insuficiență cardiacă congestivă sau se agravează cele preexistente.

Reacții autoimune

Tratatamentul cu Trudexa poate determina formarea de anticorpi autoimuni. Impactul tratamentului pe termen lung cu Trudexa privind dezvoltarea bolilor autoimune nu este cunoscut. Nu trebuie continuat tratamentul cu Trudexa dacă la un pacient apar semne sugestive pentru sindromul asemănător lupusului ca urmare a tratamentului cu Trudexa și este pozitiv pentru anticorpii anti ADN dublu spiralat (vezi pct. 4.8).

Administrarea simultană de antagoniști TNF și de anakinra

În cadrul studiilor clinice în care s-au folosit simultan anakinra și un alt antagonist TNF, etanercept, au fost raportate infecții severe fără evidențierea unor beneficii clinice suplimentare comparativ cu administrarea de etanercept în monoterapie. Din cauza tipului de reacții adverse întâlnite în cazul administrării terapiei simultane de etanercept și anakinra, toxicitate similară poate rezulta, de asemenea, și în cazul administrării concomitente de anakinra și un alt antagonist de TNF. De aceea, nu este recomandată asocierea de adalimumab și anakinra.

Chirurgie

Există experiență limitată cu privire la siguranța procedurilor chirurgicale la pacienții tratați cu Trudexa. Dacă se intenționează să se efectueze o intervenție chirurgicală, trebuie luat în considerare timpul de înjumătățire lung al adalimumabului. În cazul în care un pacient necesită intervenție chirurgicală în timpul tratamentului cu Trudexa, trebuie monitorizat atent în vederea depistării infecțiilor și trebuie luate măsuri corespunzătoare. Există experiență limitată privind siguranța la pacienții la care se efectuează artroplastie și sunt în tratament cu Trudexa.

Ocluzie intestinală

Eșecul tratamentului bolii Chron poate indica prezența unei stricturi fibroase fixe care necesită tratament chirurgical. Datele disponibile până acum arată că tratamentul cu Trudexa nu agravează sau nu determină apariția stricturilor.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Trudexa a fost studiată atât la pacienți cu poliartrită reumatoidă și artrită psoriazică cărora li se administra Trudexa în monoterapie, cât și la pacienți care luau concomitent metotrexat. Formarea de anticorpi a fost mai scăzută (< 1%) atunci când Trudexa a fost administrată împreună cu metotrexatul, comparativ cu utilizarea acestuia în monoterapie. Administrarea Trudexa fără metotrexat a determinat creșterea formării de anticorpi, creșterea clearance-ului și reducerea eficacității adalimumabului (vezi pct. 5.1).

4.6 Sarcina și alăptarea

Pentru Trudexa, nu există date clinice privind expunerea gravidelor.

Într-un studiu privind toxicitatea asupra dezvoltării, efectuat la maimuțe, nu au existat semne de toxicitate maternă, de embriotoxicitate sau de teratogeneză. Nu sunt disponibile date preclinice despre toxicitatea postnatală și efectele adalimumab asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

Administrarea de adalimumab în timpul sarcinii poate afecta răspunsul imun normal al nou-născutului din cauza acțiunii medicamentului de inhibare a TNF α . Administrarea de adalimumab nu este recomandată în timpul sarcinii. Femeilor cu potențial fertil li se recomandă imperios să utilizeze mijloace contraceptive adecvate pentru a preveni apariția sarcinii și să continue utilizarea acestora pe o perioadă de cel puțin cinci luni de la întreruperea tratamentului cu Trudexa.

Utilizarea în timpul alăptării

Nu se știe dacă adalimumab este excretat în laptele uman sau absorbit în circulația sistemică după ingerare.

Totuși, deoarece imunoglobulinele umane sunt excretate în lapte, femeile trebuie să evite alăptarea timp de cel puțin cinci luni de la întreruperea tratamentului cu Trudexa.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii referitoare la efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Studii clinice

Trudexa a fost studiat la 5293 pacienți în cadrul unor studii clinice placebo-controlate și deschise. Aceste studii au inclus pacienți cu poliartrită reumatoidă de lungă durată sau cu instalare recentă, precum și pacienți cu artrită psoriazică, spondilită anchilozantă și boală Chron. Datele din tabelul 1 au la bază studiile (I-IX, CLASSIC I, GAIN și CHARM) (descrise la pct. 5.1) în care sunt implicați 3271 pacienți care au primit Trudexa și 1809 pacienți care au primit placebo sau un comparator activ în perioada de control.

Procentul pacienților care au întrerupt tratamentul datorită evenimentelor adverse în perioada controlată dublu- orb din cadrul studiilor I-IX, CLASSIC I, GAIN și CHARM a fost de 5,7% pentru pacienții care au primit Trudexa și 5,3% pentru grupul de control.

Evenimentele adverse raportate în cadrul studiilor I-IX, CLASSIC I, GAIN și CHARM, atât cele clinice cât și cele de laborator, considerate ca având o legătură cel puțin posibilă cu administrarea de adalimumab, sunt prezentate în funcție de sistemele și organele afectate, precum și de frecvență (foarte frecvente $\geq 1/10$; frecvente $\geq 1/100$ la $< 1/10$; mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ la $< 1/100$) și rare $< 1/1000$ în Tabelul 1 următor. În cadrul fiecărui grup privind frecvența, efectele adverse sunt menționate în ordinea descrescândă a severității.

Tabelul 1
Efecte adverse în cadrul studiilor clinice

Sisteme și organe	Frecvență	Reacție adverse
Infecții și infestări	Frecvente	infecții ale tractului respirator inferior (inclusiv pneumonie, bronșită), infecții virale (inclusiv gripă, infecții cu virusul herpetic), candidoză, infecții bacteriene (inclusiv infecțiile tractului urinar), infecții ale tractului respirator superior.
	Mai puțin frecvente	sepsis, infecții oportuniste (inclusiv tuberculoză, histoplasmoză), abces, infecții articulare, infecții ale plăgilor, infecții cutanate (inclusiv celulită și impetigo), infecții micotice superficiale (inclusiv ale pielii, unghiilor și ale piciorului).
	Rare	faseită necrozantă, meningită virală, diverticulită.
Tumori maligne și benigne (incluzând chisturi și polipi)	Mai puțin frecvente	papilom cutanat

	Rare	limfom, tumori solide ale organelor (inclusiv ale sânului, ale ovarelor, ale testiculelor), carcinom cutanat cu celule scoamoase.
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	limfopenie neutropenie (inclusiv agranulocitoză),
	Mai puțin frecvente	leucopenie, trombocitopenie, anemie, limfadenopatie.
	Rare	pancitopenie, trombocitopenie idiopatică, purpură
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	lupus eritematos sistemic, angioedem, hipersensibilitate la medicament, alergii sezonieră
	Rare	boala serului
Tulburări endocrine	Rare	afecțiuni ale tiroidei (inclusiv gușă)
Tulburări metabolice și de nutriție	Mai puțin frecvente	hipopotasemie, creșterea lipidelor serice, tulburări ale apetitului (inclusiv anorexie).
	Rare	hipercalcemie
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente	tulburări ale dispoziției, anxietate (inclusiv nervozitate și agitație)
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	amețeală (inclusiv vertij), cefalee, tulburări senzoriale neurologice (inclusiv parestezie)
	Mai puțin frecvente	sincopă, migrenă, tremor, tulburări ale somnului
	Rare	scleroză multiplă
Tulburări oculare	Frecvente	infecție, iritație sau inflamație ale ochiului
	Mai puțin frecvente	tulburări de vedere, tulburări ale senzației oculare
	Rare	panoftalmie, irită, glaucom
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente	tinitus, tulburări acustice (inclusiv durere și bosă)
	Rare	pierderea auzului
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	aritmie, tahicardie, palpitații
	Rare	stop cardiac, insuficiență coronariană, angină pectorală, exudat pericardic
Tulburări vasculare	Mai puțin	hipertensiune, hiperemie facială, hematom

	frecvente	
	Rare	ocluzii vasculare, stenoza aortică, tromboflebită, anevrism aortic
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	tuse, dureri nazofaringiene
	Mai puțin frecvente	astm, dispnee, disfonie, congestie nazală
	Rare	edem pulmonar, edem faringian, exudat pleural, pleurezie
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	diaree, dureri abdominale, stomatită și ulcerații ale gurii, greață
	Mai puțin frecvente	hemoragii rectale, gastrită, vărsături, dispepsie, flatulență, constipație
	Rare	stenoza intestinală, colită, enterită, esofagită
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	enzime hepatice serice crescute
	Rare	necroză hepatică, hepatită
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	erupții cutanate, dermatită și eczemă, prurit, căderea părului
	Mai puțin frecvente	urticarie, psoriazis, echimoze și accentuarea echimozelor, purpură
	Rare	eritem multiform, hipodermită
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	dureri musculo-scheletice
	Rare	rabdomioliză
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	hematurie, insuficiență renală, simptome ale vezicii urinare și uretrale
	Rare	proteinurie, dureri renale
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Mai puțin frecvente	tulburări ale ciclului menstrual și ale sângerării uterine.
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	reacție la locul injectării (inclusiv durere, tumefacție, roșeață sau prurit)
	Frecvente	pirexie, fatigabilitate (inclusiv astenie și stare de rău),
	Mai puțin frecvente	dureri la nivelul toracelui, edem, sindrom de tip gripal
Investigații diagnostice	Mai puțin frecvente	creșterea concentrației sanguine a creatinin fosfochinazei, prelungirea timpului de tromboplastină parțial activată, autoanticorpi

		prezenți
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Mai puțin frecvente	leziuni accidentale, tulburări ale vindecării

Reacții la locul injectării

În cele douăsprezece studii clinice placebo controlate, 16% dintre pacienții tratați cu Trudexa au prezentat reacții la locul injectării (eritem și/sau prurit, hemoragie, durere sau tumefacție), comparativ cu 10% din pacienți cărora li s-a administrat placebo sau comparator activ. În general, reacțiile la locul injectării nu au necesitat întreruperea administrării medicamentului.

Infecții

În cele douăsprezece studii clinice controlate, rata infecțiilor a fost de 1,49 per pacient-an de tratament la pacienții tratați cu Trudexa și de 1,42 per pacient-an de tratament la pacienții tratați cu placebo și comparator activ. Infecțiile au fost reprezentate în primul rând de infecții ale tractului respirator superior, bronșită și infecții ale tractului urinar. Majoritatea pacienților au continuat tratamentul cu Trudexa după vindecarea infecțiilor.

Incidența infecțiilor grave a fost de 0,03 per pacient-an în cazul pacienților tratați cu Trudexa și de 0,03 per pacient-an de tratament în cazul pacienților tratați cu placebo și comparator activ.

În studiile clinice controlate și deschise în care s-a folosit Trudexa, au fost raportate infecții grave (inclusiv infecții letale, care au apărut rar), incluzând tuberculoza (inclusiv tuberculoză miliară și localizări extra-pulmonară) și infecții oportuniste invazive (ex. histoplasmoză diseminată, pneumonie cu pneumocistis carini, aspergiloză și listerioză). Cele mai multe cazuri de tuberculoză au apărut în primele opt luni după începerea tratamentului și poate reflecta recrudescența unei boli latente.

Afecțiuni maligne și limfoproliferative

Pe parcursul perioadelor de control din zece studii cu durată de cel puțin 12 săptămâni (I-IX și CHARM) cu Trudexa la pacienții cu artită reumatoidă activă moderată până la severă, cu artrită psoriazică, spondilită anchilozantă și boala Chron, s-au observat afecțiunile maligne altele decât limfomul și cancerul cutanat de tip ne-melanom în proporție de 5,7 (3,3-10,1) per 1000 ani-pacient dintre 2887 pacienți tratați cu Trudexa (interval de siguranță 95%), versus o proporție de 4,1 (1,5-10,9) per 1000 ani-pacient dintre 1570 pacienți din grupul control (durata medie de tratament a fost de 5,7 luni pentru Trudexa și 5,5 luni pentru pacienții grupului control). Proporția de cancer cutanat de tip ne-melanom a fost de 7,6 (4,7-12,4) per 1000 de ani-pacient dintre pacienții tratați cu Trudexa (interval de siguranță 95%) și de 2,0 (0,5-8,2) per 1000 ani-pacient dintre pacienții grupului control. Dintre aceste cancere cutanate, carcinoamele cu celule scoamoase au avut o proporție de 2,4 (1,0-5,7) per 1000 ani-pacient dintre pacienții tratați cu Trudexa (interval de siguranță 95%) și 0 per 1000 ani-pacient dintre pacienții grupului control. Procentul limfoamelor (interval de siguranță 95%) a fost de 1,0 (0,2-3,8) per 1000 ani-pacient dintre pacienții tratați cu Trudexa și de 1,0 (0,1-7,3) per 1000 ani-pacient dintre pacienții grupului control.

Combinând cele zece studii controlate (I-IX și CHARM) și studiile de extensie deschise în desfășurare cu o durată medie de aproximativ 2 ani, incluzând 4843 pacienți și peste 13000 ani-pacient de tratament, s-a observat o rată de apariție a afecțiunilor maligne, altele decât limfom și cancerul cutanat de tip ne-melanom, de aproximativ 13,6 per 1000 ani-pacient. Rata de apariție a cancerului cutanat de tip ne-melanom este de aproximativ 9 per 1000 ani-pacient și rata de apariție a limfomului de aproximativ 1,2 per 1000 ani-pacient.

În experiența de după punere pe piață, începând cu ianuarie 2003, mai ales la pacienții cu artrită reumatoidă, a fost raportată o rată a afecțiunilor maligne altele decât cancerul cutanat de tip ne-melanom de aproximativ 1,7 per 1000 ani-pacient. Rata raportată pentru cancerul cutanat de tip

ne-melanom și cea pentru limfom au fost de aproximativ 0,2 și respectiv 0,4 per 1000 ani-pacient (vezi pct. 4.4).

Autoanticorpi

În cadrul studiilor I-V, pacienților li s-au prelevat probe de ser pentru testare repetată în vederea depistării autoanticorpilor pentru poliartrita reumatoidă. În cadrul acestor studii, la 11,9% din pacienții tratați cu Trudexa și la 8,1% din pacienții care au primit placebo și comparatorul activ, care inițial au avut titrul negativ pentru anticorpii anti-nucleari, s-au semnalat titruri pozitive la 24 săptămâni. Doi pacienți din cei 3441 tratați cu Trudexa în toate studiile clinice privind poliartrita reumatoidă și artrita psoriazică au manifestat semne clinice care sugerau un sindrom recent instalat similar lupusului. Starea pacienților s-a ameliorat în urma întreruperii tratamentului. Nici un pacient nu a prezentat nefrită lupică sau simptome care să reflecte afectarea sistemului nervos central.

Creșterea enzimelor hepatice

Studii clinice privind poliartrita reumatoidă: în studiile clinice controlate privind poliartrita reumatoidă (Studiile I-IV), creșterea ALT a fost similară la pacienții care au primit adalimumab sau placebo. La pacienții cu poliartrita reumatoidă incipientă (durata bolii mai mică de 3 ani) (Studiul V), creșterea ALT a fost mai frecventă la grupul care a primit terapie asociată (Trudexa/metotrexat) comparativ cu grupurile care au primit metotrexat sau Trudexa în monoterapie.

Studii clinice privind artrita psoriazică: creșterea ALT a fost mai frecventă la pacienții cu artită psoriazică (Studiile VI-VII) comparativ cu pacienții înrolați în studiile clinice privind poliartrita reumatoidă.

În toate studiile (I-VII), pacienții a căror ALT era crescută au fost asimptomatici și în majoritate cazurilor creșterea ALT a fost tranzitorie și s-a normalizat pe parcursul continuării tratamentului.

Studii clinice privind boala Chron: în studiile clinice controlate, la pacienții care au primit adalimumab și la pacienții care au primit placebo, creșterea ALT a fost asemănătoare.

Reacții adverse adiționale raportate în studii clinice de Fază IV sau din supravegherea de după punerea pe piață

Reacțiile adverse adiționale enumerate în tabelul 2 au fost raportate după punerea pe piață sau din studiile clinice de fază IV:

Tabelul 2
Reacții adverse raportate după punerea pe piață și din studiile de fază IV

Sisteme și organe	Reacții adverse
Tulburări hepatobiliare	Reactivarea hepatitei B
Tulburări ale sistemului nervos	Tulburări de demielinizare (ex. nevrită optică)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Afecțiuni pulmonare interstițiale, inclusiv fibroză pulmonară
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat	Vasculită cutanată
Tulburări ale sistemului imunitar	Anafilaxie

4.9 Supradozaj

În studiile clinice nu a fost observată o toxicitate care să determine limitarea dozei. Cea mai mare doză evaluată a fost multiplul de 10mg/kg a dozei de adalimumab administrat intravenos.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupă farmacoterapeutică: medicamente imunosupresoare selective. Cod ATC: L04A A17

Mecanism de acțiune

Adalimumab se leagă specific de TNF și neutralizează funcția biologică a TNF blocând interacțiunea acestuia cu receptorii TNF p55 și p75 de pe suprafața celulei.

De asemenea, adalimumab modulează reacțiile biologice induse sau reglate de TNF, inclusiv modificările nivelurilor moleculelor de aderență răspunzătoare de migrarea leucocitelor (ELAM-1, VCAM-1 și ICAM-1 cu un CI_{50} de $1-2 \times 10^{-10}$ M).

Efecte farmacodinamice

La pacienții cu poliartrită reumatoidă, după tratamentul cu Trudexa, a fost constatată o scădere rapidă a nivelurilor reactanților de fază acută a inflamației (proteina C reactivă (CRP) și viteza de sedimentare a hematiilor (VSH)) și a citokinelor plasmatice (IL-6), comparativ cu niveourile inițiale. Concentrațiile serice ale metaloproteinazelor matriceale (MMP-1 și MMP-3) care determină remodelarea țesuturilor răspunzătoare de distrugerea cartilajului au fost, de asemenea, scăzute după administrarea de Trudexa. Pacienții tratați cu Trudexa au manifestat, de obicei, o ameliorare a semnelor hematologice ale inflamației cronice.

O scădere rapidă a nivelurilor CRP a fost, de asemenea, observată la pacienții cu boala Chron.

Studii clinice

Poliartrita reumatoidă

Administrarea Trudexa a fost evaluată la peste 3000 pacienți în toate studiile clinice efectuate pentru poliartrita reumatoidă. Unii pacienți au fost tratați o perioadă mai mare de 36 luni. Eficacitatea și siguranța Trudexa în tratamentul poliartritei reumatoide au fost evaluate în cadrul a cinci studii clinice randomizate, dublu-orb, bine controlate.

În Studiul I au fost evaluați 271 pacienți, cu vârsta ≥ 18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, la care tratamentul cu cel puțin un medicament antireumatic modificador de boală nu a dat rezultate, și la care administrarea de metotrexat în doze săptămânale de 12,5-25 mg (10 mg dacă manifestau intoleranță la metotrexat) nu a fost suficient de eficace și la care doza de metotrexat a rămas constantă la 10-25 mg săptămânal. Au fost administrate doze de 20, 40 sau 80 mg Trudexa sau placebo, din două în două săptămâni, timp de 24 săptămâni.

În Studiul II au fost evaluați 544 pacienți, cu vârsta ≥ 18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, la care tratamentul cu cel puțin un medicament antireumatic modificador de boală nu a dat rezultate. Doze de 20 sau 40 mg Trudexa subcutanat au fost administrate fie din două în două săptămâni, cu administrare de placebo în săptămânile alternative, fie săptămânal, timp de 26 săptămâni; placebo a fost administrat săptămânal pe aceeași perioadă. Nu a fost permis nici un alt medicament antireumatic modificador de boală.

În Studiul III au fost evaluați 619 pacienți cu vârsta ≥ 18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, la care administrarea săptămânală de metotrexat în doze de 12,5-25 mg (10 mg dacă manifestau intoleranță la metotrexat) nu a fost suficient de eficace și la care doza de metotrexat a rămas constantă la 12,5-25 mg săptămânal. În cadrul acestui studiu au existat trei grupuri. În primul grup s-au administrat injecții cu placebo, săptămânal, timp de 52 săptămâni. În cel de-al doilea grup

s-a administrat Trudexa în doză de 20 mg, săptămânal, timp de 52 săptămâni. În cel de-al treilea grup s-a administrat Trudexa în doză de 40 mg, din două în două săptămâni, cu administrare de placebo în săptămânile alternative. Ulterior, pacienții au fost înrolați într-o fază de extensie deschisă, în care s-a administrat Trudexa în doză de 40 mg din două în două săptămâni.

Studiul IV a evaluat în primul rând siguranța medicamentului la 636 pacienți cu vârsta ≥ 18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă, moderată până la severă. Au fost admiși în studiu fie pacienți care nu mai fuseseră niciodată tratați cu medicamente antireumatice modificatoare de boală, fie pacienți care și-au continuat tratamentul antireumatic pre-existent, cu condiția ca acesta să fie menținut pe o perioadă de minim 28 zile. Aceste tratamente au constat în administrarea de metotrexat, leflunomidă, hidroxiclorochină, sulfasalazină și/sau săruri de aur. Pacienții au fost randomizați cu Trudexa în doză de 40 mg sau placebo din două în două săptămâni, timp de 24 săptămâni.

În Studiul V au fost evaluați 799 pacienți adulți, cu poliartrită reumatoidă activă precoce moderată până la severă (durata medie a bolii mai mică de 9 luni), pacienți netratați anterior cu metotrexat. Acest studiu a evaluat eficacitatea tratamentului în ceea ce privește reducerea semnelor și simptomelor precum și rata progresiei deteriorărilor articulare în cazul utilizării Trudexa 40 mg administrat la două săptămâni/terapie concomitent cu metotrexat, Trudexa 40 mg la două săptămâni administrat în monoterapie și metotrexat în monoterapie, timp de 104 săptămâni.

Obiectivul principal final al studiilor I, II și III și obiectivul secundar final al studiului IV, a fost procentul de pacienți care au prezentat un răspuns ACR 20 (ameliorare clinică cu 20% în funcție de criteriile Colegiului American de Reumatologie) în săptămâna 24 sau 26. Obiectivul principal final al studiului V a fost procentul de pacienți care au obținut un răspuns ACR 50 în săptămâna 52. Studiile III și V au avut un obiectiv final suplimentar la 52 săptămâni și anume întârzierea progresiei bolii (evidențiată cu ajutorul parametrilor examinării radiologice). Studiul III a mai avut ca obiectiv primar final și modificarea calității vieții.

Răspunsul ACR

Procentul de pacienți tratați cu Trudexa care au obținut un răspuns ACR 20, 50 și 70 a fost consecvent în studiile I, II și III. Răspunsul terapeutic la doza de 40 mg administrată din două în două săptămâni este prezentat în tabelul 3.

Tabelul 3: Răspunsul ACR în cadrul studiilor placebo controlate (Procentul de pacienți)

Răspunsul	Studiul I ^{a*}		Studiul II ^{a*}		Studiul 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 luni	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 luni	NA	NA	NA	NA	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 luni	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 luni	NA	NA	NA	NA	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 luni	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 luni	NA	NA	NA	NA	4,5%	23,2%

^a Studiul I la 24 săptămâni, studiul II la 26 săptămâni, și studiul III la 24 și 52 săptămâni

^b 40 mg Trudexa administrate din două în două săptămâni

^c MTX = metotrexat

*p < 0,01, Trudexa față de placebo

În studiile I-IV, toate componentele individuale ale criteriilor răspunsului ACR (număr de articulații dureroase și tumefiate, evaluarea medicilor și pacienților referitoare la activitatea bolii și la durere, valorile indicelui de incapacitate (HAQ) și valorile CRP (mg/dl)) au fost ameliorate după 24 sau 26 săptămâni comparativ cu placebo. În studiul III, aceste ameliorări s-au menținut pe o durată de 52 săptămâni. În plus, ratele de răspuns ACR au fost menținute la majoritatea pacienților monitorizați în faza de extensie, deschisă a studiului, până la săptămâna 104.

În studiul IV, răspunsul ACR 20 la pacienții tratați cu Trudexa și tratamentul standard a fost, din punct de vedere statistic, semnificativ mai bun decât în cazul pacienților tratați cu placebo și tratamentul standard ($p < 0,001$).

În studiile I-IV, pacienții tratați cu Trudexa atinseseră deja atât răspuns ACR 20, cât și ACR 50, semnificative din punct de vedere statistic comparativ cu placebo, după numai una sau două săptămâni de la inițierea tratamentului.

În studiul V, la săptămâna 52, la pacienții cu poliartrită reumatoidă precocă, netratați anterior cu metotrexat, tratamentul concomitent cu Trudexa și metotrexat a dus la atingerea unui răspuns ACR mai rapid și semnificativ mai mare decât în cazul folosirii metotrexat în monoterapie și Trudexa în monoterapie. Răspunsurile au fost menținute până la săptămâna 104 (vezi tabelul 4).

**Tabelul 4: Răspunsul ACR în cadrul studiului V
(Procentul de pacienți)**

Răspuns	MTX n = 257	Trudexa n = 274	Trudexa/ MTX n = 268	valoare p ^a	valoare p ^b	valoare p ^c
ACR 20						
Săptămâna 52	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	< 0,001	0,043
Săptămâna 104	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
Săptămâna 52	45,9%	41,2%	61,6%	< 0,001	< 0,001	0,317
Săptămâna 104	42,8%	36,9%	59,0%	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
Săptămâna 52	27,2%	25,9%	45,5%	< 0,001	< 0,001	0,656
Săptămâna 104	28,4%	28,1%	46,6%	< 0,001	< 0,001	0,864
^a valoarea p este obținută prin compararea perechilor metotrexat monoterapie și combinația Trudexa/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney ^b valoarea p este obținută prin compararea perechilor Trudexa monoterapie și combinația Trudexa/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney ^c valoarea p este obținută prin compararea perechilor Trudexa monoterapie și metotrexat monoterapie folosindu-se testul U, Mann-Whitney						

În săptămâna 52, 42,9% din pacienții care au primit un tratament concomitent cu Trudexa și metotrexat au obținut remisiune clinică ($\text{DAS28} < 2,6$) comparativ cu 20,6% din pacienți care au primit metotrexat în monoterapie și 23,4% din pacienții care au primit Trudexa în monoterapie. Tratamentul concomitent cu Trudexa și metotrexat a fost superior din punct de vedere clinic și statistic în ceea ce privește obținerea unei remisiuni a bolii la pacienții cu poliartrită reumatoidă precocă moderată până la severă, comparativ cu tratamentul cu metotrexat ($p < 0,001$) sau Trudexa în monoterapie ($p < 0,001$). Răspunsul pentru cele două grupuri de monoterapie a fost similar ($p = 0,447$).

Răspunsul radiografic

În studiul III, în care pacienții tratați cu Trudexa au avut o durată medie a poliartritei reumatoide de aproximativ 11 ani, distrugerea articulară structurală a fost evaluată radiografic și exprimată ca modificare a scorului Sharp total modificat și a componentelor sale, a scorului de eroziune și a scorului de îngustare a spațiului articular. La 6 și 12 luni pacienții care au primit Trudexa concomitent cu metotrexat au demonstrat o evoluție radiografică semnificativ mai redusă decât pacienții care au

primit doar metotrexat. Datele din faza de extensie deschisă, arată că reducerea ratei de progresie a distrugerii structurale este menținută pe durata a 104 săptămâni (vezi tabelul 5).

Tabelul 5: Modificări radiografice medii timp de 12 luni în cadrul Studiului III

	Placebo/ MTX ^a	TRUDEXA/MTX 40 mg din două în două săptămâni	Placebo/MTX- TRUDEXA/MTX (Interval ^b de siguranță 95%)	Valoarea p
Scor Sharp total	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^c
Scor de uzură	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
Scor JSN ^d	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^a metotrexat

^b intervale de siguranță de 95% pentru diferențele de modificare a scorurilor între metotrexat și Trudexa.

^c Pe baza analizei scorurilor

^d Îngustarea spațiului articular

În studiul V, distrucția structurală a articulațiilor a fost evaluată radiologic și a fost formulată ca schimbare în scorul total Sharp (vezi tabelul 6).

Tabelul 6: Modificări medii radiografice în săptămâna 52, în cadrul Studiului V

	MTX n = 257 (95% interval de siguranță)	Trudexa n = 274 (95% interval de siguranță)	Trudexa/ MTX n = 268 (95% interval de siguranță)	valoare p ^a	valoare p ^b	valoare p ^c
Scor Sharp total	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Scor de eroziune	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Scor JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151
^a valoarea p este obținută prin compararea perechilor metotrexat monoterapie și combinația Trudexa/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney ^b valoarea p este obținută prin compararea perechilor Trudexa monoterapie și combinația Trudexa/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney ^c valoarea p este obținută prin compararea perechilor Trudexa monoterapie și metotrexat monoterapie folosindu-se testul U, Mann-Whitney						

După 52 și respectiv 104 săptămâni de tratament, procentul pacienților la care nu s-a observat progresie (modificare față de valoarea inițială a scorului total Sharp $\leq 0,5$) a fost semnificativ mai mare în grupul tratat concomitent cu Trudexa și metotrexat (63,8% și respectiv 61,2%) comparativ cu grupul tratat cu metotrexat în monoterapie (37,4% și respectiv 33,5%, $p < 0,001$) și grupul tratat cu Trudexa în monoterapie (50,7%, $p < 0,002$ și respectiv 44,5%, $p < 0,001$).

Calitatea vieții și funcționalitatea articulară

Calitatea vieții în funcție de starea de sănătate și funcția motorie au fost evaluate cu ajutorul indicelui de dizabilitate din chestionarul de evaluare a sănătății (Health Assessment Questionnaire – HAQ) în toate cele patru studii adecvate și bine controlate și a fost un obiectiv primar prespecificat la săptămâna 52 în studiul III. Toate dozele/schemele de administrare a Trudexa în toate cele patru studii au demonstrat ameliorarea mai mare, semnificativ statistic, a indexului HAQ față de situația inițială, în săptămâna 6, comparativ cu placebo. Aceeași situație a fost observată în studiul III la săptămâna 52. Rezultatele SF36 (Short Form Health Survey- Sondaj asupra stării de sănătate, forma prescurtată)

pentru toate dozele/schemele de administrare a Trudexa din cele patru studii susțin observațiile/rezultatele anterior anunțate cu scoruri semnificative statistic ale evaluării componentei fizice precum și cu scoruri semnificative statistic referitoare la durere și la domeniul vitalității pentru doza de 40 mg o dată la 2 săptămâni. În toate cele trei studii în care s-a monitorizat fatigabilitatea (studiile I, III, IV), a fost observată o reducere semnificativă statistic a acesteia, așa cum a fost evaluată prin scorurile de evaluare funcțională a terapiei pentru o boală cronică (FACIT).

În studiului III, ameliorarea funcției motorii și a calității vieții a fost menținută până în săptămâna 104 de tratament de tip "deschis".

În studiul V îmbunătățirea indecelui de disabilitate HAQ și componenta fizică a SF36 au prezentat o ameliorare mai mare în tratamentul concomitent cu Trudexa și metotrexat comparativ cu tratamentul cu metotrexat și Trudexa în monoterapie, îmbunătățire care s-a menținut pe parcursul a 104 săptămâni ($p < 0,001$).

Artrita psoriazică

Administrarea Trudexa, 40 mg la două săptămâni, a fost studiată la pacienți cu artrită psoriazică moderată până la severă în două studii clinice placebo-controlate, studiile VI și VII. În studiul VI, cu o durată de 24 săptămâni, au fost tratați 313 pacienți adulți care au avut un răspuns necorespunzător la tratamentul cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, dintre aceștia aproximativ 50% primeau metotrexat. În studiul VII, cu o durată de 12 săptămâni, au fost incluși 100 pacienți care au avut un răspuns necorespunzător la tratamentul DMARD.

Nu sunt date suficiente privind eficacitatea Trudexa la pacienții cu artrită psoriazică asemănătoare spondilitei ankilopoetice, datorită numărului mic de pacienți evaluați în studii (vezi tabelul 7).

Tabelul 7: Răspunsul ACR în cadrul studiilor placebo controlate privind artrita psoriazică (Procentul de pacienți)

Răspuns	Studiul VI		Studiul VII	
	Placebo N = 162	Trudexa N = 151	Placebo N = 49	Trudexa N = 51
ACR 20				
Săptămâna 12	14%	58%	16%	39% ^b
Săptămâna 24	15%	57%	N/A	N/A
ACR 50				
Săptămâna 12	4%	36%	2%	25% ^a
Săptămâna 24	6%	39%	N/A	N/A
ACR 70				
Săptămâna 12	1%	20%	0%	14% ^b
Săptămâna 24	1%	23%	N/A	N/A
^a $p < 0,001$ pentru toate comparațiile între Trudexa și placebo.				
^b $p < 0,05$ pentru toate comparațiile între Trudexa și placebo				
N/A nu este cazul				

Răspunsul ACR în studiul VI a fost similar cu și fără tratament concomitent cu metotrexat. Pacienții tratați cu Trudexa au prezentat îmbunătățire a funcției motorii așa cum s-a evaluat prin HAQ și Short Form Health Survey (SF 36), de la inițiere până la săptămâna 24.

Spondilita anchilozantă

În două studii clinice dublu-orb, placebo controlate, cu o durată de 24 săptămâni, au fost tratați cu Trudexa 40 mg din două în două săptămâni, 393 pacienți cu spondilită anchilozantă activă (scorul mediu inițial al activității bolii [Index Bath de activitate a spondilitei anchilozante (BASDAI)] a fost de 6,3 pentru toate grupurile) care au avut un răspuns necorespunzător la tratamentul obișnuit. 79 pacienți (20,1%) au fost tratați concomitent cu medicamente antireumatice modificatoare de boală și

37 pacienți (9,4%) au fost tratați cu glucocorticoizi. Perioada de studiu orb a fost urmată de perioada de studiu deschis, timp în care pacienții au primit tratament cu Trudexa 40 mg administrat subcutanat din două în două săptămâni pentru încă 28 săptămâni. Subiecții (n = 215, 54,7%) care nu au atins ASAS 20 în săptămâna 12, 16 sau 20, au primit adalimumab 40 mg săptămânal de la începutul perioadei de studiu deschis și s-a considerat ulterior în analiza statistică a studiului dublu orb ca fiind fără răspuns la tratament.

Într-un studiu mai mare (VIII) în care au fost înrolați 315 pacienți, rezultatele au arătat o îmbunătățire semnificativă statistic a semnelor și simptomelor la pacienți cu spondilită anchilozantă tratați cu Trudexa comparativ cu placebo. Un răspuns important a fost observat prima dată în săptămâna 2 și s-a menținut timp de 24 săptămâni (Tabel 8).

Tabelul 8: Rezultate privind eficacitatea în studiul SA placebo-controlat -Studiul VIII
Reducerea semnelor și simptomelor

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

***, ** Semnificativ statistic la $p < 0,001$, $< 0,01$ pentru toate comparațiile între Trudexa și placebo în săptămânile 2, 12 și 24.

^a Evaluare în spondilita anchilozantă

^b Index Bath de activitate a spondilitei anchilozante

Pacienții tratați cu Trudexa au avut SF36 și indicele din chestionarul de evaluare a stării de sănătate (ASQoL) semnificativ îmbunătățite în săptămâna 12 și s-a menținut în săptămâna 24.

Evoluții similare (nu toate semnificative statistic) au fost observate într-un studiu dublu-orb, randomizat, placebo-controlat (IX) la 82 pacienți adulți cu spondilită anchilozantă activă.

Boala Chron

Siguranța și eficacitate Trudexa au fost evaluate la peste 1400 pacienți cu boală Chron activă moderată până la severă (Index de Activitate a bolii Chron (IABC) ≥ 220 și ≤ 450) în studii placebo controlate dublu orb, randomizate. 478 din pacienții înrolați (32%) au fost definiți ca având o boală severă (scorul IABC > 300 și medicamentație concomitentă corticosteroidiană și/sau imunosupresoare) corespunzător populației definite în indicații (vezi pct. 4.1). Au fost permise doze fixe concomitente de aminosalicilați, corticosteroizi și/sau imunomodulatoare și 79% din pacienți au primit în continuare cel puțin unul dintre aceste medicamente.

Inducerea remisiei clinice (definită ca IABC < 150) a fost evaluată în două studii, CLASSIC I și GAIN. La unul din patru grupuri de tratament din studiul CLASSIC I, au fost randomizați 299 pacienți

fără antagoniști TNF; placebo în săptămâna 0 și 2, 160 mg Trudexa în săptămâna 0 și 80 mg în săptămâna 2, 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2 și 40 mg în săptămâna 0 și 20 mg în săptămâna 2. În studiul GAIN, 325 pacienți care nu au răspuns sau au avut intoleranță la infliximab au fost randomizați să primească ori 160 mg Trudexa în săptămâna 0 și 80 mg în săptămâna 2 sau placebo în săptămâna 0 și 2. Cei care nu au răspuns de la început la tratament au fost excluși din studiu și de aceea acești pacienți nu au fost evaluați în continuare.

În studiul CHARM a fost evaluată menținerea remisiei clinice. În studiul CHARM, 854 pacienți au primit deschis 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2. În săptămâna 4, pacienții au fost randomizați cu 40 mg la două săptămâni, 40 mg în fiecare săptămână, sau placebo, cu o durată totală a studiului de 56 săptămâni. Pacienții cu răspuns clinic (scăderea IABC ≥ 70) în săptămâna 4 au fost stratificați și analizați separat de cei care nu au răspuns clinic în săptămâna 4. Tratamentul cu corticosteroizi a fost permis după săptămâna 8.

Inducerea remisiei și ratele răspunsului din studiile CLASSIC I ȘI GAIN sunt prezentate în Tabelul 9.

Tabelul 9: Inducerea Remisiei Clinice și Răspuns

(Procentul Pacienților)					
	CLASSIC I: Pacienți care nu au primit anterior infliximab			GAIN: Pacienți care au primit anterior infliximab	
	Placebo	Trudexa	Trudexa	Placebo	Trudexa
	N = 74	80/40 mg	160/80 mg	N = 166	160/80 mg
		N = 75	N = 76		N = 159
Săptămâna 4					
Remisie clinică	12%	24%	36%*	7%	21%*
Răspuns clinic (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Toate valorile p sunt comparații pereche ale rapoartelor Trudexa *versus* placebo

* $p < 0,001$

** $p < 0,01$

Rate de remisie asemănătoare s-au observat în săptămâna 8 la tratamentele de inițiere cu 160/80 mg și 80/40 mg, iar în grupul 160/80 mg au fost notate mai frecvent reacții adverse.

În studiul CHARM, în săptămâna 4, 58% (499/854) din pacienți au avut răspuns clinic și au fost evaluați în analiza inițială. Din cei cu răspuns clinic în săptămâna 4, 48% au fost expuși anterior unui alt tratament anti TNF. Menținerea remisiei și ratele răspunsului clinic sunt prezentate în Tabelul 10. Rezultatele remisiei clinice au rămas relativ constante indiferent de expunerea anterioară la antagoniștii TNF.

Tabelul 10: Menținerea Remisiei Clinice și Răspunsul

(Procentul Pacienților)			
	Placebo	40 mg Trudexa la două săptămâni	40 mg Trudexa săptămânal
Săptămâna 26	N= 170	N= 172	N= 157
Remisie clinică	17%	40%*	47%*
Răspuns clinic (CR-100)	27%	52%*	52%**
Pacienți cu remisie fără steroizi timp de ≥ 90 zile ^a	3% (2/66)	19% (11/58) **	15% (11/74) **
Săptămâna 56	N = 170	N = 172	N = 157

Remisie clinică	12%	36%*	41%*
Răspuns clinic (CR-100)	17%	41%*	48%**
Pacienți cu remisie fără steroizi timp de ≥ 90 zile ^a	5% (3/66)	29% (17/58) **	20% (15/74) **

* $p < 0,001$ pentru Trudexa *versus* placebo comparații pereche ale rapoartelor

** $p < 0,02$ pentru Trudexa *versus* placebo comparații pereche ale rapoartelor

^a Pentru cei care au primit de la început corticosteroizi

Din pacienții care nu au răspuns în săptămâna 4, 43% dintre pacienții care au primit în continuare Trudexa au răspuns până în săptămâna 12, comparativ cu 30% dintr pacienții care au primit în continuare placebo. Aceste rezultate arată că unii pacienți care nu au răspuns până în săptămâna 4 au beneficiat de continuarea tratamentului pe parcursul a 12 săptămâni. Continuarea tratamentului mai mult de 12 săptămâni nu a avut ca rezultat un număr semnificativ mai mare de răspunsuri (vezi pct.4.2).

Calitatea vieții

În studiile CLASSIC I și GAIN, îmbunătățirea semnificativă statistic a indicelui total din chestionarul de evaluare a bolii intestinale privind semnele inflamatorii specifice bolii (IBDQ) a fost atinsă în săptămâna 4 la pacienții randomizați cu Trudexa 80/40 mg și 160/80 mg, comparativ cu placebo și a fost semnalată de asemenea, în studiul CHARM, în săptămâna 26 și 56 la pacienții din grupul adalimumab comparativ cu grupul placebo.

Imunogenicitatea

Formarea anticorpilor anti-adalimumab este asociată cu creșterea clearance-ului și reducerea eficacității adalimumabului. Aparent nu există o legătură între prezența anticorpilor anti-adalimumab și evenimentele adverse.

Pacienții din studiile I, II și III au fost testați repetat, în perioada cuprinsă între luna 6 și luna 12, în vederea depistării apariției anticorpilor față de adalimumab. În studiile pivot, au fost identificați anticorpi anti-adalimumab la 58/1053 (5,5%) pacienți tratați cu adalimumab, față de 2/370 (0,5%) cărora li se administra placebo. În cazul pacienților cărora nu li se administrat concomitent metotrexat, incidența a fost de 12,4%, față de 0,6% atunci când adalimumab a fost utilizat ca medicație suplimentară metotrexatului.

La pacienții cu artrită psoriazică, au fost identificați anticorpi anti-adalimumab la 38/376 subiecți (10%) tratați cu adalimumab. La pacienții care nu au primit metotrexat concomitent, incidența a fost de 13,5% (24/178 subiecți), comparativ cu 7% (14 din 198 subiecți) atunci când adalimumab a fost utilizat ca medicație suplimentară metotrexatului.

La pacienții cu spondilită anchilozantă au fost identificați anticorpii la 17/204 subiecți (8,3%) tratați cu adalimumab. La pacienții care nu au primit metotrexat concomitent, incidența a fost de 16/185 (8,6%), comparativ cu 1/19 (5,3%) atunci când adalimumab a fost utilizat ca medicație suplimentară metotrexatului.

La pacienții cu boala Chron, anticorpii anti-adalimumab au fost identificați la 7/269 subiecți tratați cu adalimumab (2,6%).

Deoarece analiza imunogenicității este specifică produsului, comparația ratelor apariției anticorpilor cu cele pentru celelalte produse nu este relevantă.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea subcutanată a unei doze unice de 40 mg, absorbția și distribuția adalimumab a fost lentă, cu atingerea concentrațiilor plasmatice maxime după aproximativ 5 zile de la administrare. Biodisponibilitatea absolută medie a adalimumab estimată din trei studii în urma administrării unei doze unice subcutanate de 40 mg, a fost de 64%. După administrarea de doze unice intravenoase variind între 0,25 și 10 mg/kg, concentrațiile au fost proporționale cu doza. După doze de 0,5 mg/kg (~40 mg), clearance-ul a variat între 11 și 15 ml/oră, volumul de distribuție (V_{ss}) a variat între 5 și 6 litri, iar timpul de înjumătățire mediu de fază terminală a fost de aproximativ două săptămâni. Concentrațiile de adalimumab din lichidul sinovial la mai mulți pacienți cu poliartrită reumatoidă a variat între 31-96% din concentrațiile plasmatice.

După administrarea subcutanată a 40 mg Trudexa la două săptămâni la pacienții cu artrită reumatoidă, (AR) media concentrațiilor înainte de următoarea doză, la starea de echilibru, a fost de aproximativ 5 $\mu\text{g/ml}$ (fără administrarea concomitentă de metotrexat) și respectiv de 8 până la 9 $\mu\text{g/ml}$ (cu administrarea concomitentă de metotrexat). Concentrațiile plasmatice înainte de următoarea doză de adalimumab la starea de echilibru au crescut aproape proporțional cu doza, după administrarea subcutanată a 20, 40 și 80 mg la două săptămâni și săptămânal.

La pacienții cu boala Chron, se ating concentrații plasmatice de adalimumab înaintea următoarei doze de aproximativ 5,5 $\mu\text{g/ml}$ în timpul perioadei de inițiere la doza de încărcare Trudexa 80 mg în săptămâna 0 urmată de Trudexa 40 mg în săptămâna 2. La doza de încărcare Trudexa 160 mg în săptămâna 0 urmată de Trudexa 80 mg în săptămâna 2, se ating concentrații plasmatice de adalimumab înaintea următoarei doze de aproximativ 12 $\mu\text{g/ml}$ în timpul perioadei de inițiere. S-a observat la pacienții cu boală Chron care au primit o doză de întreținere Trudexa 40 mg la două săptămâni, o medie a concentrațiilor înainte de următoarea doză, la starea de echilibru, de aproximativ 7 $\mu\text{g/ml}$.

Analizele farmacocinetice populaționale cu date de la peste 1300 pacienți au dezvăluit o tendință către un clearance aparent mai mare al adalimumab odată cu creșterea greutateii corporale. După ajustarea dozei în funcție de diferențele de greutate, sex și vârstă au părut să aibă un efect minim asupra clearance-ului de adalimumab. Nivelurile concentrațiilor plasmatice de adalimumab liber (nelegat de anticorpii anti-adalimumab, AAA) s-a constatat a fi mai mici la pacienții cu AAA măsurabili. Trudexa nu a fost studiată la copii sau la pacienți cu insuficiență hepatică sau renală.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele ne-clinice din studii de toxicitate după doză unică, de toxicitate după doze repetate și de genotoxicitate, nu indică un risc special la om.

Un studiu de toxicitate asupra dezvoltării embrio-fetale/evoluției perinatale a fost efectuat la maimuțe cynomologous cu doze de 0, 30 și 100 mg/kg (9-17 maimuțe/grup) și nu a evidențiat leziuni ale fetoilor datorate administrării adalimumab. Studiile de carcinogenicitate și evaluarea standard a fertilității și a toxicității postnatale nu au fost efectuate cu adalimumab din cauza lipsei unor modele corespunzătoare pentru un anticorp cu reactivitate încrucișată limitată pentru TNF-ul rozătoarelor și din cauza prezenței unor anticorpi neutralizanți la rozătoare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol
Acid citric monohidrat
Citrat de sodiu
Dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat
Hidrogenofosfat de disodiu dihidrat
Clorură de sodiu
Polisorbat 80
Hidroxid de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest produs medicamentos nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

18 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A se păstra flaconul în ambalajul original. A nu se congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Trudexa 40 mg soluție injectabilă în flacon de unică folosință (sticlă de tip I), fixată cu dop din cauciuc, sistem de prindere din aluminiu și sistem etanș de închidere de tip flip-off.

Cutii cu:

Un blister cu 1 flacon (0,8 ml soluție sterilă), pungă cu 1 seringă sterilă goală și 2 tampoane de alcool.

6.6 Precauții speciale privind eliminarea reziduurilor

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Marea Britanie

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/03/257/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRII SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

1 septembrie 2003

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trudexa 40 mg soluție injectabilă în seringă pre-umplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă pre-umplută de 0,8 ml conține adalimumab 40 mg.

Adalimumabul este un anticorp monoclonal uman recombinant exprimat pe celulele ovariene de hamster chinezesc.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în seringă preumplută.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Poliartrita reumatoidă

Trudexa în combinație cu metotrexat este indicat în:

- tratamentul poliartritei reumatoide active, moderată până la severă, la pacienții adulți, atunci când răspunsul la medicamentele anti-reumatice modificatoare de boală, inclusiv metotrexat, este inadecvat.
- tratamentul poliartritei reumatoide active, severe și progresive, la pacienții adulți netratați anterior cu metotrexat.

Trudexa poate fi administrat în monoterapie în caz de intoleranță la metotrexat sau atunci când tratamentul continuu cu metotrexat este inadecvat.

S-a demonstrat că Trudexa reduce rata progresiei distrucției articulare evidențiată radiologic și ameliorează funcționalitatea articulară, atunci când este administrată în asociere cu metotrexat.

Artrita psoriazică

Trudexa este indicată în tratamentul artritei psoriazice active și progresive, la pacienții adulți, atunci când răspunsul la medicamentele anti-reumatice modificatoare de boală este inadecvat.

Spondilita anchilozantă

Trudexa este indicat în tratamentul spondilitei anchilozante active severe, la pacienți adulți, atunci când răspunsul la tratamentul convențional este inadecvat.

Boala Chron

Trudexa este indicat în tratamentul bolii Chron active severe, la pacienții care nu au răspuns la un tratament corespunzător și complet cu medicamente corticosteroidiene și/sau imunosupresoare; sau la pacienții care au intoleranță la acest tratament sau cărora le este contraindicat. La inițierea tratamentului, Trudexa trebuie utilizat concomitent cu medicamentele corticosteroidiene. Trudexa

poate fi utilizat în monoterapie în cazul intoleranței la corticosteroizi sau atunci când continuarea tratamentului cu corticosteroizi nu este recomandat (vezi pct. 4.2).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Trudexa trebuie inițiat și supravegheat de medici specialiști cu experiență în diagnosticarea și tratamentul poliartritei reumatoide, artritei psoriazice, spondilitei anchilozante sau a bolii Chron. Pacienții tratați cu Trudexa trebuie să primească un card special de atenționare.

După instruirea corespunzătoare asupra tehnicii de injectare, pacienții pot să-și autoadministreze Trudexa dacă medicul lor consideră că acest lucru este adecvat și dacă se asigură supravegherea medicală în funcție de necesități.

În timpul tratamentului cu Trudexa, terapiile concomitente (de exemplu medicamentele corticosteroiene și/sau imunomodulatoare) trebuie ajustate.

Adulți

Poliartrita reumatoidă

Doza recomandată de Trudexa pentru pacienții adulți cu poliartrită reumatoidă este de 40 mg adalimumab administrată o dată la două săptămâni, ca doză unică, printr-o injecție subcutanată. Tratamentul cu metotrexat trebuie continuat pe durata tratamentului cu Trudexa.

Tratamentul cu glucocorticoizi, salicilați, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene sau analgezice poate fi continuat pe durata tratamentului cu Trudexa. În ceea ce privește asocierea cu medicamente antireumatice modificatoare de boală, în afară de metotrexat, vezi pct. 4.4 și 5.1.

Atunci când este utilizat în monoterapie, unii pacienți care prezintă o diminuare a răspunsului la Trudexa, pot beneficia de creșterea dozei de adalimumab la 40 mg, o dată pe săptămână.

Artrita psoriazică și spondilita anchilozantă

Doza recomandată de Trudexa pentru pacienții adulți cu artrită psoriazică și spondilită anchilozantă este de 40 mg adalimumab administrată o dată la două săptămâni, ca doză unică, printr-o injecție subcutanată.

Pentru toate indicațiile terapeutice menționate mai sus, datele disponibile sugerează că răspunsul clinic este obținut, de obicei, în cursul a 12 săptămâni de tratament. Continuarea tratamentului trebuie reevaluată atent în cazul unui pacient care nu răspunde la tratament în cursul acestei perioade.

Boala Chron

La inițierea tratamentului, doza recomandată de Trudexa pentru pacienții adulți cu boala Chron severă este de 80 mg în săptămâna 0 urmată de 40 mg în săptămâna 2. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament, se poate utiliza doza de 160 mg în săptămâna 0 (doza se administrează sub forma a patru injecții într-o zi sau două injecții pe zi, două zile consecutiv), 80 mg în săptămâna 2, cu atenționarea că riscul apariției reacțiilor adverse este mai mare la inițierea tratamentului.

După inițierea tratamentului, doza recomandată este de 40 mg la două săptămâni sub forma injecției subcutanate. Altă variantă, dacă un pacient a întrerupt tratamentul cu Trudexa și semnele și simptomele bolii au reapărut, Trudexa se poate readministra. Experiența privind readministrarea după mai mult de 8 săptămâni de la ultima doză este limitată.

În timpul tratamentului de întreținere, medicamentele corticosteroiene se întrerup progresiv conform ghidurilor de practică medicală.

Unii pacienți care au avut un răspuns redus la tratament pot beneficia de o creștere a dozei de Trudexa la 40 mg săptămânal.

Unii pacienți care nu au răspuns la tratament până în săptămâna 4 pot beneficia de un tratament continuu de întreținere timp de 12 săptămâni. Continuarea tratamentului trebuie reconsiderată atent la pacienții care nu au răspuns în timpul acestei perioade de timp.

Pacienții vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei.

Copii și adolescenți

Nu sunt date privind utilizarea la copii.

Pacienți cu funcție renală/hepatică alterată

Trudexa nu a fost studiată în cadrul acestor populații de pacienți. Nu se pot face recomandări asupra dozei.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Tuberculoză activă sau alte infecții severe cum sunt stări septice și infecții oportuniste (vezi pct. 4.4).

Insuficiență cardiacă moderată până la severă (clasa III/IV NYHA) (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Infecții

Pacienții trebuie monitorizați atent în vederea detectării infecțiilor, inclusiv a tuberculozei, înainte, în timpul și după tratamentul cu Trudexa. Deoarece eliminarea adalimumabului poate dura până la cinci luni, monitorizarea trebuie continuată pe întreg parcursul acestei perioade.

Tratamentul cu Trudexa nu trebuie inițiat în cazul pacienților cu infecții active, inclusiv infecții cronice sau localizate, până când acestea nu sunt controlate.

Pacienții care dezvoltă o nouă infecție pe durata tratamentului cu Trudexa trebuie monitorizați atent. Administrarea Trudexa trebuie întreruptă dacă un pacient prezintă o nouă infecție gravă, până când aceasta este controlată. Este necesară prudență din partea medicilor atunci când trebuie să se ia în considerare recomandarea tratamentului cu Trudexa la pacienții cu antecedente de infecții recidivante sau cu boli de fond care pot predispute la infecții, inclusiv utilizarea concomitentă a medicamentelor imunosupresoare.

În timpul tratamentului cu Trudexa s-au raportat infecții grave, sepsis, tuberculoză, și alte infecții oportuniste, incluzând decese.

Infecții severe:

În studii clinice s-a demonstrat o creștere a riscului de infecții la pacienții care utilizează Trudexa și aceasta a fost confirmată de rapoartele studiilor de după punere pe piață. O importanță deosebită o au infecțiile cum sunt pneumonia, pielonefrita, artrita septică și septicemia.

Tuberculoza:

S-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienții care utilizează Trudexa. Trebuie notat că în majoritatea acestor cazuri, localizarea tuberculozei era extrapulmonară, ca de exemplu forma diseminată.

S-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienții care utilizează Trudexa. Trebuie notat că în majoritatea acestor cazuri, localizarea tuberculozei era extrapulmonară, de exemplu forma diseminată.

Înainte de inițierea tratamentului cu Trudexa, toți pacienții trebuie evaluați pentru depistarea tuberculozei active și inactive (latente). Această evaluare trebuie să includă o anamneză medicală detaliată care să cuprindă antecedente personale privind tuberculoza sau un posibil contact anterior cu pacienți cu tuberculoză activă, precum și tratament imunosupresor anterior și/sau prezent. Testele de screening adecvate, adică intradermoreacția la tuberculină și radiografia toracică, trebuie efectuate la toți pacienții (se pot aplica recomandări locale). Este recomandat ca efectuarea acestor teste să fie înregistrată pe "Cardul de alertare al pacientului". Se reamintește medicilor care prescriu acest medicament, riscul apariției rezultatelor fals negative ale intradermoreacției la tuberculină, mai ales la pacienții cu grav bolnavi sau cu imunitatea compromisă.

Dacă este diagnosticată tuberculoza activă, tratamentul cu Trudexa nu trebuie inițiat (vezi pct. 4.3).

Dacă este diagnosticată tuberculoza latentă, înainte de începerea tratamentului cu Trudexa trebuie inițiată o profilaxie antituberculoasă adecvată conform recomandărilor locale. În această situație, trebuie analizat cu atenție raportul beneficiu/risc al tratamentului cu Trudexa.

Pacienții trebuie sfătuiți să solicite consult medical dacă în timpul sau după tratamentul cu Trudexa apar semne/simptome care sugerează infecția tuberculoasă (de ex. tuse persistentă, astenie/scădere ponderală, subfebrilitate).

Alte infecții oportuniste:

Au fost raportate infecții oportuniste importante și grave asociate cu tratamentul cu Trudexa, de exemplu pneumonia cu pneumocistis carinii, histoplasmoză diseminată, listerioză și aspergiloză.

Trebuie luate în considerare posibilitatea apariției infecțiilor oportuniste dacă la un pacient care primește Trudexa apar semnele specifice infecției trenante/simptome atipice sau deteriorarea stării generale.

Reactivarea hepatitei B

Reactivarea hepatitei B are loc la pacienții purtători cronici ai acestui virus care primesc antagoniști de TNF, inclusiv Trudexa. Unele cazuri au avut un rezultat letal. Înaintea inițierii tratamentului cu Trudexa, pacienții cu risc de infecție cu VHB trebuie evaluați din punct de vedere al prezenței infecției VHB. Purtătorii VHB care necesită tratament cu Trudexa trebuie atent monitorizați în ceea ce privește semnele și simptomele infecției active cu VHB în timpul tratamentului și câteva luni după terminarea terapiei. Nu sunt disponibile date corespunzătoare privind prevenirea reactivării HVB la pacienții purtători de VHB care primesc tratament antiviral concomitent cu tratamentul cu antagoniști de TNF. Administrarea Trudexa trebuie întreruptă la pacienții la care apare reactivarea hepatitei B și trebuie inițiat un tratament eficient antiviral cu tratament de susținere adecvat.

Evenimente neurologice

Antagoniștii TNF (factor de necroză tumorală), printre care și Trudexa, au fost asociați în cazuri rare cu exacerbară simptomelor clinice și/sau a parametrilor radiologici ai bolii demielinizante. Medicii care prescriu tratamentul cu Trudexa trebuie să fie prudenți în cazul pacienților cu afecțiuni demielinizante ale sistemului nervos central, pre-existente sau cu debut recent.

Reacții alergice

În timpul studiilor clinice, nu au fost raportate reacții adverse alergice grave în cazul administrării subcutanate de Trudexa. În timpul studiilor clinice, reacțiile alergice non-grave asociate tratamentului cu Trudexa au fost raportate ca fiind mai puțin frecvente. În timpul supravegherii după punerea pe piață, reacțiile alergice grave după administrarea de Trudexa, inclusiv anafilaxia, au fost raportate ca fiind foarte rare. Dacă apare o reacție anafilactică sau altă reacție alergică gravă, administrarea de Trudexa trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiat un tratament corespunzător.

Capacul de protecție pentru acul seringii conține cauciuc natural (latex). Acesta poate cauza reacții alergice importante în cazul pacienților alergici la latex.

Imunosupresia

În cadrul unui studiu în care au fost incluși 64 pacienți cu poliartrită reumatoidă care au fost tratați cu Trudexa, nu s-au evidențiat scăderea hipersensibilității de tip întârziat, scăderea nivelurilor de imunoglobuline sau modificarea numărului de celule T și B efectoare, de celule NK, de monocite/macrofage și de neutrofile.

Afecțiuni maligne și limfoproliferative

În etapa de control a studiilor clinice privind antagoniștii TNF au fost raportate mai multe cazuri de afecțiuni maligne inclusiv limfom în cazul pacienților care au primit antagoniști TNF comparativ cu pacienții din grupul de control. Totuși, incidența a fost rară. În plus, există o creștere a riscului inițial privind apariția limfoamelor la pacienții cu poliartrită reumatoidă cu boală inflamatorie foarte activă și de lungă durată, care complică estimarea gradului de risc. Pe baza cunoștințelor actuale, nu poate fi exclus riscul apariției limfoamelor sau a altor afecțiuni maligne la pacienții tratați cu antagoniști TNF.

Nu au fost derulate studii clinice care să includă pacienți cu afecțiuni maligne în antecedente sau pacienți care au continuat tratamentul cu Trudexa după apariția de boli maligne în timpul acestui tratament. Astfel, trebuie luate precauții suplimentare atunci când se ia în considerare inițierea tratamentului cu Trudexa la acești pacienți (vezi pct. 4.8).

Într-un studiu clinic de tatonare evaluând utilizarea altui medicament anti-TNF, infliximab au fost raportate la pacienții tratați cu infliximab comparativ cu un grup control, cazuri de boli pulmonare obstructive cronice (BPOC) moderate până la severe, mai multe cazuri de afecțiuni maligne, mai ales la nivelul plămânului, capului sau gâtului. Toți pacienții aveau un istoric de fumat intens. De aceea, trebuie avută grijă atunci când se utilizează antagoniști TNF la pacienții BPOC precum și la pacienții cu risc crescut pentru afecțiunile maligne cauzate de fumatul intens.

Reacții hematologice

Au fost raportate rare cazuri de pancitopenie, inclusiv anemie aplastică în cazul tratamentului cu antagoniști de TNF. În cazul folosirii Trudexa au fost raportate rareori reacții adverse la nivelul sistemului hematologic, inclusiv citopenie semnificativă clinic (ex. trombocitopenie, leucopenie). Toți pacienții care primesc Trudexa trebuie atenționați să solicite imediat consult medical dacă apar semne și simptome care sugerează tulburări hematologice (ex. febră persistentă, echimoze, sângerare, paloare). Întreruperea tratamentului cu Trudexa trebuie luat în considerare în cazul pacienților care au tulburări hematologice semnificative.

Vaccinări

Într-un studiu la 226 subiecți adulți cu artrită reumatoidă care au fost tratați cu adalimumab sau cu placebo, au fost observate răspunsuri similare la vaccinul pneumococic standard valent-23 și la vaccinul trivalent gripal. Nu sunt date disponibile privind transmiterea secundară a infecției de către vaccinurile cu virus viu la pacienții care primesc Trudexa. Pacienții tratați cu Trudexa pot primi vaccinările curente, cu excepția vaccinurilor cu virus viu.

Insuficiență cardiacă congestivă

Într-un studiu clinic utilizând alt antagonist TNF, a fost observată agravarea insuficienței cardiace congestive și creșterea mortalității determinate de insuficiența cardiacă congestivă. Au fost raportate, de asemenea, cazuri de agravare a insuficienței cardiace congestive la pacienții care au primit tratament cu Trudexa. Trudexa trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă ușoară (clasa I/II NYHA). Trudexa este contraindicată în cazul insuficienței cardiace moderate/severe (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu Trudexa trebuie întrerupt la pacienții la care apar simptome noi de insuficiență cardiacă congestivă sau se agravează cele preexistente.

Reacții autoimune

Tratamentul cu Trudexa poate determina formarea de anticorpi autoimuni. Impactul tratamentului pe termen lung cu Trudexa privind dezvoltarea bolilor autoimune nu este cunoscut. Nu trebuie continuat tratamentul cu Trudexa dacă la un pacient apar semne sugestive pentru sindromul asemănător lupusului ca urmare a tratamentului cu Trudexa și este pozitiv pentru anticorpii anti ADN dublu spiralat (vezi pct. 4.8).

Administrarea simultană de antagoniști TNF și de anakinra

În cadrul studiilor clinice în care s-au folosit simultan anakinra și un alt antagonist TNF, etanercept, au fost raportate infecții severe fără evidențierea unor beneficii clinice suplimentare comparativ cu administrarea de etanercept în monoterapie. Din cauza tipului de reacții adverse întâlnite în cazul administrării terapiei simultane de etanercept și anakinra, toxicitate similară poate rezulta, de asemenea, și în cazul administrării concomitente de anakinra și un alt antagonist de TNF. De aceea, nu este recomandată asocierea de adalimumab și anakinra.

Chirurgie

Există experiență limitată cu privire la siguranța procedurilor chirurgicale la pacienții tratați cu Trudexa. Dacă se intenționează să se efectueze o intervenție chirurgicală, trebuie luat în considerare timpul de înjumătățire lung al adalimumabului. În cazul în care un pacient necesită intervenție chirurgicală în timpul tratamentului cu Trudexa, trebuie monitorizat atent în vederea depistării infecțiilor și trebuie luate măsuri corespunzătoare. Există experiență limitată privind siguranța la pacienții la care se efectuează artroplastie și sunt în tratament cu Trudexa.

Ocluzie intestinală

Eșecul tratamentului bolii Chron poate indica prezența unei stricturi fibroase fixe care necesită tratament chirurgical. Datele disponibile până acum arată că tratamentul cu Trudexa nu agravează sau nu determină apariția stricturilor.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Trudexa a fost studiată atât la pacienți cu poliartrită reumatoidă și artrită psoriazică cărora li se administra Trudexa în monoterapie, cât și la pacienți care luau concomitent metotrexat. Formarea de anticorpi a fost mai scăzută (< 1%) atunci când Trudexa a fost administrată împreună cu metotrexatul, comparativ cu utilizarea acesteia în monoterapie. Administrarea Trudexa fără metotrexat a determinat creșterea formării de anticorpi, creșterea clearance-ului și reducerea eficacității adalimumabului (vezi pct. 5.1).

4.6 Sarcina și alăptarea

Pentru Trudexa, nu există date clinice privind expunerea gravidelor.

Într-un studiu privind toxicitatea asupra dezvoltării, efectuat la maimuțe, nu au existat semne de toxicitate maternă, de embriotoxicitate sau de teratogenезă. Nu sunt disponibile date preclinice despre toxicitatea postnatală și efectele adalimumab asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

Administrarea de adalimumab în timpul sarcinii poate afecta răspunsul imun normal al nou-născutului din cauza acțiunii medicamentului de inhibare a TNF α . Administrarea de adalimumab nu este recomandată în timpul sarcinii. Femeilor cu potențial fertil li se recomandă imperios să utilizeze mijloace contraceptive adecvate pentru a preveni apariția sarcinii și să continue utilizarea acestora pe o perioadă de cel puțin cinci luni de la întreruperea tratamentului cu Trudexa.

Utilizarea în timpul alăptării

Nu se știe dacă adalimumab este excretat în laptele uman sau absorbit în circulația sistemică după ingerare.

Totuși, deoarece imunoglobulinele umane sunt excretate în lapte, femeile trebuie să evite alăptarea timp de cel puțin cinci luni de la întreruperea tratamentului cu Trudexa.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii referitoare la efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Studii clinice

Trudexa a fost studiat la 5293 pacienți în cadrul unor studii clinice placebo-controlate și deschise. Aceste studii au inclus pacienți cu poliartrită reumatoidă de lungă durată sau cu instalare recentă, precum și pacienți cu artrită psoriazică, spondilită anchilozantă și boală Chron. Datele din tabelul 1 au la bază studii (I-IX, CLASSIC I, GAIN și CHARM) (descrise la pct. 5.1) în care sunt implicați 3271 pacienți care au primit Trudexa și 4809 pacienți care au primit placebo sau un comparator activ în perioada de control.

Procentul pacienților care au întrerupt tratamentul datorită evenimentelor adverse în perioada controlată dublu- orb din cadrul studiilor I-IX, CLASSIC I, GAIN și CHARM a fost de 5,7% pentru pacienții care au primit Trudexa și 5,3% pentru grupul de control.

Evenimentele adverse raportate în cadrul studiilor I-IX, CLASSIC I, GAIN și CHARM, atât cele clinice cât și cele de laborator, considerate ca având o legătură cel puțin posibilă cu administrarea de adalimumab, sunt prezentate în funcție de sistemele și organele afectate, precum și de frecvență (foarte frecvente $\geq 1/10$; frecvente $\geq 1/100$ la $<1/10$; mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ la $<1/100$) și rare $<1/1000$ în Tabelul 1 următor. În cadrul fiecărui grup privind frecvența, efectele adverse sunt menționate în ordinea descrescândă a severității.

Tabelul 1
Efecte adverse în cadrul studiilor clinice

Sisteme și organe	Frecvență	Reacție adverse
Infecții și infestări	Frecvente	infecții ale tractului respirator inferior (inclusiv pneumonie, bronșită infecții virale (inclusiv gripă, infecții cu virusul herpetic), candidoză, infecții bacteriene (inclusiv infecțiile tractului urinar), infecții ale tractului respirator superior
	Mai puțin frecvente	sepsis, infecții oportuniste (inclusiv tuberculoză, histoplasmoză), abces, infecții articulare, infecții ale plăgilor, infecții cutanate (inclusiv celulită și impetigo), infecții micotice superficiale (inclusiv ale pielii, unghiilor și ale piciorului)

	Rare	fasceită necrozantă, meningită virală, diverticulită
Tumori maligne și benigne (incluzând chisturi și polipi)	Mai puțin frecvente	papilom cutanat
	Rare	limfom, tumori solide ale organelor (inclusiv ale sânului, ale ovarelor, ale testiculelor), carcinom cutanat cu celule scoamoase
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	limfopenie
	Mai puțin frecvente	neutropenie (inclusiv agranulocitoză), leucopenie, trombocitopenie, anemie, limfadenopatie
	Rare	pancitopenie, trombocitopenie idiopatică, purpură
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	lupus eritematos sistemic, angioedem, hipersensibilitate la medicament, alergii sezonieră
	Rare	boala serului
Tulburări endocrine	Rare	afecțiuni ale tiroidei (inclusiv gușă)
Tulburări metabolice și de nutriție	Mai puțin frecvente	hipopotasemie, creșterea lipidelor serice, tulburări ale apetitului (inclusiv anorexie)
	Rare	hipercalcemie
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente	tulburări ale dispoziției, anxietate (inclusiv nervozitate și agitație)
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	amețeală (inclusiv vertij), cefalee, tulburări senzoriale neurologice (inclusiv parestezie)
	Mai puțin frecvente	sincopă, migrenă, tremor, tulburări ale somnului
	Rare	scleroză multiplă
Tulburări oculare	Frecvente	infecție, iritație sau inflamație ale ochiului
	Mai puțin frecvente	tulburări de vedere, tulburări ale senzației oculare
	Rare	panoftalmie, irită, glaucom
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente	tinitus, tulburări acustice (inclusiv durere și bătăi)
	Rare	pierderea auzului

Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	aritmie, tahicardie, palpitații
	Rare	stop cardiac, insuficiență coronariană, angină pectorală, exudat pericardic
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente	hipertensiune, hiperemie facială, hematom
	Rare	ocluzii vasculare, stenoză aortică, tromboflebită, anevrism aortic
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	tuse, dureri nazofaringiene
	Mai puțin frecvente	astm, dispnee, disfonie, congestie nazală
	Rare	edem pulmonar, edem faringian, exudat pleural, pleurezie
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	diaree, dureri abdominale, stomatită și ulcerații ale gurii, greață
	Mai puțin frecvente	hemoragii rectale, gastrită, vărsături, dispepsie, flatulență, constipație
	Rare	stenoză intestinală, colită, enterită, esofagită
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	enzime hepatice serice crescute
	Rare	necroză hepatică, hepatită
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	erupții cutanate, dermatită și eczemă, prurit, căderea părului
	Mai puțin frecvente	urticarie, psoriazis, echimoze și accentuarea echimozelor, purpură
	Rare	eritem multiform, hipodermită
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	dureri musculo-scheletice
	Rare	rabdomioliză
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	hematurie, insuficiență renală, simptome ale vezicii urinare și uretrale
	Rare	proteinurie, dureri renale
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Mai puțin frecvente	tulburări ale ciclului menstrual și ale sângerării uterine.
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	reacție la locul injectării (inclusiv durere, tumefacție, roșeață sau prurit)
	Frecvente	pirexie, fatigabilitate (inclusiv astenie și stare de rău)

	Mai puțin frecvente	dureri la nivelul toracelui, edem, sindrom de tip gripal
Investigații diagnostice	Mai puțin frecvente	creșterea concentrației sanguine a creatinin fosfochinazei, prelungirea timpului de tromboplastină parțial activată, autoanticorpi prezenți
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Mai puțin frecvente	leziuni accidentale, tulburări ale vindecării

Reacții la locul injectării

În cele douăsprezece studii clinice placebo controlate, 16% dintre pacienții tratați cu Trudexa au prezentat reacții la locul injectării (eritem și/sau prurit, hemoragie, durere sau tumefacție), comparativ cu 10% din pacienți cărora li s-a administrat placebo sau comparator activ. În general, reacțiile la locul injectării nu au necesitat întreruperea administrării medicamentului.

Infecții

În cele douăsprezece studii clinice controlate, rata infecțiilor a fost de 1,49 per pacient-an de tratament la pacienții tratați cu Trudexa și de 1,42 per pacient-an de tratament la pacienții tratați cu placebo și comparator activ. Infecțiile au fost reprezentate în primul rând de infecții ale tractului respirator superior, bronșită și infecții ale tractului urinar. Majoritatea pacienților au continuat tratamentul cu Trudexa după vindecarea infecțiilor.

Incidența infecțiilor grave a fost de 0,03 per pacient-an în cazul pacienților tratați cu Trudexa și de 0,03 per pacient-an de tratament în cazul pacienților tratați cu placebo și comparator activ.

În studiile clinice controlate și deschise în care s-a folosit Trudexa, au fost raportate infecții grave (inclusiv infecții letale, care au apărut rar), incluzând tuberculoza (inclusiv tuberculoză miliară și localizări extra-pulmonară) și infecții oportuniste invazive (ex. histoplasmoză diseminată, pneumonie cu pneumocistis carini, aspergiloză și listerioză). Cele mai multe cazuri de tuberculoză au apărut în primele opt luni după începerea tratamentului și poate reflecta recrudescența unei boli latente.

Afecțiuni maligne și limfoproliferative

Pe parcursul perioadelor de control din zece studii (I-IX și CHARM) cu Trudexa la pacienții cu artită reumatoidă activă moderată până la severă, cu artrită psoriazică, spondilită anchilozantă și boală Chron, cu o durată de cel puțin 12 săptămâni, s-au observat afecțiunile maligne altele decât limfomul și cancerul cutanat de tip ne-melanom în proporție de 5,7 (3,3-10,1) per 1000 ani-pacient dintre 2887 pacienți tratați cu Trudexa (interval de siguranță 95%), versus o proporție de 4,1 (1,5-10,9) per 1000 ani-pacient dintre 1570 pacienți din grupul control (durata medie de tratament a fost de 5,7 luni pentru Trudexa și 5,5 luni pentru pacienții grupului control). Proporția de cancer cutanat de tip ne-melanom a fost de 7,6 (4,7-12,4) per 1000 de ani-pacient dintre pacienții tratați cu Trudexa (interval de siguranță 95%) și de 2,0 (0,5-8,2) per 1000 ani-pacient dintre pacienții grupului control. Dintre aceste cancere cutanate, carcinoamele cu celule scoamoase au avut o proporție de 2,4 (1,0-5,7) per 1000 ani-pacient dintre pacienții tratați cu Trudexa (interval de siguranță 95%) și 0 per 1000 ani-pacient dintre pacienții grupului control. Procentul limfoamelor (interval de siguranță 95%) a fost de 1,0 (0,2-3,8) per 1000 ani-pacient dintre pacienții tratați cu Trudexa și de 1,0 (0,1-7,3) per 1000 ani-pacient dintre pacienții grupului control.

Combinând cele zece studii controlate (I-IX și CHARM) și studiile de extensie deschise în desfășurare cu o durată medie de aproximativ 2ani, incluzând 4843 pacienți și peste 13000 ani-pacient de tratament, s-a observat o rată de apariție a afecțiunilor maligne, altele decât limfom și cancerul cutanat

de tip ne-melanom, de aproximativ 13,6 per 1000 ani-pacient. Rata de apariție a cancerului cutanat de tip ne-melanom este de aproximativ 9,0 per 1000 ani-pacient și rata de apariție a limfomului de aproximativ 1,2 per 1000 ani-pacient.

În experiența de după punere pe piață, începând cu ianuarie 2003, mai ales la pacienții cu artrită reumatoidă, a fost raportată o rată a afecțiunilor maligne altele decât cancerul cutanat de tip ne-melanom de aproximativ 1,7 per 1000 ani-pacient. Rata raportată pentru cancerul cutanat de tip ne-melanom și cea pentru limfom au fost de aproximativ 0,2 și respectiv 0,4 per 1000 ani-pacient (vezi pct. 4.4).

Autoanticorpi

În cadrul studiilor I-V, pacienților li s-au prelevat probe de ser pentru testare repetată în vederea depistării autoanticorpilor pentru poliartrita reumatoidă. În cadrul acestor studii, la 11,9% din pacienții tratați cu Trudexa și la 8,1% din pacienții care au primit placebo și comparatorul activ, care inițial au avut titrul negativ pentru anticorpii anti-nucleari, s-au semnalat titruri pozitive la 24 săptămâni. Doi pacienți din cei 3441 tratați cu Trudexa în toate studiile clinice privind poliartrita reumatoidă și artrita psoriazică au manifestat semne clinice care sugerau un sindrom recent instalat similar lupusului. Starea pacienților s-a ameliorat în urma întreruperii tratamentului. Nici un pacient nu a prezentat nefrită lupică sau simptome care să reflecte afectarea sistemului nervos central.

Creșterea enzimelor hepatice

Studii clinice privind poliartrita reumatoidă: în studiile clinice controlate privind poliartrita reumatoidă (Studiile I-IV), creșterea ALT a fost similară la pacienții care au primit adalimumab sau placebo. La pacienții cu poliartrita reumatoidă incipientă (durata bolii mai mică de 3 ani) (Studiul V), creșterea ALT a fost mai frecventă la grupul care a primit terapie asociată (Trudexa/metotrexat) comparativ cu grupurile care au primit metotrexat sau Trudexa în monoterapie.

Studii clinice privind artrita psoriazică: creșterea ALT a fost mai frecventă la pacienții cu artită psoriazică (Studiile VI-VII) comparativ cu pacienții înrolați în studiile clinice privind poliartrita reumatoidă.

În toate studiile (I-VII), pacienții a căror ALT era crescută au fost asimptomatici și în majoritate cazurilor creșterea ALT a fost tranzitorie și s-a normalizat pe parcursul continuării tratamentului.

Studii clinice privind boala Chron: în studiile clinice controlate, la pacienții care au primit adalimumab și la pacienții care au primit placebo, creșterea ALT a fost asemănătoare.

Reacții adverse adiționale raportate în studii clinice de Fază IV sau din supravegherea de după punerea pe piață

Reacțiile adverse adiționale enumerate în tabelul 2 au fost raportate după punerea pe piață sau din studiile clinice de fază IV:

Tabelul 2
Reacții adverse raportate după punerea pe piață și din studiile de fază IV

Sisteme și organe	Reacții adverse
Tulburări hepatobiliare	Reactivarea hepatitei B
Tulburări ale sistemului nervos	Tulburări de demielinizare (ex. nevrită optică)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Afecțiuni pulmonare interstițiale, inclusiv fibroză pulmonară
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat	Vasculită cutanată

Tulburări ale sistemului imunitar	Anafilaxie
-----------------------------------	------------

4.9 Supradozaj

În studiile clinice nu a fost observată o toxicitate care să determine limitarea dozei. Cea mai mare doză evaluată a fost multiplul de 10 mg/kg a dozei de adalimumab administrat intravenos.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupă farmacoterapeutică: medicamente imunosupresoare selective. Cod ATC: L04A A17

Mecanism de acțiune

Adalimumab se leagă specific de TNF și neutralizează funcția biologică a TNF blocând interacțiunea acestuia cu receptorii TNF p55 și p75 de pe suprafața celulei.

De asemenea, adalimumab modulează reacțiile biologice induse sau reglate de TNF, inclusiv modificările nivelurilor moleculelor de aderență răspunzătoare de migrarea leucocitelor (ELAM-1, VCAM-1 și ICAM-1 cu un CI_{50} de $1-2 \times 10^{-10}$ M).

Efecte farmacodinamice

La pacienții cu poliartrită reumatoidă, după tratamentul cu Trudexa, a fost constatată o scădere rapidă a nivelurilor reactanților de fază acută a inflamației (proteina C reactivă (CRP) și viteza de sedimentare a hematiilor (VSH)) și a citokinelor plasmatică (IL-6), comparativ cu niveurile inițiale. Concentrațiile serice ale metaloproteinazelor matriceale (MMP-1 și MMP-3) care determină remodelarea țesuturilor răspunzătoare de distrugerea cartilajului au fost, de asemenea, scăzute după administrarea de Trudexa. Pacienții tratați cu Trudexa au manifestat, de obicei, o ameliorare a semnelor hematologice ale inflamației cronice.

O scădere rapidă a nivelurilor CRP a fost, de asemenea, observată la pacienții cu boala Chron.

Studii clinice

Poliartrita reumatoidă

Administrarea Trudexa a fost evaluată la peste 3000 pacienți în toate studiile clinice efectuate pentru poliartrita reumatoidă. Unii pacienți au fost tratați o perioadă mai mare de 36 luni. Eficacitatea și siguranța Trudexa în tratamentul poliartritei reumatoide au fost evaluate în cadrul a cinci studii clinice randomizate, dublu-orb, bine controlate.

În Studiul I au fost evaluați 271 pacienți, cu vârsta ≥ 18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, la care tratamentul cu cel puțin un medicament antireumatic modificador de boală nu a dat rezultate, și la care administrarea de metotrexat în doze săptămânale de 12,5-25 mg (10 mg dacă manifestau intoleranță la metotrexat) nu a fost suficient de eficace și la care doza de metotrexat a rămas constantă la 10-25 mg săptămânal. Au fost administrate doze de 20, 40 sau 80 mg Trudexa sau placebo, din două în două săptămâni, timp de 24 săptămâni.

În Studiul II au fost evaluați 544 pacienți, cu vârsta ≥ 18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, la care tratamentul cu cel puțin un medicament antireumatic modificador de boală nu a dat rezultate. Doze de 20 sau 40 mg Trudexa subcutanat au fost administrate fie din două în două săptămâni, cu administrare de placebo în săptămânile alternative, fie săptămânal, timp de 26 săptămâni; placebo a fost administrat săptămânal pe aceeași perioadă. Nu a fost permis nici un alt medicament antireumatic modificador de boală.

În Studiul III au fost evaluați 619 pacienți cu vârsta ≥ 18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, la care administrarea săptămânală de metotrexat în doze de 12,5-25 mg (10 mg dacă manifestau intoleranță la metotrexat) nu a fost suficient de eficace și la care doza de metotrexat a rămas constantă la 12,5-25 mg săptămânal. În cadrul acestui studiu au existat trei grupuri. În primul grup s-au administrat injecții cu placebo, săptămânal, timp de 52 săptămâni. În cel de-al doilea grup s-a administrat Trudexa în doză de 20 mg, săptămânal, timp de 52 săptămâni. În cel de-al treilea grup s-a administrat Trudexa în doză de 40 mg, din două în două săptămâni, cu administrare de placebo în săptămânile alternative. Ulterior, pacienții au fost înrolați într-o fază de extensie deschisă, în care s-a administrat Trudexa în doză de 40 mg din două în două săptămâni.

Studiul IV a evaluat în primul rând siguranța medicamentului la 636 pacienți cu vârsta ≥ 18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă, moderată până la severă. Au fost admiși în studiu fie pacienți care nu mai fuseseră niciodată tratați cu medicamente antireumatice modificatoare de boală, fie pacienți care și-au continuat tratamentul antireumatic pre-existent, cu condiția ca acesta să fie menținut pe o perioadă de minim 28 zile. Aceste tratamente au constat în administrarea de metotrexat, leflunomidă, hidroxiclorochină, sulfasalazină și/sau săruri de aur. Pacienții au fost randomizați cu Trudexa în doză de 40 mg sau placebo din două în două săptămâni, timp de 24 săptămâni.

În Studiul V au fost evaluați 799 pacienți adulți, cu poliartrită reumatoidă activă precoce moderată până la severă (durata medie a bolii mai mică de 9 luni), pacienți netratați anterior cu metotrexat. Acest studiu a evaluat eficacitatea tratamentului în ceea ce privește reducerea semnelor și simptomelor precum și rata progresiei deteriorărilor articulare în cazul utilizării Trudexa 40 mg administrat la două săptămâni/terapie concomitent cu metotrexat, Trudexa 40 mg la două săptămâni administrat în monoterapie și metotrexat în monoterapie, timp de 104 săptămâni.

Obiectivul principal final al studiilor I, II și III și obiectivul secundar final al studiului IV, a fost procentul de pacienți care au prezentat un răspuns ACR 20 (ameliorare clinică cu 20% în funcție de criteriile Colegiului American de Reumatologie) în săptămâna 24 sau 26. Obiectivul principal final al studiului V a fost procentul de pacienți care au obținut un răspuns ACR 50 în săptămâna 52. Studiile III și V au avut un obiectiv final suplimentar la 52 săptămâni și anume întârzierea progresiei bolii (evidențiată cu ajutorul parametrilor examinării radiologice). Studiul III a mai avut ca obiectiv primar final și modificarea calității vieții.

Răspunsul ACR

Procentul de pacienți tratați cu Trudexa care au obținut un răspuns ACR 20, 50 și 70 a fost consecvent în studiile I, II și III. Răspunsul terapeutic la doza de 40 mg administrată din două în două săptămâni este prezentat în tabelul 3.

Tabelul 3: Răspunsul ACR în cadrul studiilor placebo controlate (Procentul de pacienți)

Răspunsul	Studiul I ^{a*}		Studiul II ^{a*}		Studiul 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 luni	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 luni	NA	NA	NA	NA	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 luni	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 luni	NA	NA	NA	NA	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 luni	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 luni	NA	NA	NA	NA	4,5%	23,2%

^a Studiul I la 24 săptămâni, studiul II la 26 săptămâni, și studiul III la 24 și 52 săptămâni

^b 40 mg Trudexa administrate din două în două săptămâni

^c MTX = metotrexat

* $p < 0,01$, Trudexa față de placebo

În studiile I-IV, toate componentele individuale ale criteriilor răspunsului ACR (număr de articulații dureroase și tumefiate, evaluarea medicilor și pacienților referitoare la activitatea bolii și la durere, valorile indicelui de incapacitate (HAQ) și valorile CRP (mg/dl)) au fost ameliorate după 24 sau 26 săptămâni comparativ cu placebo. În studiul III, aceste ameliorări s-au menținut pe o durată de 52 săptămâni. În plus, ratele de răspuns ACR au fost menținute la majoritatea pacienților monitorizați în faza de extensie, deschisă a studiului, până la săptămâna 104.

În studiul IV, răspunsul ACR 20 la pacienții tratați cu Trudexa și tratamentul standard a fost, din punct de vedere statistic, semnificativ mai bun decât în cazul pacienților tratați cu placebo și tratamentul standard ($p < 0,001$).

În studiile I-IV, pacienții tratați cu Trudexa atinseseră deja atât răspuns ACR 20, cât și ACR 50, semnificative din punct de vedere statistic comparativ cu placebo, după numai una sau două săptămâni de la inițierea tratamentului.

În studiul V, la săptămâna 52, la pacienții cu poliartrită reumatoidă precoce, netratați anterior cu metotrexat, tratamentul concomitent cu Trudexa și metotrexat a dus la atingerea unui răspuns ACR mai rapid și semnificativ mai mare decât în cazul folosirii metotrexat în monoterapie și Trudexa în monoterapie. Răspunsurile au fost menținute până la săptămâna 104 (vezi tabelul 4).

**Tabelul 4: Răspunsul ACR în cadrul studiului V
(Procentul de pacienți)**

Răspuns	MTX n = 257	Trudexa n = 274	Trudexa/ MTX n = 268	valoare p ^a	valoare p ^b	valoare p ^c
ACR 20						
Săptămâna 52	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	< 0,001	0,043
Săptămâna 104	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
Săptămâna 52	45,9%	41,2%	61,6%	< 0,001	< 0,001	0,317
Săptămâna 104	42,8%	36,9%	59,0%	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
Săptămâna 52	27,2%	25,9%	45,5%	< 0,001	< 0,001	0,656
Săptămâna 104	28,4%	28,1%	46,6%	< 0,001	< 0,001	0,864
^a valoarea p este obținută prin compararea perechilor metotrexat monoterapie și combinația Trudexa/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney						
^b valoarea p este obținută prin compararea perechilor Trudexa monoterapie și combinația Trudexa/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney						
^c valoarea p este obținută prin compararea perechilor Trudexa monoterapie și metotrexat monoterapie folosindu-se testul U, Mann-Whitney						

În săptămâna 52, 42,9% din pacienții care au primit un tratament concomitent cu Trudexa și metotrexat au obținut remisiune clinică ($\text{DAS28} < 2,6$) comparativ cu 20,6% din pacienți care au primit metotrexat în monoterapie și 23,4% din pacienții care au primit Trudexa în monoterapie. Tratamentul concomitent cu Trudexa și metotrexat a fost superior din punct de vedere clinic și statistic în ceea ce privește obținerea unei remisiuni a bolii la pacienții cu poliartrită reumatoidă precoce moderată până la severă, comparativ cu tratamentul cu metotrexat ($p < 0,001$) sau Trudexa în monoterapie ($p < 0,001$). Răspunsul pentru cele două grupuri de monoterapie a fost similar ($p = 0,447$).

Răspunsul radiografic

În studiul III, în care pacienții tratați cu Trudexa au avut o durată medie a poliartritei reumatoide de aproximativ 11 ani, distrugerea articulară structurală a fost evaluată radiografic și exprimată ca modificare a scorului Sharp total modificat și a componentelor sale, a scorului de eroziune și a scorului de îngustare a spațiului articular. La 6 și 12 luni pacienții care au primit Trudexa concomitent cu metotrexat au demonstrat o evoluție radiografică semnificativ mai redusă decât pacienții care au primit doar metotrexat. Datele din faza de extensie deschisă, arată că reducerea ratei de progresie a distrugerii structurale este menținută pe durata a 104 săptămâni (vezi tabelul 5).

Tabelul 5: Modificări radiografice medii timp de 12 luni în cadrul Studiului III

	Placebo/ MTX ^a	TRUDEXA/MTX 40 mg din două în două săptămâni	Placebo/MTX- TRUDEXA/MTX (Interval ^b de siguranță 95%)	Valoarea p
Scor Sharp total	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^c
Scor de uzură	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
Scor JSN ^d	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^a metotrexat

^b intervale de siguranță de 95% pentru diferențele de modificare a scorurilor între metotrexat și Trudexa.

^c Pe baza analizei scorurilor

^d Îngustarea spațiului articular

În studiul V, distrucția structurală a articulațiilor a fost evaluată radiologic și a fost formulată ca schimbare în scorul total Sharp (vezi tabelul 6).

Tabelul 6: Modificări medii radiografice în săptămâna 52, în cadrul Studiului V

	MTX n = 257 (95% interval de siguranță)	Trudexa n = 274 (95% interval de siguranță)	Trudexa/ MTX n = 268 (95% interval de siguranță)	valoare p- ^a	valoare p- ^b	valoare p- ^c
Scor Sharp total	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Scor de eroziune	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Scor JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a valoarea p este obținută prin compararea perechilor metotrexat monoterapie și combinația Trudexa/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney

^b valoarea p este obținută prin compararea perechilor Trudexa monoterapie și combinația Trudexa/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney

^c valoarea p este obținută prin compararea perechilor Trudexa monoterapie și metotrexat monoterapie folosindu-se testul U, Mann-Whitney

După 52 și respectiv 104 săptămâni de tratament, procentul pacienților la care nu s-a observat progresie (modificare față de valoarea inițială a scorului total Sharp $\leq 0,5$) a fost semnificativ mai mare în grupul tratat concomitent cu Trudexa și metotrexat (63,8% și respectiv 61,2%) comparativ cu grupul tratat cu metotrexat în monoterapie (37,4% și respectiv 33,5%, $p < 0,001$) și grupul tratat cu Trudexa în monoterapie (50,7%, $p < 0,002$ și respectiv 44,5%, $p < 0,001$).

Calitatea vieții și funcționalitatea articulară

Calitatea vieții în funcție de starea de sănătate și funcția motorie au fost evaluate cu ajutorul indicelui de dizabilitate din chestionarul de evaluare a sănătății (Health Assessment Questionnaire – HAQ) în

toate cele patru studii adecvate și bine controlate și a fost un obiectiv primar prespecificat la săptămâna 52 în studiul III. Toate dozele/schemele de administrare a Trudexa în toate cele patru studii au demonstrat ameliorarea mai mare, semnificativ statistic, a indexului HAQ față de situația inițială, în săptămâna 6, comparativ cu placebo. Aceeași situație a fost observată în studiul III la săptămâna 52. Rezultatele SF36 (Short Form Health Survey- Sondaj asupra stării de sănătate, forma prescurtată) pentru toate dozele/schemele de administrare a Trudexa din cele patru studii susțin observațiile/rezultatele anterior anunțate cu scoruri semnificative statistic ale evaluării componentei fizice precum și cu scoruri semnificative statistic referitoare la durere și la domeniul vitalității pentru doza de 40 mg o dată la 2 săptămâni. În toate cele trei studii în care s-a monitorizat fatigabilitatea (studiile I, III, IV), a fost observată o reducere semnificativă statistic a acesteia, așa cum a fost evaluată prin scorurile de evaluare funcțională a terapiei pentru o boală cronică (FACIT).

În studiului III, ameliorarea funcției motorii și a calității vieții a fost menținută până în săptămâna 104 de tratament de tip "deschis".

În studiul V îmbunătățirea indecelui de disabilitate HAQ și componenta fizică a SF36 au prezentat o ameliorare mai mare în tratamentul concomitent cu Trudexa și metotrexat comparativ cu tratamentul cu metotrexat și Trudexa în monoterapie, îmbunătățire care s-a menținut pe parcursul a 104 săptămâni ($p < 0,001$).

Artrita psoriazică

Administrarea Trudexa, 40 mg la două săptămâni, a fost studiată la pacienți cu artrită psoriazică moderată până la severă în două studii clinice placebo-controlate, studiile VI și VII. În studiul VI, cu o durată de 24 săptămâni, au fost tratați 313 pacienți adulți care au avut un răspuns necorespunzător la tratamentul cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, dintre aceștia aproximativ 50% primeau metotrexat. În studiul VII, cu o durată de 12 săptămâni, au fost incluși 100 pacienți care au avut un răspuns necorespunzător la tratamentul DMARD.

Nu sunt date suficiente privind eficacitatea Trudexa la pacienții cu artrită psoriazică asemănătoare spondilitei ankilopoetice, datorită numărului mic de pacienți evaluați în studii (vezi tabelul 7).

Tabelul 7: Răspunsul ACR în cadrul studiilor placebo controlate privind artrita psoriazică (Procentul de pacienți)

Răspuns	Studiul VI		Studiul VII	
	Placebo N = 162	Trudexa N = 151	Placebo N = 49	Trudexa N = 51
ACR 20				
Săptămâna 12	14%	58%	16%	39% ^b
Săptămâna 24	15%	57%	N/A	N/A
ACR 50				
Săptămâna 12	4%	36%	2%	25% ^a
Săptămâna 24	6%	39%	N/A	N/A
ACR 70				
Săptămâna 12	1%	20%	0%	14% ^b
Săptămâna 24	1%	23%	N/A	N/A
^a $p < 0,001$ pentru toate comparațiile între Trudexa și placebo.				
^b $p < 0,05$ pentru toate comparațiile între Trudexa și placebo				
N/A nu este cazul				

Răspunsul ACR în studiul VI a fost similar cu și fără tratament concomitent cu metotrexat. Pacienții tratați cu Trudexa au prezentat îmbunătățire a funcției motorii așa cum s-a evaluat prin HAQ și Short Form Health Survey (SF 36), de la inițiere până la săptămâna 24.

Spondilita anchilozantă

În două studii clinice dublu-orb, placebo controlate, cu o durată de 24 săptămâni, au fost tratați cu Trudexa 40 mg din două în două săptămâni, 393 pacienți cu spondilită anchilozantă activă (scorul mediu inițial al activității bolii [Index Bath de activitate a spondilitei anchilozante (BASDAI)] a fost de 6,3 pentru toate grupurile) care au avut un răspuns necorespunzător la tratamentul obișnuit. 79 pacienți (20,1%) au fost tratați concomitent cu medicamente antireumatice modificatoare de boală și 37 pacienți (9,4%) au fost tratați cu glucocorticoizi. Perioada de studiu orb a fost urmată de perioada de studiu deschis, timp în care pacienții au primit tratament cu Trudexa 40 mg administrat subcutanat din două în două săptămâni pentru încă 28 săptămâni. Subiecții (n=215, 54,7%) care nu au atins ASAS 20 în săptămâna 12, 16 sau 20, au primit adalimumab 40 mg săptămânal de la începutul perioadei de studiu deschis și s-a considerat ulterior în analiza statistică a studiului dublu orb ca fiind fără răspuns la tratament.

Într-un studiu mai mare (VIII) în care au fost înrolați 315 pacienți, rezultatele au arătat o îmbunătățire semnificativă statistic a semnelor și simptomelor la pacienți cu spondilită anchilozantă tratați cu Trudexa comparativ cu placebo. Un răspuns important a fost observat prima dată în săptămâna 2 și s-a menținut timp de 24 săptămâni (Tabel 8).

Tabelul 8: Rezultate privind eficacitatea în studiul SA placebo-controlat -Studiul VIII
Reducerea semnelor și simptomelor

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

***, ** Semnificativ statistic la $p < 0,001$, $< 0,01$ pentru toate comparațiile între Trudexa și placebo în săptămânile 2, 12 și 24.

^a Evaluare în spondilita anchilozantă

^b Index Bath de activitate a spondilitei anchilozante

Pacienții tratați cu Trudexa au avut SF36 și indicele din chestionarul de evaluare a stării de sănătate (ASQoL) semnificativ îmbunătățite în săptămâna 12 și s-a menținut în săptămâna 24.

Evoluții similare (nu toate semnificative statistic) au fost observate într-un studiu dublu-orb, randomizat, placebo-controlat (IX) la 82 pacienți adulți cu spondilită anchilozantă activă.

Boala Chron

Siguranța și eficacitate Trudexa au fost evaluate la peste 1400 pacienți cu boală Chron activă moderată până la severă (Index de Activitate a bolii Chron (IABC) ≥ 220 și ≤ 450) în studii placebo controlate dublu orb, randomizate. 478 din pacienții înrolați (32%) au fost definiți ca având o boală severă (scorul IABC > 300 și medicamentație concomitentă corticosteroidiană și/sau imunosupresoare) corespunzător populației definite în indicații (vezi pct. 4.1). Au fost permise doze fixe concomitente de

aminosalicilați, corticosteroizi și/sau imunomodulatoare și 79% din pacienți au primit în continuare cel puțin unul dintre aceste medicamente.

Inducerea remisiei clinice (definită ca IABC < 150) a fost evaluată în două studii, CLASSIC I și GAIN. La unul din patru grupuri de tratament din studiul CLASSIC I, au fost randomizați 299 pacienți fără antagoniști TNF; placebo în săptămâna 0 și 2, 160 mg Trudexa în săptămâna 0 și 80 mg în săptămâna 2, 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2 și 40 mg în săptămâna 0 și 20 mg în săptămâna 2. În studiul GAIN, 325 pacienți care nu au răspuns sau au avut intoleranță la infliximab au fost randomizați să primească ori 160 mg Trudexa în săptămâna 0 și 80 mg în săptămâna 2 sau placebo în săptămâna 0 și 2. Cei care nu au răspuns de la început la tratament au fost excluși din studiu și de aceea acești pacienți nu au fost evaluați în continuare.

În studiul CHARM a fost evaluată menținerea remisiei clinice. În studiul CHARM, 854 pacienți au primit deschis 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2. În săptămâna 4, pacienții au fost randomizați cu 40 mg la două săptămâni, 40mg în fiecare săptămână, sau placebo, cu o durată totală a studiului de 56 săptămâni. Pacienții cu răspuns clinic (scăderea IABC $\geq$ 70) în săptămâna 4 au fost stratificați și analizați separat de cei care nu au răspuns clinic în săptămâna 4. Tratamentul cu corticosteroizi a fost permis după săptămâna 8.

Inducerea remisiunii și ratele răspunsului din studiile CLASSIC I și GAIN sunt prezentate în Tabelul 9.

Tabelul 9: Inducerea Remisiei Clinice și Răspuns

	(Procentul Pacienților)				
	CLASSIC I: Pacienți care nu au primit infliximab			GAIN: Pacienți care au primit anterior infliximab	
	Placebo	Trudexa	Trudexa	Placebo	Trudexa
	N = 74	80/40 mg	160/80 mg	N = 166	160/80 mg
		N = 75	N = 76		N = 159
Săptămâna 4					
Remisie clinică	12%	24%	36%*	7%	21%*
Răspuns clinic (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Toate valorile p sunt comparații pereche ale rapoartelor Trudexa *versus* placebo

* p<0,001

** p<0,01

Rate de remisie asemănătoare s-au observat în săptămâna 8 la tratamentele de inițiere cu 160/80 mg și 80/40 mg, iar în grupul 160/80 mg au fost notate mai frecvent reacții adverse.

În studiul CHARM, în săptămâna 4, 58% (499/854) din pacienți au avut răspuns clinic și au fost evaluați în analiza inițială. Din cei cu răspuns clinic în săptămâna 4, 48% au fost expuși anterior unui alt tratament anti TNF. Menținerea remisiei și ratele răspunsului clinic sunt prezentate în Tabelul 10. Rezultatele remisiei clinice au rămas relativ constante indiferent de expunerea anterioară la antagoniștii TNF.

Tabelul 10: Menținerea Remisiei Clinice și Răspunsul

	(Procentul Pacienților)		
	Placebo	40 mg Trudexa la două săptămâni	40 mg Trudexa săptămânal
Săptămâna 26	N = 170	N = 172	N = 157
Remisie clinică	17%	40%*	47%*

Răspuns clinic (CR-100)	27%	52%*	52%**
Pacienți cu remisie fără steroizi timp de ≥ 90 zile ^a	3% (2/66)	19% (11/58) **	15% (11/74) **
Săptămâna 56	N = 170	N = 172	N = 157
Remisie clinică	12%	36%*	41%*
Răspuns clinic (CR-100)	17%	41%*	48%**
Pacienți cu remisie fără steroizi timp de ≥ 90 zile ^a	5% (3/66)	29% (17/58) **	20% (15/74) **

* $p < 0,001$ pentru Trudexa *versus* placebo comparații pereche ale rapoartelor

** $p < 0,02$ pentru Trudexa *versus* placebo comparații pereche ale rapoartelor

^a Pentru cei care au primit de la început corticosteroizi

Din pacienții care nu au răspuns în săptămâna 4, 43% dintre pacienții care au primit în continuare Trudexa, au răspuns până în săptămâna 12, comparativ cu 30% dintr pacienții care au primit în continuare placebo. Aceste rezultate arată că unii pacienți care nu au răspuns până în săptămâna 4 au beneficiat de continuarea tratamentului pe parcursul a 12 săptămâni. Continuarea tratamentului mai mult de 12 săptămâni nu a avut ca rezultat un număr semnificativ mai mare de răspunsuri (vezi pct.4.2).

Calitatea vieții

În studiile CLASSIC I și GAIN, îmbunătățirea semnificativă statistic a indicelui total din chestionarul de evaluare a bolii intestinale privind semnele inflamatorii specifice bolii (IBDQ) a fost atinsă în săptămâna 4 la pacienții randomizați cu Trudexa 80/40 mg și 160/80 mg, comparativ cu placebo și a fost semnalată de asemenea, în studiul CHARM, în săptămâna 26 și 56 la pacienții din grupul adalimumab comparativ cu grupul placebo.

Imunogenicitatea

Formarea anticorpilor anti-adalimumab este asociată cu creșterea clearance-ului și reducerea eficacității adalimumabului. Aparent nu există o legătură între prezența anticorpilor anti-adalimumab și evenimentele adverse.

Pacienții din studiile I, II și III au fost testați repetat, în perioada cuprinsă între luna 6 și luna 12, în vederea depistării apariției anticorpilor față de adalimumab. În studiile pivot, au fost identificați anticorpi anti-adalimumab la 58/1053 (5,5%) pacienți tratați cu adalimumab, față de 2/370 (0,5%) cărora li se administra placebo. În cazul pacienților cărora nu li se administrat concomitent metotrexat, incidența a fost de 12,4%, față de 0,6% atunci când adalimumab a fost utilizat ca medicație suplimentară metotrexatului.

La pacienții cu artrită psoriazică, au fost identificați anticorpi anti-adalimumab la 38/376 subiecți (10%) tratați cu adalimumab. La pacienții care nu au primit metotrexat concomitent, incidența a fost de 13,5% (24/178 subiecți), comparativ cu 7% (14 din 198 subiecți) atunci când adalimumab a fost utilizat ca medicație suplimentară metotrexatului.

La pacienții cu spondilită anchilozantă au fost identificați anticorpii la 17/204 subiecți (8,3%) tratați cu adalimumab. La pacienții care nu au primit metotrexat concomitent, incidența a fost de 16/185 (8,6%), comparativ cu 1/19 (5,3%) atunci când adalimumab a fost utilizat ca medicație suplimentară metotrexatului.

Deoarece analiza imunogenicității este specifică produsului, comparația ratelor apariției anticorpilor cu cele pentru celelalte produse nu este relevantă.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea subcutanată a unei doze unice de 40 mg, absorbția și distribuția adalimumab a fost lentă, cu atingerea concentrațiilor plasmatice maxime după aproximativ 5 zile de la administrare. Biodisponibilitatea absolută medie a adalimumab estimată din trei studii în urma administrării unei doze unice subcutanate de 40 mg, a fost de 64%. După administrarea de doze unice intravenoase variind între 0,25 și 10 mg/kg, concentrațiile au fost proporționale cu doza. După doze de 0,5 mg/kg (~ 40 mg), clearance-ul a variat între 11 și 15 ml/oră, volumul de distribuție (V_{ss}) a variat între 5 și 6 litri, iar timpul de înjumătățire mediu de fază terminală a fost de aproximativ două săptămâni. Concentrațiile de adalimumab din lichidul sinovial la mai mulți pacienți cu poliartrită reumatoidă a variat între 31-96% din concentrațiile plasmatice.

După administrarea subcutanată a 40 mg Trudexa la două săptămâni, la pacienții cu artrită reumatoidă, (AR), media concentrațiilor înainte de următoarea doză, la starea de echilibru, a fost de aproximativ 5 $\mu\text{g/ml}$ (fără administrarea concomitentă de metotrexat) și respectiv de 8 până la 9 $\mu\text{g/ml}$ (cu administrarea concomitentă de metotrexat). Concentrațiile plasmatice înainte de următoarea doză de adalimumab la starea de echilibru au crescut aproape proporțional cu doza, după administrarea subcutanată a 20, 40 și 80 mg la două săptămâni și săptămânal.

La pacienții cu boala Chron, se ating concentrații plasmatice de adalimumab înaintea următoarei doze de aproximativ 5,5 $\mu\text{g/ml}$ în timpul perioadei de inițiere la doza de încărcare Trudexa 80 mg în săptămâna 0 urmată de Trudexa 40 mg în săptămâna 2. La doza de încărcare Trudexa 160 mg în săptămâna 0 urmată de Trudexa 80 mg în săptămâna 2, se ating concentrații plasmatice de adalimumab înaintea următoarei doze de aproximativ 12 $\mu\text{g/ml}$ în timpul perioadei de inițiere. S-a observat la pacienții cu boală Chron care au primit o doză de întreținere Trudexa 40 mg la două săptămâni, o medie a concentrațiilor înainte de următoarea doză, la starea de echilibru, de aproximativ 7 $\mu\text{g/ml}$.

Analizele farmacocinetice populaționale cu date de la peste 1300 pacienți au dezvăluit o tendință către un clearance aparent mai mare al adalimumab odată cu creșterea greutatei corporale. După ajustarea dozei în funcție de diferențele de greutate, sex și vârstă au părut să aibă un efect minim asupra clearance-ului de adalimumab. Nivelurile concentrațiilor plasmatice de adalimumab liber (nelegat de anticorpii anti-adalimumab, AAA) s-a constatat a fi mai mici la pacienții cu AAA măsurabili. Trudexa nu a fost studiată la copii sau la pacienți cu insuficiență hepatică sau renală.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele ne-clinice din studii de toxicitate după doză unică, de toxicitate după doze repetate și de genotoxicitate, nu indică un risc special la om.

Un studiu de toxicitate asupra dezvoltării embrio-fetale/evoluției perinatale a fost efectuat la maimuțe cynomologous cu doze de 0, 30 și 100 mg/kg (9-17 maimuțe/grup) și nu a evidențiat leziuni ale feților datorate administrării adalimumab. Studiile de carcinogenicitate și evaluarea standard a fertilității și a toxicității postnatale nu au fost efectuate cu adalimumab din cauza lipsei unor modele corespunzătoare pentru un anticorp cu reactivitate încrucișată limitată pentru TNF-ul rozătoarelor și din cauza prezenței unor anticorpi neutralizanți la rozătoare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol
Acid citric monohidrat
Citrat de sodiu
Dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat
Hidrogenofosfat de disodiu dihidrat
Clorură de sodiu
Polisorbat 80
Hidroxid de sodiu

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest produs medicamentos nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

18 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A se păstra flaconul în ambalajul original. A nu se congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Trudexa 40 mg soluție injectabilă în seringă pre-umplută (sticlă de tip I) pentru utilizarea de către pacient:

Cutie cu:

- un blister ce conține o seringă pre-umplută (0,8 ml soluție sterilă) și un tampon cu alcool.
- un blister ce conține 2 seringi pre-umplute (0,8 ml soluție sterilă) și un tampon cu alcool.
- un blister ce conține 4 seringi pre-umplute (0,8 ml soluție sterilă) și un tampon cu alcool.
- un blister ce conține 6 seringi pre-umplute (0,8 ml soluție sterilă) și un tampon cu alcool.

Este posibil să nu fie comercializate toate dimensiunile de ambalaj.

6.6 Precauții speciale privind eliminarea reziduurilor

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Marea Britanie

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRII SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

1 septembrie 2003

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trudexa 40 mg soluție injectabilă în seringă pre-umplută cu apărătoare pentru ac.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă pre-umplută de 0,8 ml conține adalimumab 40 mg.

Adalimumabul este un anticorp monoclonal uman recombinant exprimat pe celulele ovariene de hamster chinezesc.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în seringă pre-umplută cu apărătoare pentru ac.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Poliartrita reumatoidă

Trudexa în combinație cu metotrexat este indicat în:

- tratamentul poliartritei reumatoide active, moderată până la severă, la pacienții adulți, atunci când răspunsul la medicamentele anti-reumatice modificatoare de boală, inclusiv metotrexat, este inadecvat.
- tratamentul poliartritei reumatoide active, severe și progresive, la pacienții adulți netratați anterior cu metotrexat.

Trudexa poate fi administrat în monoterapie în caz de intoleranță la metotrexat sau atunci când tratamentul continuu cu metotrexat este inadecvat.

S-a demonstrat că Trudexa reduce rata progresiei distrucției articulare evidențiată radiologic și ameliorează funcționalitatea articulară, atunci când este administrată în asociere cu metotrexat.

Artrita psoriazică

Trudexa este indicată în tratamentul artritei psoriazice active și progresive, la pacienții adulți, atunci când răspunsul la medicamentele anti-reumatice modificatoare de boală este inadecvat.

Spondilita anchilozantă

Trudexa este indicat în tratamentul spondilitei anchilozante active severe, la pacienți adulți, atunci când răspunsul la tratamentul convențional este inadecvat.

Boala Chron

Trudexa este indicat în tratamentul bolii Chron active severe, la pacienții care nu au răspuns la un tratament corespunzător și complet cu medicamente corticosteroidiene și/sau imunosupresoare; sau la pacienții care au intoleranță la acest medicament sau cărora le este contraindicat. La inițierea tratamentului, Trudexa trebuie utilizat concomitent cu medicamentele corticosteroidiene. Trudexa

poate fi utilizat în monoterapie în cazul intoleranței la corticosteroizi sau atunci când continuarea tratamentului cu corticosteroizi este inadecvat (vezi pct. 4.2).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Trudexa trebuie inițiat și supravegheat de medici specialiști cu experiență în diagnosticarea și tratamentul poliartritei reumatoide, artritei psoriazice, spondilitei anchilozante sau a bolii Chron. Pacienții tratați cu Trudexa trebuie să primească un card special de atenționare.

După instruirea corespunzătoare asupra tehnicii de injectare, pacienții pot să-și autoadministreze Trudexa dacă medicul lor consideră că acest lucru este adecvat și dacă se asigură supravegherea medicală în funcție de necesități.

În timpul tratamentului cu Trudexa, terapiile concomitente (de exemplu medicamentele corticosteroidiene și/sau imunomodulatoare) trebuie ajustate.

Adulți

Poliartrita reumatoidă

Doza recomandată de Trudexa pentru pacienții adulți cu poliartrită reumatoidă este de 40 mg adalimumab administrată o dată la două săptămâni, ca doză unică, printr-o injecție subcutanată. Tratamentul cu metotrexat trebuie continuat pe durata tratamentului cu Trudexa.

Tratamentul cu glucocorticoizi, salicilați, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene sau analgezice poate fi continuat pe durata tratamentului cu Trudexa. În ceea ce privește asocierea cu medicamente antireumatice modificatoare de boală, în afară de metotrexat, vezi pct. 4.4 și 5.1.

Atunci când este utilizat în monoterapie, unii pacienți care prezintă o diminuare a răspunsului la Trudexa, pot beneficia de creșterea dozei de adalimumab la 40 mg, o dată pe săptămână.

Artrita psoriazică și spondilita anchilozantă

Doza recomandată de Trudexa pentru pacienții adulți cu artrită psoriazică și spondilită anchilozantă este de 40 mg adalimumab administrată o dată la două săptămâni, ca doză unică, printr-o injecție subcutanată.

Pentru toate indicațiile terapeutice menționate mai sus, datele disponibile sugerează că răspunsul clinic este obținut, de obicei, în cursul a 12 săptămâni de tratament. Continuarea tratamentului trebuie reevaluată atent în cazul unui pacient care nu răspunde la tratament în cursul acestei perioade.

Boala Chron

La inițierea tratamentului, doza recomandată de Trudexa pentru pacienții adulți cu boala Chron severă este de 80 mg în săptămâna 0 urmată de 40 mg în săptămâna 2. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament, se poate utiliza doza de 160 mg în săptămâna 0 (doza se administrează sub forma a patru injecții într-o zi sau două injecții pe zi, două zile consecutiv), 80 mg în săptămâna 2, cu atenționarea că riscul apariției reacțiilor adverse este mai mare la inițierea tratamentului.

După inițierea tratamentului, doza recomandată este de 40mg la două săptămâni sub forma injecției subcutanate. Altă variantă, dacă un pacient a întrerupt tratamentul cu Trudexa și semnele și simptomele bolii au reapărut, Trudexa se poate readministra. Experiența privind readministrarea după mai mult de 8 săptămâni de la ultima doză este limitată.

În timpul tratamentului de întreținere, medicamentele corticosteroidiene se întrerup progresiv conform ghidurilor de practică medicală.

Unii pacienți care au avut un răspuns redus la tratament pot beneficia de o creștere a dozei de Trudexa la 40 mg săptămânal.

Unii pacienți care nu au răspuns la tratament până în săptămâna 4 pot beneficia de un tratament continuu de întreținere timp de 12 săptămâni. Continuarea tratamentului trebuie reconsiderată atent la pacienții care nu au răspuns în timpul acestei perioade de timp.

Pacienții vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei.

Copii și adolescenți

Nu sunt date privind utilizarea la copii.

Pacienți cu funcție renală/hepatică alterată

Trudexa nu a fost studiată în cadrul acestor populații de pacienți. Nu se pot face recomandări asupra dozei.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Tuberculoză activă sau alte infecții severe cum sunt stări septice și infecții oportuniste (vezi pct. 4.4).

Insuficiență cardiacă moderată până la severă (clasa III/IV NYHA) (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Infecții

Pacienții trebuie monitorizați atent în vederea detectării infecțiilor, inclusiv a tuberculozei, înainte, în timpul și după tratamentul cu Trudexa. Deoarece eliminarea adalimumabului poate dura până la cinci luni, monitorizarea trebuie continuată pe întreg parcursul acestei perioade.

Tratamentul cu Trudexa nu trebuie inițiat în cazul pacienților cu infecții active, inclusiv infecții cronice sau localizate, până când acestea nu sunt controlate.

Pacienții care dezvoltă o nouă infecție pe durata tratamentului cu Trudexa trebuie monitorizați atent. Administrarea Trudexa trebuie întreruptă dacă un pacient prezintă o nouă infecție gravă, până când aceasta este controlată. Este necesară prudență din partea medicilor atunci când trebuie să se ia în considerare recomandarea tratamentului cu Trudexa la pacienții cu antecedente de infecții recidivante sau cu boli de fond care pot predispute la infecții, inclusiv utilizarea concomitentă a medicamentelor imunosupresoare.

În timpul tratamentului cu Trudexa s-au raportat infecții grave, sepsis, tuberculoză, și alte infecții oportuniste, incluzând decese.

Infecții severe:

În studii clinice s-a demonstrat o creștere a riscului de infecții la pacienții care utilizează Trudexa și aceasta a fost confirmată de rapoartele studiilor de după punere pe piață. O importanță deosebită o au infecțiile cum sunt pneumonia, pielonefrita, artrita septică și septicemia.

Tuberculoza:

S-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienții care utilizează Trudexa. Trebuie notat că în majoritatea acestor cazuri, localizarea tuberculozei era extrapulmonară, ca de exemplu forma diseminată.

Înainte de inițierea tratamentului cu Trudexa, toți pacienții trebuie evaluați pentru depistarea tuberculozei active și inactive (latente). Această evaluare trebuie să includă o anamneză medicală detaliată care să cuprindă antecedente personale privind tuberculoza sau un posibil contact anterior cu pacienți cu tuberculoză activă, precum și tratament imunosupresor anterior și/sau prezent. Testele de screening adecvate, adică intradermoreacția la tuberculină și radiografia toracică, trebuie efectuate la toți pacienții (se pot aplica recomandări locale). Este recomandat ca efectuarea acestor teste să fie înregistrată pe "Cardul de alertare al pacientului". Se reamintește medicilor care prescriu acest medicament, riscul apariției rezultatelor fals negative ale intradermoreacției la tuberculină, mai ales la pacienții cu grav bolnavi sau cu imunitatea compromisă.

Dacă este diagnosticată tuberculoza activă, tratamentul cu Trudexa nu trebuie inițiat (vezi pct. 4.3).

Dacă este diagnosticată tuberculoza latentă, înainte de începerea tratamentului cu Trudexa trebuie inițiată o profilaxie antituberculoasă adecvată conform recomandărilor locale. În această situație, trebuie analizat cu atenție raportul beneficiu/risc al tratamentului cu Trudexa.

Pacienții trebuie sfătuiți să solicite consult medical dacă în timpul sau după tratamentul cu Trudexa apar semne/simptome care sugerează infecția tuberculoasă (de ex. tuse persistentă, astenie/scădere ponderală, subfebrilitate).

Alte infecții oportuniste:

Au fost raportate infecții oportuniste importante și grave asociate cu tratamentul cu Trudexa, de exemplu pneumonia cu pneumocistis carinii, histoplasmoză diseminată, listerioză și aspergiloză.

Trebuie luate în considerare posibilitatea apariției infecțiilor oportuniste dacă la un pacient care primește Trudexa apar semnele specifice infecției trenante/simptome atipice sau deteriorarea stării generale.

Reactivarea hepatitei B

Reactivarea hepatitei B are loc la pacienții purtători cronici ai acestui virus care primesc antagoniști de TNF, inclusiv Trudexa. Unele cazuri au avut un rezultat letal. Înaintea inițierii tratamentului cu Trudexa, pacienții cu risc de infecție cu VHB trebuie evaluați din punct de vedere al prezenței infecției VHB. Purtătorii VHB care necesită tratament cu Trudexa trebuie atent monitorizați în ceea ce privește semnele și simptomele infecției active cu VHB în timpul tratamentului și câteva luni după terminarea terapiei. Nu sunt disponibile date corespunzătoare privind prevenirea reactivării HVB la pacienții purtători de VHB care primesc tratament antiviral concomitent cu tratamentul cu antagoniști de TNF. Administrarea Trudexa trebuie întreruptă la pacienții la care apare reactivarea hepatitei B și trebuie inițiat un tratament eficient antiviral cu tratament de susținere adecvat.

Evenimente neurologice

Antagoniștii TNF (factor de necroză tumorală), printre care și Trudexa, au fost asociați în cazuri rare cu exacerbarea simptomelor clinice și/sau a parametrilor radiologici ai bolii demielinizante. Medicii care prescriu tratamentul cu Trudexa trebuie să fie prudenți în cazul pacienților cu afecțiuni demielinizante ale sistemului nervos central, pre-existente sau cu debut recent.

Reacții alergice

În timpul studiilor clinice, nu au fost raportate reacții adverse alergice grave în cazul administrării subcutanate de Trudexa. În timpul studiilor clinice, reacțiile alergice non-grave asociate tratamentului cu Trudexa au fost raportate ca fiind mai puțin frecvente. În timpul supravegherii după punerea pe piață, reacțiile alergice grave după administrarea de Trudexa, inclusiv anafilaxia, au fost raportate ca

fiind foarte rare. Dacă apare o reacție anafilactică sau altă reacție alergică gravă, administrarea de Trudexa trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiat un tratament corespunzător.

Capacul de protecție pentru acul seringii conține cauciuc natural (latex). Acesta poate cauza reacții alergice importante în cazul pacienților alergici la latex.

Imunosupresia

În cadrul unui studiu în care au fost incluși 64 pacienți cu poliartrită reumatoidă care au fost tratați cu Trudexa, nu s-au evidențiat scăderea hipersensibilității de tip întârziat, scăderea nivelurilor de imunoglobuline sau modificarea numărului de celule T și B efectoare, de celule NK, de monocite/macrofage și de neutrofile.

Afecțiuni maligne și limfoproliferative

În etapa de control a studiilor clinice privind antagoniștii TNF au fost raportate mai multe cazuri de afecțiuni maligne inclusiv limfom în cazul pacienților care au primit antagoniști TNF comparativ cu pacienții din grupul de control. Totuși, incidența a fost rară. În plus, există o creștere a riscului inițial privind apariția limfoamelor la pacienții cu poliartrită reumatoidă cu boală inflamatorie foarte activă și de lungă durată, care complică estimarea gradului de risc. Pe baza cunoștințelor actuale, nu poate fi exclus riscul apariției limfoamelor sau a altor afecțiuni maligne la pacienții tratați cu antagoniști TNF.

Nu au fost derulate studii clinice care să includă pacienți cu afecțiuni maligne în antecedente sau pacienți care au continuat tratamentul cu Trudexa după apariția de boli maligne în timpul acestui tratament. Astfel, trebuie luate precauții suplimentare atunci când se ia în considerare inițierea tratamentului cu Trudexa la acești pacienți (vezi pct. 4.8).

Într-un studiu clinic de tatonare evaluând utilizarea altui medicament anti-TNF, infliximab au fost raportate la pacienții tratați cu infliximab comparativ cu un grup control, cazuri de boli pulmonare obstructive cronice (BPOC) moderate până la severe, mai multe cazuri de afecțiuni maligne, mai ales la nivelul plămânului, capului sau gâtului. Toți pacienții aveau un istoric de fumat intens. De aceea, trebuie avută grijă atunci când se utilizează antagoniști TNF la pacienții BPOC precum și la pacienții cu risc crescut pentru afecțiunile maligne cauzate de fumatul intens.

Reacții hematologice

Au fost raportate rare cazuri de pancitopenie, inclusiv anemie aplastică în cazul tratamentului cu antagoniști de TNF. În cazul folosirii Trudexa au fost raportate rareori reacții adverse la nivelul sistemului hematologic, inclusiv citopenie semnificativă clinic (ex. trombocitopenie, leucopenie). Toți pacienții care primesc Trudexa trebuie atenționați să solicite imediat consult medical dacă apar semne și simptome care sugerează tulburări hematologice (ex. febră persistentă, echimoze, sângerare, paloare). Întreruperea tratamentului cu Trudexa trebuie luat în considerare în cazul pacienților care au tulburări hematologice semnificative.

Vaccinări

Într-un studiu la 226 subiecți adulți cu artrită reumatoidă care au fost tratați cu adalimumab sau cu placebo, au fost observate răspunsuri similare la vaccinul pneumococic standard valent-23 și la vaccinul trivalent gripal. Nu sunt date disponibile privind transmiterea secundară a infecției de către vaccinurile cu virus viu la pacienții care primesc Trudexa. Pacienții tratați cu Trudexa pot primi vaccinările curente, cu excepția vaccinurilor cu virus viu.

Insuficiență cardiacă congestivă

Într-un studiu clinic utilizând alt antagonist TNF, a fost observată agravarea insuficienței cardiace congestive și creșterea mortalității determinate de insuficiența cardiacă congestivă. Au fost raportate, de asemenea, cazuri de agravare a insuficienței cardiace congestive la pacienții care au primit

tratament cu Trudexa. Trudexa trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă ușoară (clasa I/II NYHA). Trudexa este contraindicată în cazul insuficienței cardiace moderate/severe (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu Trudexa trebuie întrerupt la pacienții la care apar simptome noi de insuficiență cardiacă congestivă sau se agravează cele preexistente.

Reacții autoimune

Tratamentul cu Trudexa poate determina formarea de anticorpi autoimuni. Impactul tratamentului pe termen lung cu Trudexa privind dezvoltarea bolilor autoimune nu este cunoscut. Nu trebuie continuat tratamentul cu Trudexa dacă la un pacient apar semne sugestive pentru sindromul asemănător lupusului ca urmare a tratamentului cu Trudexa și este pozitiv pentru anticorpii anti ADN dublu spiralat (vezi pct. 4.8).

Administrarea simultană de antagoniști TNF și de anakinra

În cadrul studiilor clinice în care s-au folosit simultan anakinra și un alt antagonist TNF, etanercept, au fost raportate infecții severe fără evidențierea unor beneficii clinice suplimentare comparativ cu administrarea de etanercept în monoterapie. Din cauza tipului de reacții adverse întâlnite în cazul administrării terapiei simultane de etanercept și anakinra, toxicitate similară poate rezulta, de asemenea, și în cazul administrării concomitente de anakinra și un alt antagonist de TNF. De aceea, nu este recomandată asocierea de adalimumab și anakinra.

Chirurgie

Există experiență limitată cu privire la siguranța procedurilor chirurgicale la pacienții tratați cu Trudexa. Dacă se intenționează să se efectueze o intervenție chirurgicală, trebuie luat în considerare timpul de înjumătățire lung al adalimumabului. În cazul în care un pacient necesită intervenție chirurgicală în timpul tratamentului cu Trudexa, trebuie monitorizat atent în vederea depistării infecțiilor și trebuie luate măsuri corespunzătoare. Există experiență limitată privind siguranța la pacienții la care se efectuează artroplastie și sunt în tratament cu Trudexa.

Ocluzie intestinală

Eșecul tratamentului bolii Chron poate indica prezența unei stricturi fibroase fixe care necesită tratament chirurgical. Datele disponibile până acum arată că tratamentul cu Trudexa nu agravează sau nu determină apariția stricturilor.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Trudexa a fost studiată atât la pacienți cu poliartrită reumatoidă și artrită psoriazică cărora li se administra Trudexa în monoterapie, cât și la pacienți care luau concomitent metotrexat. Formarea de anticorpi a fost mai scăzută (< 1%) atunci când Trudexa a fost administrată împreună cu metotrexatul, comparativ cu utilizarea acestuia în monoterapie. Administrarea Trudexa fără metotrexat a determinat creșterea formării de anticorpi, creșterea clearance-ului și reducerea eficacității adalimumabului (vezi pct. 5.1).

4.6 Sarcina și alăptarea

Pentru Trudexa, nu există date clinice privind expunerea gravidelor.

Într-un studiu privind toxicitatea asupra dezvoltării, efectuat la maimuțe, nu au existat semne de toxicitate maternă, de embriotoxicitate sau de teratogenезă. Nu sunt disponibile date preclinice despre toxicitatea postnatală și efectele adalimumab asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

Administrarea de adalimumab în timpul sarcinii poate afecta răspunsul imun normal al nou-născutului din cauza acțiunii medicamentului de inhibare a TNF α . Administrarea de adalimumab nu este recomandată în timpul sarcinii. Femeilor cu potențial fertil li se recomandă imperios să utilizeze

mijloace contraceptive adecvate pentru a preveni apariția sarcinii și să continue utilizarea acestora pe o perioadă de cel puțin cinci luni de la întreruperea tratamentului cu Trudexa.

Utilizarea în timpul alăptării

Nu se știe dacă adalimumab este excretat în laptele uman sau absorbit în circulația sistemică după ingerare.

Totuși, deoarece imunoglobulinele umane sunt excretate în lapte, femeile trebuie să evite alăptarea timp de cel puțin cinci luni de la întreruperea tratamentului cu Trudexa.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii referitoare la efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Studii clinice

Trudexa a fost studiat la 5293 pacienți în cadrul unor studii clinice placebo-controlate și deschise. Aceste studii au inclus pacienți cu poliartrită reumatoidă de lungă durată sau cu instalare recentă, precum și pacienți cu artrită psoriazică, spondilită anchilozantă și boală Chron. Datele din tabelul 1 au la bază studii (I-IX, CLASSIC I, GAIN și CHARM) (descrise la pct. 5.1) în care sunt implicați 3271 pacienți care au primit Trudexa și 1809 pacienți care au primit placebo sau un comparator activ în perioada de control.

Procentul pacienților care au întrerupt tratamentul datorită evenimentelor adverse în perioada controlată dublu- orb din cadrul studiilor I-IX, CLASSIC I, GAIN și CHARM a fost de 5,7% pentru pacienții care au primit Trudexa și 5,3% pentru grupul de control.

Evenimentele adverse raportate în cadrul studiilor I-IX, CLASSIC I, GAIN și CHARM atât cele clinice cât și cele de laborator, considerate ca având o legătură cel puțin posibilă cu administrarea de adalimumab, sunt prezentate în funcție de sistemele și organele afectate, precum și de frecvență (foarte frecvente $\geq 1/10$; frecvente $\geq 1/100$ la $< 1/10$; mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ la $< 1/100$) și rare $< 1/1000$ în Tabelul 1 următor. În cadrul fiecărui grup privind frecvența, efectele adverse sunt menționate în ordinea descrescândă a severității.

Tabelul 1
Efecte adverse în cadrul studiilor clinice

Sisteme și organe	Frecvență	Reacție adverse
Infecții și infestări	Frecvente	infecții ale tractului respirator inferior (inclusiv pneumonie, bronșită), infecții virale (inclusiv gripă, infecții cu virusul herpetic), candidoză, infecții bacteriene (inclusiv infecțiile tractului urinar), infecții ale tractului respirator superior.
	Mai puțin frecvente	sepsis, infecții oportuniste (inclusiv tuberculoză, histoplasmoză), abces, infecții articulare, infecții ale plăgilor, infecții cutanate (inclusiv celulită și impetigo), infecții micotice superficiale (inclusiv ale pielii, unghiilor și ale piciorului)
	Rare	fasceită necrozantă, meningită virală, diverticulită.

Tumori maligne și benigne (incluzând chisturi și polipi)	Mai puțin frecvente	papilom cutanat
	Rare	limfom, tumori solide ale organelor (inclusiv ale sânelui, ale ovarelor, ale testiculelor), carcinom cutanat cu celule scoamoase.
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	limfopenie
	Mai puțin frecvente	neutropenie (inclusiv agranulocitoză), leucopenie, trombocitopenie, anemie, limfadenopatie
	Rare	pancitopenie, trombocitopenie idiopatică, purpură
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	lupus eritematos sistemic, angioedem, hipersensibilitate la medicament, alergie sezonieră
	Rare	boala serului
Tulburări metabolice și de nutriție	Mai puțin frecvente	hipopotasemie, creșterea lipidelor serice, tulburări ale apetitului (inclusiv anorexie)
	Rare	hipercalcemie
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente	tulburări ale dispoziției, anxietate (inclusiv nervozitate și agitație)
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	amețeală (inclusiv vertij), cefalee, tulburări senzoriale neurologice (inclusiv parestezie)
	Mai puțin frecvente	sincopă, migrenă, tremor, tulburări ale somnului
	Rare	scleroză multiplă
Tulburări oculare	Frecvente	infecție, iritație sau inflamație ale ochiului
	Mai puțin frecvente	tulburări de vedere, tulburări ale senzației oculare
	Rare	panoftalmie, irită, glaucom
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente	tinitus, tulburări acustice (inclusiv durere și bosă)
	Rare	pierderea auzului
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	aritmie, tahicardie, palpitații
	Rare	stop cardiac, insuficiență coronariană, angină pectorală, exudat pericardic
Tulburări vasculare	Mai puțin	hipertensiune, hiperemie facială, hematom

	frecvente	
	Rare	ocluzii vasculare, stenoza aortică, tromboflebită, anevrism aortic
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	tuse, dureri nazofaringiene
	Mai puțin frecvente	astm, dispnee, disfonie, congestie nazală
	Rare	edem pulmonar, edem faringian, exudat pleural, pleurezie
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	diaree, dureri abdominale, stomatită și ulceratii ale gurii, greață
	Mai puțin frecvente	hemoragii rectale, gastrită, vărsături, dispepsie, flatulență, constipație
	Rare	ocluzie intestinală, colită, enterită, esofagită
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	enzime hepatice serice crescute
	Rare	necroză hepatică, hepatită
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	erupții cutanate, dermatită și eczemă, prurit, căderea părului
	Mai puțin frecvente	urticarie, psoriazis, echimoze și accentuarea echimozelor, purpură
	Rare	eritem multiform, hipodermită
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	dureri musculo-scheletice
	Rare	rabdomioliză
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	hematurie, insuficiență renală, simptome ale vezicii urinare și uretrale
	Rare	proteinurie, dureri renale
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Mai puțin frecvente	tulburări ale ciclului menstrual și ale sângerării uterine.
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	reacție la locul injectării (inclusiv durere, tumefacție, roșeață sau prurit)
	Frecvente	pirexie, fatigabilitate (inclusiv astenie și stare de rău)
	Mai puțin frecvente	dureri la nivelul toracelui, edem, sindrom de tip gripal
Investigații diagnostice	Mai puțin frecvente	creșterea concentrației sanguine a creatinin fosfochinazei, prelungirea timpului de tromboplastină parțial activată, autoanticorpi

		prezenți
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Mai puțin frecvente	leziuni accidentale, tulburări ale vindecării

Reacții la locul injectării

În cele douăsprezece studii clinice placebo controlate, 16% dintre pacienții tratați cu Trudexa au prezentat reacții la locul injectării (eritem și/sau prurit, hemoragie, durere sau tumefacție), comparativ cu 10% din pacienți cărora li s-a administrat placebo sau comparator activ. În general, reacțiile la locul injectării nu au necesitat întreruperea administrării medicamentului.

Infecții

În cele douăsprezece studii clinice controlate, rata infecțiilor a fost de 1,49 per pacient-an de tratament la pacienții tratați cu Trudexa și de 1,42 per pacient-an de tratament la pacienții tratați cu placebo și comparator activ. Infecțiile au fost reprezentate în primul rând de infecții ale tractului respirator superior, bronșită și infecții ale tractului urinar. Majoritatea pacienților au continuat tratamentul cu Trudexa după vindecarea infecțiilor.

Incidența infecțiilor grave a fost de 0,03 per pacient-an în cazul pacienților tratați cu Trudexa și de 0,03 per pacient-an de tratament în cazul pacienților tratați cu placebo și comparator activ.

În studiile clinice controlate și deschise în care s-a folosit Trudexa, au fost raportate infecții grave (inclusiv infecții letale, care au apărut rar), incluzând tuberculoza (inclusiv tuberculoză miliară și localizări extra-pulmonară) și infecții oportuniste invazive (ex. histoplasmoză diseminată, pneumonie cu pneumocistis carini, aspergiloză și listerioză). Cele mai multe cazuri de tuberculoză au apărut în primele opt luni după începerea tratamentului și poate reflecta recrudescența unei boli latente.

Afecțiuni maligne și limfoproliferative

Pe parcursul perioadelor de control din zece studii (I-IX și CHARM) cu Trudexa la pacienții cu artită reumatoidă activă moderată până la severă, cu artrită psoriazică, spondilită anchilozantă și boală Chron, cu o durată de cel puțin 12 săptămâni, s-au observat afecțiunile maligne altele decât limfomul și cancerul cutanat de tip ne-melanom în proporție de 5,7 (3,3-10,1) per 1000 ani-pacient dintre 2887 pacienți tratați cu Trudexa (interval de siguranță 95%), versus o proporție de 4,1 (1,5-10,9) per 1000 ani-pacient dintre 1570 pacienți din grupul control (durata medie de tratament a fost de 5,7 luni pentru Trudexa și 5,5 luni pentru pacienții grupului control). Proporția de cancer cutanat de tip ne-melanom a fost de 7,6 (4,7-12,4) per 1000 de ani-pacient dintre pacienții tratați cu Trudexa (interval de siguranță 95%) și de 2,0 (0,5-8,2) per 1000 ani-pacient dintre pacienții grupului control. Dintre aceste cancere cutanate, carcinoamele cu celule scoamoase au avut o proporție de 2,4 (1,0-5,7) per 1000 ani-pacient dintre pacienții tratați cu Trudexa (interval de siguranță 95%) și 0 per 1000 ani-pacient dintre pacienții grupului control. Procentul limfoamelor (interval de siguranță 95%) a fost de 1,0 (0,2-3,8) per 1000 ani-pacient dintre pacienții tratați cu Trudexa și de 1,0 (0,1-7,3) per 1000 ani-pacient dintre pacienții grupului control.

Combinând cele zece studii controlate (I-IX și CHARM) și studiile de extensie deschise în desfășurare cu o durată medie de aproximativ 2 ani, incluzând 4843 pacienți și peste 13000 ani-pacient de tratament, s-a observat o rată de apariție a afecțiunilor maligne, altele decât limfom și cancerul cutanat de tip ne-melanom, de aproximativ 13,6 per 1000 ani-pacient. Rata de apariție a cancerului cutanat de tip ne-melanom este de aproximativ 9 per 1000 ani-pacient și rata de apariție a limfomului de aproximativ 1,2 per 1000 ani-pacient.

În experiența de după punere pe piață, începând cu ianuarie 2003, mai ales la pacienții cu artrită reumatoidă, a fost raportată o rată a afecțiunilor maligne altele decât cancerul cutanat de tip ne-melanom de aproximativ 1,7 per 1000 ani-pacient. Rata raportată pentru cancerul cutanat de tip

ne-melanom și cea pentru limfom au fost de aproximativ 0,2 și respectiv 0,4 per 1000 ani-pacient (vezi pct. 4.4).

Autoanticorpi

În cadrul studiilor I-V, pacienților li s-au prelevat probe de ser pentru testare repetată în vederea depistării autoanticorpilor pentru poliartrita reumatoidă. În cadrul acestor studii, la 11,9% din pacienții tratați cu Trudexa și la 8,1% din pacienții care au primit placebo și comparatorul activ, care inițial au avut titrul negativ pentru anticorpii anti-nucleari, s-au semnalat titruri pozitive la 24 săptămâni. Doi pacienți din cei 3441 tratați cu Trudexa în toate studiile clinice privind poliartrita reumatoidă și artrita psoriazică au manifestat semne clinice care sugerau un sindrom recent instalat similar lupusului. Starea pacienților s-a ameliorat în urma întreruperii tratamentului. Nici un pacient nu a prezentat nefrită lupică sau simptome care să reflecte afectarea sistemului nervos central.

Creșterea enzimelor hepatice

Studii clinice privind poliartrita reumatoidă: în studiile clinice controlate privind poliartrita reumatoidă (Studiile I-IV), creșterea ALT a fost similară la pacienții care au primit adalimumab sau placebo. La pacienții cu poliartrita reumatoidă incipientă (durata bolii mai mică de 3 ani) (Studiul V), creșterea ALT a fost mai frecventă la grupul care a primit terapie asociată (Trudexa/metotrexat) comparativ cu grupurile care au primit metotrexat sau Trudexa în monoterapie.

Studii clinice privind artrita psoriazică: creșterea ALT a fost mai frecventă la pacienții cu artită psoriazică (Studiile VI-VII) comparativ cu pacienții înrolați în studiile clinice privind poliartrita reumatoidă.

În toate studiile (I-VII), pacienții a căror ALT era crescută au fost asimptomatici și în majoritate cazurilor creșterea ALT a fost tranzitorie și s-a normalizat pe parcursul continuării tratamentului.

Studii clinice privind boala Chron: în studiile clinice controlate, creșterea ALT a fost asemănătoare la pacienții care au primit adalimumab și la pacienții care au primit placebo.

Reacții adverse adiționale raportate în studii clinice de Fază IV sau din supravegherea de după punerea pe piață

Reacțiile adverse adiționale enumerate în tabelul 2 au fost raportate după punerea pe piață sau din studiile clinice de fază IV:

Tabelul 2
Reacții adverse raportate după punerea pe piață și din studiile de fază IV

Sisteme și organe	Reacții adverse
Tulburări hepatobiliare	Reactivarea hepatitei B
Tulburări ale sistemului nervos	Tulburări de demielinizare (ex. nevrită optică)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Afecțiuni pulmonare interstițiale, inclusiv fibroză pulmonară
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat	Vasculită cutanată
Tulburări ale sistemului imunitar	Anafilaxie

4.9 Supradozaj

În studiile clinice nu a fost observată o toxicitate care să determine limitarea dozei. Cea mai mare doză evaluată a fost multiplul de 10 mg/kg a dozei de adalimumab administrat intravenos.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupă farmacoterapeutică: medicamente imunosupresoare selective. Cod ATC: L04A A17

Mecanism de acțiune

Adalimumab se leagă specific de TNF și neutralizează funcția biologică a TNF blocând interacțiunea acestuia cu receptorii TNF p55 și p75 de pe suprafața celulei.

De asemenea, adalimumab modulează reacțiile biologice induse sau reglate de TNF, inclusiv modificările nivelurilor moleculelor de aderență răspunzătoare de migrarea leucocitelor (ELAM-1, VCAM-1 și ICAM-1 cu un CI_{50} de $1-2 \times 10^{-10}$ M).

Efecte farmacodinamice

La pacienții cu poliartrită reumatoidă, după tratamentul cu Trudexa, a fost constatată o scădere rapidă a nivelurilor reactanților de fază acută a inflamației (proteina C reactivă (CRP) și viteza de sedimentare a hematiilor (VSH)) și a citokinelor plasmatice (IL-6), comparativ cu niveourile inițiale. Concentrațiile serice ale metaloproteinazelor matriceale (MMP-1 și MMP-3) care determină remodelarea țesuturilor răspunzătoare de distrugerea cartilajului au fost, de asemenea, scăzute după administrarea de Trudexa. Pacienții tratați cu Trudexa au manifestat, de obicei, o ameliorare a semnelor hematologice ale inflamației cronice.

O scădere rapidă a nivelurilor CRP a fost, de asemenea, observată la pacienții cu boala Chron.

Studii clinice

Poliartrita reumatoidă

Administrarea Trudexa a fost evaluată la peste 3000 pacienți în toate studiile clinice efectuate pentru poliartrita reumatoidă. Unii pacienți au fost tratați o perioadă mai mare de 36 luni. Eficacitatea și siguranța Trudexa în tratamentul poliartritei reumatoide au fost evaluate în cadrul a cinci studii clinice randomizate, dublu-orb, bine controlate.

În Studiul I au fost evaluați 271 pacienți, cu vârsta ≥ 18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, la care tratamentul cu cel puțin un medicament antireumatic modificador de boală nu a dat rezultate, și la care administrarea de metotrexat în doze săptămânale de 12,5-25 mg (10 mg dacă manifestau intoleranță la metotrexat) nu a fost suficient de eficace și la care doza de metotrexat a rămas constantă la 10-25 mg săptămânal. Au fost administrate doze de 20, 40 sau 80 mg Trudexa sau placebo, din două în două săptămâni, timp de 24 săptămâni.

În Studiul II au fost evaluați 544 pacienți, cu vârsta ≥ 18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, la care tratamentul cu cel puțin un medicament antireumatic modificador de boală nu a dat rezultate. Doze de 20 sau 40 mg Trudexa subcutanat au fost administrate fie din două în două săptămâni, cu administrare de placebo în săptămânile alternative, fie săptămânal, timp de 26 săptămâni; placebo a fost administrat săptămânal pe aceeași perioadă. Nu a fost permis nici un alt medicament antireumatic modificador de boală.

În Studiul III au fost evaluați 619 pacienți cu vârsta ≥ 18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, la care administrarea săptămânală de metotrexat în doze de 12,5-25 mg (10 mg dacă manifestau intoleranță la metotrexat) nu a fost suficient de eficace și la care doza de metotrexat a rămas constantă la 12,5-25 mg săptămânal. În cadrul acestui studiu au existat trei grupuri. În primul grup s-au administrat injecții cu placebo, săptămânal, timp de 52 săptămâni. În cel de-al doilea grup

s-a administrat Trudexa în doză de 20 mg, săptămânal, timp de 52 săptămâni. În cel de-al treilea grup s-a administrat Trudexa în doză de 40 mg, din două în două săptămâni, cu administrare de placebo în săptămânile alternative. Ulterior, pacienții au fost înrolați într-o fază de extensie deschisă, în care s-a administrat Trudexa în doză de 40 mg din două în două săptămâni.

Studiul IV a evaluat în primul rând siguranța medicamentului la 636 pacienți cu vârsta ≥ 18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă, moderată până la severă. Au fost admiși în studiu fie pacienți care nu mai fuseseră niciodată tratați cu medicamente antireumatice modificatoare de boală, fie pacienți care și-au continuat tratamentul antireumatic pre-existent, cu condiția ca acesta să fie menținut pe o perioadă de minim 28 zile. Aceste tratamente au constat în administrarea de metotrexat, leflunomidă, hidroxiclorochină, sulfasalazină și/sau săruri de aur. Pacienții au fost randomizați cu Trudexa în doză de 40 mg sau placebo din două în două săptămâni, timp de 24 săptămâni.

În Studiul V au fost evaluați 799 pacienți adulți, cu poliartrită reumatoidă activă precoce moderată până la severă (durata medie a bolii mai mică de 9 luni), pacienți netratați anterior cu metotrexat. Acest studiu a evaluat eficacitatea tratamentului în ceea ce privește reducerea semnelor și simptomelor precum și rata progresiei deteriorărilor articulare în cazul utilizării Trudexa 40 mg administrat la două săptămâni/terapie concomitent cu metotrexat, Trudexa 40 mg la două săptămâni administrat în monoterapie și metotrexat în monoterapie, timp de 104 săptămâni.

Obiectivul principal final al studiilor I, II și III și obiectivul secundar final al studiului IV, a fost procentul de pacienți care au prezentat un răspuns ACR 20 (ameliorare clinică cu 20% în funcție de criteriile Colegiului American de Reumatologie) în săptămâna 24 sau 26. Obiectivul principal final al studiului V a fost procentul de pacienți care au obținut un răspuns ACR 50 în săptămâna 52. Studiile III și V au avut un obiectiv final suplimentar la 52 săptămâni și anume întârzierea progresiei bolii (evidențiată cu ajutorul parametrilor examinării radiologice). Studiul III a mai avut ca obiectiv primar final și modificarea calității vieții.

Răspunsul ACR

Procentul de pacienți tratați cu Trudexa care au obținut un răspuns ACR 20, 50 și 70 a fost consecvent în studiile I, II și III. Răspunsul terapeutic la doza de 40 mg administrată din două în două săptămâni este prezentat în tabelul 3.

Tabelul 3: Răspunsul ACR în cadrul studiilor placebo controlate (Procentul de pacienți)

Răspunsul	Studiul I ^{a*}		Studiul II ^{a*}		Studiul 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 luni	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 luni	NA	NA	NA	NA	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 luni	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 luni	NA	NA	NA	NA	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 luni	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 luni	NA	NA	NA	NA	4,5%	23,2%

^a Studiul I la 24 săptămâni, studiul II la 26 săptămâni, și studiul III la 24 și 52 săptămâni

^b 40 mg Trudexa administrate din două în două săptămâni

^c MTX = metotrexat

*p < 0,01, Trudexa față de placebo

În studiile I-IV, toate componentele individuale ale criteriilor răspunsului ACR (număr de articulații dureroase și tumefiate, evaluarea medicilor și pacienților referitoare la activitatea bolii și la durere, valorile indicelui de incapacitate (HAQ) și valorile CRP (mg/dl)) au fost ameliorate după 24 sau 26 săptămâni comparativ cu placebo. În studiul III, aceste ameliorări s-au menținut pe o durată de 52 săptămâni. În plus, ratele de răspuns ACR au fost menținute la majoritatea pacienților monitorizați în faza de extensie, deschisă a studiului, până la săptămâna 104.

În studiul IV, răspunsul ACR 20 la pacienții tratați cu Trudexa și tratamentul standard a fost, din punct de vedere statistic, semnificativ mai bun decât în cazul pacienților tratați cu placebo și tratamentul standard ($p < 0,001$).

În studiile I-IV, pacienții tratați cu Trudexa atinseseră deja atât răspuns ACR 20, cât și ACR 50, semnificative din punct de vedere statistic comparativ cu placebo, după numai una sau două săptămâni de la inițierea tratamentului.

În studiul V, la săptămâna 52, la pacienții cu poliartrită reumatoidă precoce, netratați anterior cu metotrexat, tratamentul concomitent cu Trudexa și metotrexat a dus la atingerea unui răspuns ACR mai rapid și semnificativ mai mare decât în cazul folosirii metotrexat în monoterapie și Trudexa în monoterapie. Răspunsurile au fost menținute până la săptămâna 104 (vezi tabelul 4).

**Tabelul 4: Răspunsul ACR în cadrul studiului V
(Procentul de pacienți)**

Răspuns	MTX n = 257	Trudexa n = 274	Trudexa/ MTX n = 268	valoare p ^a	valoare p ^b	valoare p ^c
ACR 20						
Săptămâna 52	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	< 0,001	0,043
Săptămâna 104	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
Săptămâna 52	45,9%	41,2%	61,6%	< 0,001	< 0,001	0,317
Săptămâna 104	42,8%	36,9%	59,0%	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
Săptămâna 52	27,2%	25,9%	45,5%	< 0,001	< 0,001	0,656
Săptămâna 104	28,4%	28,1%	46,6%	< 0,001	< 0,001	0,864
^a valoarea p este obținută prin compararea perechilor metotrexat monoterapie și combinația Trudexa/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney ^b valoarea p este obținută prin compararea perechilor Trudexa monoterapie și combinația Trudexa/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney ^c valoarea p este obținută prin compararea perechilor Trudexa monoterapie și metotrexat monoterapie folosindu-se testul U, Mann-Whitney						

În săptămâna 52, 42,9% din pacienții care au primit un tratament concomitent cu Trudexa și metotrexat au obținut remisiune clinică (DAS28 < 2,6) comparativ cu 20,6% din pacienți care au primit metotrexat în monoterapie și 23,4% din pacienții care au primit Trudexa în monoterapie. Tratamentul concomitent cu Trudexa și metotrexat a fost superior din punct de vedere clinic și statistic în ceea ce privește obținerea unei remisiuni a bolii la pacienții cu poliartrită reumatoidă precoce moderată până la severă, comparativ cu tratamentul cu metotrexat ($p < 0,001$) sau Trudexa în monoterapie ($p < 0,001$). Răspunsul pentru cele două grupuri de monoterapie a fost similar ($p = 0,447$).

Răspunsul radiografic

În studiul III, în care pacienții tratați cu Trudexa au avut o durată medie a poliartritei reumatoide de aproximativ 11 ani, distrugerea articulară structurală a fost evaluată radiografic și exprimată ca modificare a scorului Sharp total modificat și a componentelor sale, a scorului de eroziune și a scorului de îngustare a spațiului articular. La 6 și 12 luni pacienții care au primit Trudexa concomitent cu metotrexat au demonstrat o evoluție radiografică semnificativ mai redusă decât pacienții care au

primit doar metotrexat. Datele din faza de extensie deschisă, arată că reducerea ratei de progresie a distrugerii structurale este menținută pe durata a 104 săptămâni (vezi tabelul 5).

Tabelul 5: Modificări radiografice medii timp de 12 luni în cadrul Studiului III

	Placebo/ MTX ^a	TRUDEXA/MTX 40 mg din două în două săptămâni	Placebo/MTX- TRUDEXA/MTX (Interval ^b de siguranță 95%)	Valoarea p
Scor Sharp total	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^c
Scor de uzură	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
Scor JSN ^d	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^a metotrexat

^b intervale de siguranță de 95% pentru diferențele de modificare a scorurilor între metotrexat și Trudexa.

^c Pe baza analizei scorurilor

^d Îngustarea spațiului articular

În studiul V, distrucția structurală a articulațiilor a fost evaluată radiologic și a fost formulată ca schimbare în scorul total Sharp (vezi tabelul 6).

Tabelul 6: Modificări medii radiografice în săptămâna 52, în cadrul Studiului V

	MTX n = 257 (95% interval de siguranță)	Trudexa n = 274 (95% interval de siguranță)	Trudexa/ MTX n = 268 (95% interval de siguranță)	valoare p ^a	valoare p ^b	valoare p ^c
Scor Sharp total	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Scor de eroziune	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Scor JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a valoarea p este obținută prin compararea perechilor metotrexat monoterapie și combinația Trudexa/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney

^b valoarea p este obținută prin compararea perechilor Trudexa monoterapie și combinația Trudexa/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney

^c valoarea p este obținută prin compararea perechilor Trudexa monoterapie și metotrexat monoterapie folosindu-se testul U, Mann-Whitney

După 52 și respectiv 104 săptămâni de tratament, procentul pacienților la care nu s-a observat progresie (modificare față de valoarea inițială a scorului total Sharp $\leq 0,5$) a fost semnificativ mai mare în grupul tratat concomitent cu Trudexa și metotrexat (63,8% și respectiv 61,2%) comparativ cu grupul tratat cu metotrexat în monoterapie (37,4% și respectiv 33,5%, $p < 0,001$) și grupul tratat cu Trudexa în monoterapie (50,7%, $p < 0,002$ și respectiv 44,5%, $p < 0,001$).

Calitatea vieții și funcționalitatea articulară

Calitatea vieții în funcție de starea de sănătate și funcția motorie au fost evaluate cu ajutorul indicelui de dizabilitate din chestionarul de evaluare a sănătății (Health Assessment Questionnaire – HAQ) în toate cele patru studii adecvate și bine controlate și a fost un obiectiv primar prespecificat la săptămâna 52 în studiul III. Toate dozele/schemele de administrare a Trudexa în toate cele patru studii au demonstrat ameliorarea mai mare, semnificativ statistic, a indexului HAQ față de situația inițială, în săptămâna 6, comparativ cu placebo. Aceeași situație a fost observată în studiul III la săptămâna 52. Rezultatele SF36 (Short Form Health Survey- Sondaj asupra stării de sănătate, forma prescurtată)

pentru toate dozele/schemele de administrare a Trudexa din cele patru studii susțin observațiile/rezultatele anterior anunțate cu scoruri semnificative statistic ale evaluării componentei fizice precum și cu scoruri semnificative statistic referitoare la durere și la domeniul vitalității pentru doza de 40 mg o dată la 2 săptămâni. În toate cele trei studii în care s-a monitorizat fatigabilitatea (studiile I, III, IV), a fost observată o reducere semnificativă statistic a acesteia, așa cum a fost evaluată prin scorurile de evaluare funcțională a terapiei pentru o boală cronică (FACIT).

În studiului III, ameliorarea funcției motorii și a calității vieții a fost menținută până în săptămâna 104 de tratament de tip "deschis".

În studiul V îmbunătățirea indecelui de disabilitate HAQ și componenta fizică a SF36 au prezentat o ameliorare mai mare în tratamentul concomitent cu Trudexa și metotrexat comparativ cu tratamentul cu metotrexat și Trudexa în monoterapie, îmbunătățire care s-a menținut pe parcursul a 104 săptămâni ($p < 0,001$).

Artrita psoriazică

Administrarea Trudexa, 40 mg la două săptămâni, a fost studiată la pacienți cu artrită psoriazică moderată până la severă în două studii clinice placebo-controlate, studiile VI și VII. În studiul VI, cu o durată de 24 săptămâni, au fost tratați 313 pacienți adulți care au avut un răspuns necorespunzător la tratamentul cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, dintre aceștia aproximativ 50% primeau metotrexat. În studiul VII, cu o durată de 12 săptămâni, au fost incluși 100 pacienți care au avut un răspuns necorespunzător la tratamentul DMARD.

Nu sunt date suficiente privind eficacitatea Trudexa la pacienții cu artrită psoriazică asemănătoare spondilitei ankilopoetice, datorită numărului mic de pacienți evaluați în studii (vezi tabelul 7).

Tabelul 7: Răspunsul ACR în cadrul studiilor placebo controlate privind artrita psoriazică (Procentul de pacienți)

Răspuns	Studiul VI		Studiul VII	
	Placebo N = 162	Trudexa N = 151	Placebo N = 49	Trudexa N = 51
ACR 20				
Săptămâna 12	14%	58%	16%	39% ^b
Săptămâna 24	15%	57%	N/A	N/A
ACR 50				
Săptămâna 12	4%	36%	2%	25% ^a
Săptămâna 24	6%	39%	N/A	N/A
ACR 70				
Săptămâna 12	1%	20%	0%	14% ^b
Săptămâna 24	1%	23%	N/A	N/A
^a $p < 0,001$ pentru toate comparațiile între Trudexa și placebo.				
^b $p < 0,05$ pentru toate comparațiile între Trudexa și placebo				
N/A nu este cazul				

Răspunsul ACR în studiul VI a fost similar cu și fără tratament concomitent cu metotrexat. Pacienții tratați cu Trudexa au prezentat îmbunătățire a funcției motorii așa cum s-a evaluat prin HAQ și Short Form Health Survey (SF 36), de la inițiere până la săptămâna 24.

Spondilita anchilozantă

În două studii clinice dublu-orb, placebo controlate, cu o durată de 24 săptămâni, au fost tratați cu Trudexa 40 mg din două în două săptămâni, 393 pacienți cu spondilită anchilozantă activă (scorul mediu inițial al activității bolii [Index Bath de activitate a spondilitei anchilozante (BASDAI)] a fost de 6,3 pentru toate grupurile) care au avut un răspuns necorespunzător la tratamentul obișnuit. 79 pacienți (20,1%) au fost tratați concomitent cu medicamente antireumatice modificate de boală și

37 pacienți (9,4%) au fost tratați cu glucocorticoizi. Perioada de studiu orb a fost urmată de perioada de studiu deschis, timp în care pacienții au primit tratament cu Trudexa 40 mg administrat subcutanat din două în două săptămâni pentru încă 28 săptămâni. Subiecții (n = 215, 54,7%) care nu au atins ASAS 20 în săptămâna 12, 16 sau 20, au primit adalimumab 40 mg săptămânal de la începutul perioadei de studiu deschis și s-a considerat ulterior în analiza statistică a studiului dublu orb ca fiind fără răspuns la tratament.

Într-un studiu mai mare (VIII) în care au fost înrolați 315 pacienți, rezultatele au arătat o îmbunătățire semnificativă statistic a semnelor și simptomelor la pacienți cu spondilită anchilozantă tratați cu Trudexa comparativ cu placebo. Un răspuns important a fost observat prima dată în săptămâna 2 și s-a menținut timp de 24 săptămâni (Tabel 8).

Tabelul 8: Rezultate privind eficacitatea în studiul SA placebo-controlat -Studiul VIII
Reducerea semnelor și simptomelor

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

***, ** Semnificativ statistic la $p < 0,001$, $< 0,01$ pentru toate comparațiile între Trudexa și placebo în săptămânile 2, 12 și 24.

^a Evaluare în spondilita anchilozantă

^b Index Bath de activitate a spondilitei anchilozante

Pacienții tratați cu Trudexa au avut SF36 și indicele din chestionarul de evaluare a stării de sănătate (ASQoL) semnificativ îmbunătățite în săptămâna 12 și s-a menținut în săptămâna 24.

Evoluții similare (nu toate semnificative statistic) au fost observate într-un studiu dublu-orb, randomizat, placebo-controlat (IX) la 82 pacienți adulți cu spondilită anchilozantă activă.

Boala Chron

Siguranța și eficacitate Trudexa au fost evaluate la peste 1400 pacienți cu boală Chron activă moderată până la severă (Index de Activitate a bolii Chron (IABC) ≥ 220 și ≤ 450) în studii placebo controlate dublu orb, randomizate. 478 din pacienții înrolați (32%) au fost definiți ca având o boală severă (scorul IABC > 300 și medicamentație concomitentă corticosteroidiană și/sau imunosupresoare) corespunzător populației definite în indicații (vezi pct. 4.1). Au fost permise doze fixe concomitente de aminosalicilați, corticosteroizi și/sau imunomodulatoare și 79% din pacienți au primit în continuare cel puțin unul dintre aceste medicamente.

Inducerea remisiei clinice (definită ca IABC < 150) a fost evaluată în două studii, CLASSIC I și GAIN. La unul din patru grupuri de tratament din studiul CLASSIC I, au fost randomizați 299 pacienți

fără antagoniști TNF; placebo în săptămâna 0 și 2, 160 mg Trudexa în săptămâna 0 și 80 mg în săptămâna 2, 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2 și 40 mg în săptămâna 0 și 20 mg în săptămâna 2. În studiul GAIN, 325 pacienți care nu au răspuns sau au avut intoleranță la infliximab au fost randomizați să primească ori 160 mg Trudexa în săptămâna 0 și 80 mg în săptămâna 2 sau placebo în săptămâna 0 și 2. Cei care nu au răspuns de la început la tratament au fost excluși din studiu și de aceea acești pacienți nu au fost evaluați în continuare.

În studiul CHARM a fost evaluată menținerea remisiei clinice. În studiul CHARM, 854 pacienți au primit deschis 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2. În săptămâna 4, pacienții au fost randomizați cu 40 mg la două săptămâni, 40 mg în fiecare săptămână, sau placebo, cu o durată totală a studiului de 56 săptămâni. Pacienții cu răspuns clinic (scăderea IABC ≥ 70) în săptămâna 4 au fost stratificați și analizați separat de cei care nu au răspuns clinic în săptămâna 4. Tratamentul cu corticosteroizi a fost permis după săptămâna 8.

Inducerea remisiei și ratele răspunsului din studiile CLASSIC I ȘI GAIN sunt prezentate în Tabelul 9.

Tabelul 9: Inducerea Remisiei Clinice și Răspuns

(Procentul Pacienților)					
	CLASSIC I: Pacienți care nu au primit infliximab			GAIN: Pacienți care au primit anterior infliximab	
	Placebo	Trudexa	Trudexa	Placebo	Trudexa
	N = 74	80/40mg	160/80mg	N = 166	160/80mg
		N = 75	N = 76		N = 159
Săptămâna 4					
Remisie clinică	12%	24%	36%*	7%	21%*
Răspuns clinic (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Toate valorile p sunt comparații pereche ale rapoartelor Trudexa *versus* placebo

* p<0,001

** p<0,01

Rate de remisie asemănătoare s-au observat în săptămâna 8 la tratamentele de inițiere cu 160/80 mg și 80/40 mg, iar în grupul 160/80 mg au fost notate mai frecvent reacții adverse.

În studiul CHARM, în săptămâna 4, 58% (499/854) din pacienți au avut răspuns clinic și au fost evaluați în analiza inițială. Din cei cu răspuns clinic în săptămâna 4, 48% au fost expuși anterior unui alt tratament anti TNF. Menținerea remisiei și ratele răspunsului clinic sunt prezentate în Tabelul 10. Rezultatele remisiei clinice au rămas relativ constante indiferent de expunerea anterioară la antagoniștii TNF.

Tabelul 10: Menținerea Remisiei Clinice și Răspunsul

(Procentul Pacienților)			
	Placebo	40 mg Trudexa la două săptămâni	40 mg Trudexa săptămânal
Săptămâna 26	N = 170	N = 172	N = 157
Remisie clinică	17%	40%*	47%*
Răspuns clinic (CR-100)	27%	52%*	52%**
Pacienți cu remisie fără steroizi timp de ≥ 90 zile ^a	3% (2/66)	19% (11/58) **	15% (11/74) **
Săptămâna 56	N = 170	N = 172	N = 157

Remisie clinică	12%	36%*	41%*
Răspuns clinic (CR-100)	17%	41%*	48%**
Pacienți cu remisie fără steroizi timp de ≥ 90 zile ^a	5% (3/66)	29% (17/58) **	20% (15/74) **

* $p < 0,001$ pentru Trudexa *versus* placebo comparații pereche ale rapoartelor

** $p < 0,02$ pentru Trudexa *versus* placebo comparații pereche ale rapoartelor

^a Pentru cei care au primit de la început corticosteroizi

Din pacienții care nu au răspuns în săptămâna 4, 43% dintre pacienții care au primit în continuare Trudexa, au răspuns până în săptămâna 12, comparativ cu 30% dintr pacienții care au primit în continuare placebo. Aceste rezultate arată că unii pacienți care nu au răspuns până în săptămâna 4 au beneficiat de continuarea tratamentului pe parcursul a 12 săptămâni. Continuarea tratamentului mai mult de 12 săptămâni nu a avut ca rezultat un număr semnificativ mai mare de răspunsuri (vezi pct.4.2).

Calitatea vieții

În studiile CLASSIC I și GAIN, îmbunătățirea semnificativă statistic a indicelui total din chestionarul de evaluare a bolii intestinale privind semnele inflamatorii specifice bolii (IBDQ) a fost atinsă în săptămâna 4 la pacienții randomizați cu Trudexa 80/40 mg și 160/80 mg, comparativ cu placebo și a fost semnalată de asemenea, în studiul CHARM, în săptămâna 26 și 56 la pacienții din grupul adalimumab comparativ cu grupul placebo.

Imunogenicitatea

Formarea anticorpilor anti-adalimumab este asociată cu creșterea clearance-ului și reducerea eficacității adalimumabului. Aparent nu există o legătură între prezența anticorpilor anti-adalimumab și evenimentele adverse.

Pacienții din studiile I, II și III au fost testați repetat, în perioada cuprinsă între luna 6 și luna 12, în vederea depistării apariției anticorpilor față de adalimumab. În studiile pivot, au fost identificați anticorpi anti-adalimumab la 58/1053 (5,5%) pacienți tratați cu adalimumab, față de 2/370 (0,5%) cărora li se administra placebo. În cazul pacienților cărora nu li se administrat concomitent metotrexat, incidența a fost de 12,4%, față de 0,6% atunci când adalimumab a fost utilizat ca medicație suplimentară metotrexatului.

La pacienții cu artrită psoriazică, au fost identificați anticorpi anti-adalimumab la 38/376 subiecți (10%) tratați cu adalimumab. La pacienții care nu au primit metotrexat concomitent, incidența a fost de 13,5% (24/178 subiecți), comparativ cu 7% (14 din 198 subiecți) atunci când adalimumab a fost utilizat ca medicație suplimentară metotrexatului.

La pacienții cu spondilită anchilozantă au fost identificați anticorpii la 17/204 subiecți (8,3%) tratați cu adalimumab. La pacienții care nu au primit metotrexat concomitent, incidența a fost de 16/185 (8,6%), comparativ cu 1/19 (5,3%) atunci când adalimumab a fost utilizat ca medicație suplimentară metotrexatului.

La pacienții cu boala Chron, anticorpii anti-adalimumab au fost identificați la 7/269 subiecți tratați cu adalimumab (2,6%).

Deoarece analiza imunogenicității este specifică produsului, comparația ratelor apariției anticorpilor cu cele pentru celelalte produse nu este relevantă.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea subcutanată a unei doze unice de 40 mg, absorbția și distribuția adalimumab a fost lentă, cu atingerea concentrațiilor plasmatice maxime după aproximativ 5 zile de la administrare. Biodisponibilitatea absolută medie a adalimumab estimată din trei studii în urma administrării unei doze unice subcutanate de 40 mg, a fost de 64%. După administrarea de doze unice intravenoase variind între 0,25 și 10 mg/kg, concentrațiile au fost proporționale cu doza. După doze de 0,5 mg/kg (~ 40 mg), clearance-ul a variat între 11 și 15 ml/oră, volumul de distribuție (V_{ss}) a variat între 5 și 6 litri, iar timpul de înjumătățire mediu de fază terminală a fost de aproximativ două săptămâni. Concentrațiile de adalimumab din lichidul sinovial la mai mulți pacienți cu poliartrită reumatoidă a variat între 31-96% din concentrațiile plasmatice.

După administrarea subcutanată a 40 mg Trudexa la două săptămâni, la pacienții cu artrită reumatoidă, (AR), media concentrațiilor înainte de următoarea doză, la starea de echilibru, a fost de aproximativ 5 $\mu\text{g/ml}$ (fără administrarea concomitentă de metotrexat) și respectiv de 8 până la 9 $\mu\text{g/ml}$ (cu administrarea concomitentă de metotrexat). Concentrațiile plasmatice înainte de următoarea doză de adalimumab la starea de echilibru au crescut aproape proporțional cu doza, după administrarea subcutanată a 20, 40 și 80 mg la două săptămâni și săptămânal.

La pacienții cu boala Chron, se ating concentrații plasmatice de adalimumab înaintea următoarei doze de aproximativ 5,5 $\mu\text{g/ml}$ în timpul perioadei de inițiere la doza de încărcare Trudexa 80 mg în săptămâna 0 urmată de Trudexa 40 mg în săptămâna 2. La doza de încărcare Trudexa 160 mg în săptămâna 0 urmată de Trudexa 80 mg în săptămâna 2, se ating concentrații plasmatice de adalimumab înaintea următoarei doze de aproximativ 12 $\mu\text{g/ml}$ în timpul perioadei de inițiere. S-a observat la pacienții cu boală Chron care au primit o doză de întreținere Trudexa 40 mg la două săptămâni, o medie a concentrațiilor înainte de următoarea doză, la starea de echilibru, de aproximativ 7 $\mu\text{g/ml}$.

Analizele farmacocinetice populaționale cu date de la peste 1300 pacienți au dezvăluit o tendință către un clearance aparent mai mare al adalimumab odată cu creșterea greutatei corporale. După ajustarea dozei în funcție de diferențele de greutate, sex și vârstă au părut să aibă un efect minim asupra clearance-ului de adalimumab. Nivelurile concentrațiilor plasmatice de adalimumab liber (nelegat de anticorpii anti-adalimumab, AAA) s-a constatat a fi mai mici la pacienții cu AAA măsurabili. Trudexa nu a fost studiată la copii sau la pacienți cu insuficiență hepatică sau renală.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele ne-clinice din studii de toxicitate după doză unică, de toxicitate după doze repetate și de genotoxicitate, nu indică un risc special la om.

Un studiu de toxicitate asupra dezvoltării embrio-fetale/evoluției perinatale a fost efectuat la maimuțe cynomologous cu doze de 0, 30 și 100 mg/kg (9-17 maimuțe/grup) și nu a evidențiat leziuni ale feților datorate administrării adalimumab. Studiile de carcinogenicitate și evaluarea standard a fertilității și a toxicității postnatale nu au fost efectuate cu adalimumab din cauza lipsei unor modele corespunzătoare pentru un anticorp cu reactivitate încrucișată limitată pentru TNF-ul rozătoarelor și din cauza prezenței unor anticorpi neutralizanți la rozătoare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol
Acid citric monohidrat
Citrat de sodiu
Dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat
Hidrogenofosfat de disodiu dihidrat
Clorură de sodiu
Polisorbat 80
Hidroxid de sodiu

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest produs medicamentos nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

18 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A se păstra flaconul în ambalajul original. A nu se congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Trudexa 40 mg soluție injectabilă în seringă pre-umplută (sticlă de tip I) cu apărătoare pentru ac pentru utilizarea în spital și în instituțiile de îngrijire.

Cutie cu:

1 blister ce conține o seringă pre-umplută cu apărătoare pentru ac (0,8 ml soluție sterilă) și un tampon cu alcool.

6.6 Precauții speciale privind eliminarea reziduurilor

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Marea Britanie

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/03/257/006

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRII SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

1 septembrie 2003

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trudexa 40 mg soluție injectabilă în pen pre-umplut

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare pen pre-umplut de 0,8 ml conține 40 mg adalimumab.

Adalimumabul este un anticorp monoclonal uman recombinant exprimat pe celulele ovariene de hamster chinezesc.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în pen pre-umplut.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Poliartrita reumatoidă

Trudexa în combinație cu metotrexat este indicat în:

- tratamentul poliartritei reumatoide active, moderată până la severă, la pacienții adulți, atunci când răspunsul la medicamentele anti-reumatice modificatoare de boală, inclusiv metotrexat, este inadecvat.
- tratamentul poliartritei reumatoide active, severe și progresive, la pacienții adulți netratați anterior cu metotrexat.

Trudexa poate fi administrat în monoterapie în caz de intoleranță la metotrexat sau atunci când tratamentul continuu cu metotrexat este inadecvat.

S-a demonstrat că Trudexa reduce rata progresiei distrucției articulare evidențiată radiologic și ameliorează funcționalitatea articulară, atunci când este administrată în asociere cu metotrexat.

Artrita psoriazică

Trudexa este indicată în tratamentul artritei psoriazice active și progresive, la pacienții adulți, atunci când răspunsul la medicamentele anti-reumatice modificatoare de boală este inadecvat.

Spondilita anchilozantă

Trudexa este indicat în tratamentul spondilitei anchilozante active severe, la pacienți adulți, atunci când răspunsul la tratamentul convențional este inadecvat.

Boala Chron

Trudexa este indicat în tratamentul bolii Chron active severe, la pacienții care nu au răspuns la tratament, chiar dacă au primit un tratament corespunzător și complet cu medicamente corticosteroidiene și/sau imunosupresoare; sau la pacienții care au intoleranță la acest tratament sau cărora le este contraindicat. La inițierea tratamentului, Trudexa trebuie utilizat concomitent cu medicamentele corticosteroidiene. Trudexa poate fi utilizat în monoterapie în cazul intoleranței la

corticosteroizi sau atunci când continuarea tratamentului cu corticosteroizi nu este recomandat (vezi pct. 4.2).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Trudexa trebuie inițiat și supravegheat de medici specialiști cu experiență în diagnosticarea și tratamentul poliartritei reumatoide, artritei psoriazice, spondilitei anchilozante sau a bolii Chron. Pacienții tratați cu Trudexa trebuie să primească un card special de atenționare.

După instruirea corespunzătoare asupra tehnicii de injectare, pacienții pot să-și autoadministreze Trudexa dacă medicul lor consideră că acest lucru este adecvat și dacă se asigură supravegherea medicală în funcție de necesități.

În timpul tratamentului cu Trudexa, terapiile concomitente (de exemplu medicamentele corticosteroidiene și/sau imunomodulatoare) trebuie ajustate.

Adulți

Poliartrita reumatoidă

Doza recomandată de Trudexa pentru pacienții adulți cu poliartrită reumatoidă este de 40 mg adalimumab administrată o dată la două săptămâni, ca doză unică, printr-o injecție subcutanată. Tratamentul cu metotrexat trebuie continuat pe durata tratamentului cu Trudexa.

Tratamentul cu glucocorticoizi, salicilați, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene sau analgezice poate fi continuat pe durata tratamentului cu Trudexa. În ceea ce privește asocierea cu medicamente antireumatice modificatoare de boală, în afară de metotrexat, vezi pct. 4.4 și 5.1.

Atunci când este utilizat în monoterapie, unii pacienți care prezintă o diminuare a răspunsului la Trudexa, pot beneficia de creșterea dozei de adalimumab la 40 mg, o dată pe săptămână.

Artrita psoriazică și spondilita anchilozantă

Doza recomandată de Trudexa pentru pacienții adulți cu artrită psoriazică și spondilită anchilozantă este de 40 mg adalimumab administrată o dată la două săptămâni, ca doză unică, printr-o injecție subcutanată.

Pentru toate indicațiile terapeutice menționate mai sus, datele disponibile sugerează că răspunsul clinic este obținut, de obicei, în cursul a 12 săptămâni de tratament. Continuarea tratamentului trebuie reevaluată atent în cazul unui pacient care nu răspunde la tratament în cursul acestei perioade.

Boala Chron

La inițierea tratamentului, doza recomandată de Trudexa pentru pacienții adulți cu boala Chron severă este de 80 mg în săptămâna 0 urmată de 40 mg în săptămâna 2. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament, se poate utiliza doza de 160 mg în săptămâna 0 (doza se administrează sub forma a patru injecții într-o zi sau două injecții pe zi, două zile consecutiv), 80 mg în săptămâna 2, cu atenționarea că riscul apariției reacțiilor adverse este mai mare la inițierea tratamentului.

După inițierea tratamentului, doza recomandată este de 40 mg la două săptămâni sub forma injecției subcutanate. Altă variantă, dacă un pacient a întrerupt tratamentul cu Trudexa și semnele și simptomele bolii au reapărut, Trudexa se poate readministra. Experiența privind readministrarea după mai mult de 8 săptămâni de la ultima doză este limitată.

În timpul tratamentului de întreținere, medicamentele corticosteroidiene se întrerup progresiv conform ghidurilor de practică medicală.

Unii pacienți care au avut un răspuns redus la tratament pot beneficia de o creștere a dozei de Trudexa la 40 mg săptămânal.

Unii pacienți care nu au răspuns la tratament până în săptămâna 4 pot beneficia de un tratament continuu de întreținere timp de 12 săptămâni. Continuarea tratamentului trebuie reconsiderată atent la pacienții care nu au răspuns în timpul acestei perioade de timp.

Pacienții vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei.

Copii și adolescenți

Nu sunt date privind utilizarea la copii.

Pacienți cu funcție renală/hepatică alterată

Trudexa nu a fost studiată în cadrul acestor populații de pacienți. Nu se pot face recomandări asupra dozei.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Tuberculoză activă sau alte infecții severe cum sunt stări septice și infecții oportuniste (vezi pct. 4.4).

Insuficiență cardiacă moderată până la severă (clasa III/IV NYHA) (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Infecții

Pacienții trebuie monitorizați atent în vederea detectării infecțiilor, inclusiv a tuberculozei, înainte, în timpul și după tratamentul cu Trudexa. Deoarece eliminarea adalimumabului poate dura până la cinci luni, monitorizarea trebuie continuată pe întreg parcursul acestei perioade.

Tratamentul cu Trudexa nu trebuie inițiat în cazul pacienților cu infecții active, inclusiv infecții cronice sau localizate, până când acestea nu sunt controlate.

Pacienții care dezvoltă o nouă infecție pe durata tratamentului cu Trudexa trebuie monitorizați atent. Administrarea Trudexa trebuie întreruptă dacă un pacient prezintă o nouă infecție gravă, până când aceasta este controlată. Este necesară prudență din partea medicilor atunci când trebuie să se ia în considerare recomandarea tratamentului cu Trudexa la pacienții cu antecedente de infecții recidivante sau cu boli de fond care pot predispute la infecții, inclusiv utilizarea concomitentă a medicamentelor imunosupresoare.

În timpul tratamentului cu Trudexa s-au raportat infecții grave, sepsis, tuberculoză, și alte infecții oportuniste, incluzând decese.

Infecții severe:

În studii clinice s-a demonstrat o creștere a riscului de infecții la pacienții care utilizează Trudexa și aceasta a fost confirmată de rapoartele studiilor de după punere pe piață. O importanță deosebită o au infecțiile cum sunt pneumonia, pielonefrita, artrita septică și septicemia.

Tuberculoza:

S-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienții care utilizează Trudexa. Trebuie notat că în majoritatea acestor cazuri, localizarea tuberculozei era extrapulmonară, ca de exemplu forma diseminată.

Înainte de inițierea tratamentului cu Trudexa, toți pacienții trebuie evaluați pentru depistarea tuberculozei active și inactive (latente). Această evaluare trebuie să includă o anamneză medicală detaliată care să cuprindă antecedente personale privind tuberculoza sau un posibil contact anterior cu pacienți cu tuberculoză activă, precum și tratament imunosupresor anterior și/sau prezent. Testele de screening adecvate, adică intradermoreacția la tuberculină și radiografia toracică, trebuie efectuate la toți pacienții (se pot aplica recomandări locale). Este recomandat ca efectuarea acestor teste să fie înregistrată pe "Cardul de alertare al pacientului". Se reamintește medicilor care prescriu acest medicament, riscul apariției rezultatelor fals negative ale intradermoreacției la tuberculină, mai ales la pacienții cu grav bolnavi sau cu imunitatea compromisă.

Dacă este diagnosticată tuberculoza activă, tratamentul cu Trudexa nu trebuie inițiat (vezi pct. 4.3).

Dacă este diagnosticată tuberculoza latentă, înainte de începerea tratamentului cu Trudexa trebuie inițiată o profilaxie antituberculoasă adecvată conform recomandărilor locale. În această situație, trebuie analizat cu atenție raportul beneficiu/risc al tratamentului cu Trudexa.

Pacienții trebuie sfătuiți să solicite consult medical dacă în timpul sau după tratamentul cu Trudexa apar semne/simptome care sugerează infecția tuberculoasă (de ex. tuse persistentă, astenie/scădere ponderală, subfebrilitate).

Alte infecții oportuniste:

Au fost raportate infecții oportuniste importante și grave asociate cu tratamentul cu Trudexa, de exemplu pneumonia cu pneumocistis carinii, histoplasmoză diseminată, listerioză și aspergiloză.

Trebuie luate în considerare posibilitatea apariției infecțiilor oportuniste dacă la un pacient care primește Trudexa apar semnele specifice infecției trenante/simptome atipice sau deteriorarea stării generale.

Reactivarea hepatitei B

Reactivarea hepatitei B are loc la pacienții purtători cronici ai acestui virus care primesc antagoniști de TNF, inclusiv Trudexa. Unele cazuri au avut un rezultat letal. Înaintea inițierii tratamentului cu Trudexa, pacienții cu risc de infecție cu VHB trebuie evaluați din punct de vedere al prezenței infecției VHB. Purtătorii VHB care necesită tratament cu Trudexa trebuie atent monitorizați în ceea ce privește semnele și simptomele infecției active cu VHB în timpul tratamentului și câteva luni după terminarea terapiei. Nu sunt disponibile date corespunzătoare privind prevenirea reactivării HVB la pacienții purtători de VHB care primesc tratament antiviral concomitent cu tratamentul cu antagoniști de TNF. Administrarea Trudexa trebuie întreruptă la pacienții la care apare reactivarea hepatitei B și trebuie inițiat un tratament eficient antiviral cu tratament de susținere adecvat.

Evenimente neurologice

Antagoniștii TNF (factor de necroză tumorală), printre care și Trudexa, au fost asociați în cazuri rare cu exacerbarea simptomelor clinice și/sau a parametrilor radiologici ai bolii demielinizante. Medicii care prescriu tratamentul cu Trudexa trebuie să fie prudenți în cazul pacienților cu afecțiuni demielinizante ale sistemului nervos central, pre-existente sau cu debut recent.

Reacții alergice

În timpul studiilor clinice, nu au fost raportate reacții adverse alergice grave în cazul administrării subcutanate de Trudexa. În timpul studiilor clinice, reacțiile alergice non-grave asociate tratamentului cu Trudexa au fost raportate ca fiind mai puțin frecvente. În timpul supravegherii după punerea pe piață, reacțiile alergice grave după administrarea de Trudexa, inclusiv anafilaxia, au fost raportate ca

fiind foarte rare. Dacă apare o reacție anafilactică sau altă reacție alergică gravă, administrarea de Trudexa trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiat un tratament corespunzător.

Capacul de protecție pentru acul seringii conține cauciuc natural (latex). Acesta poate cauza reacții alergice importante în cazul pacienților alergici la latex.

Imunosupresia

În cadrul unui studiu în care au fost incluși 64 pacienți cu poliartrită reumatoidă care au fost tratați cu Trudexa, nu s-au evidențiat scăderea hipersensibilității de tip întârziat, scăderea nivelurilor de imunoglobuline sau modificarea numărului de celule T și B efectoare, de celule NK, de monocite/macrofage și de neutrofile.

Afecțiuni maligne și limfoproliferative

În etapa de control a studiilor clinice privind antagoniștii TNF au fost raportate mai multe cazuri de afecțiuni maligne inclusiv limfom în cazul pacienților care au primit antagoniști TNF comparativ cu pacienții din grupul de control. Totuși, incidența a fost rară. În plus, există o creștere a riscului inițial privind apariția limfoamelor la pacienții cu poliartrită reumatoidă cu boală inflamatorie foarte activă și de lungă durată, care complică estimarea gradului de risc. Pe baza cunoștințelor actuale, nu poate fi exclus riscul apariției limfoamelor sau a altor afecțiuni maligne la pacienții tratați cu antagoniști TNF.

Nu au fost derulate studii clinice care să includă pacienți cu afecțiuni maligne în antecedente sau pacienți care au continuat tratamentul cu Trudexa după apariția de boli maligne în timpul acestui tratament. Astfel, trebuie luate precauții suplimentare atunci când se ia în considerare inițierea tratamentului cu Trudexa la acești pacienți (vezi pct. 4.8).

Într-un studiu clinic de tatonare evaluând utilizarea altui medicament anti-TNF, infliximab au fost raportate la pacienții tratați cu infliximab comparativ cu un grup control, cazuri de afecțiuni pulmonare obstructive cronice (BPOC) moderate până la severe, mai multe cazuri de afecțiuni maligne, mai ales la nivelul plămânului, capului sau gâtului. Toți pacienții aveau un istoric de fumat intens. De aceea, trebuie precauție atunci când se utilizează antagoniști TNF la pacienții BPOC precum și la pacienții cu risc crescut pentru afecțiunile maligne datorită fumatului intens.

Reacții hematologice

Au fost raportate rare cazuri de pancitopenie, inclusiv anemie aplastică în cazul tratamentului cu antagoniști de TNF. În cazul folosirii Trudexa au fost raportate rareori reacții adverse la nivelul sistemului hematologic, inclusiv citopenie semnificativă clinic (ex. trombocitopenie, leucopenie). Toți pacienții care primesc Trudexa trebuie atenționați să solicite imediat consult medical dacă apar semne și simptome care sugerează tulburări hematologice (ex. febră persistentă, echimoze, sângerare, paloare). Întreruperea tratamentului cu Trudexa trebuie luat în considerare în cazul pacienților care au tulburări hematologice semnificative.

Vaccinări

Într-un studiu la 226 subiecți adulți cu artrită reumatoidă care au fost tratați cu adalimumab sau cu placebo, au fost observate răspunsuri similare la vaccinul pneumococic standard valent-23 și la vaccinul trivalent gripal. Nu sunt date disponibile privind transmiterea secundară a infecției de către vaccinurile cu virus viu la pacienții care primesc Trudexa. Pacienții tratați cu Trudexa pot primi vaccinările curente, cu excepția vaccinurilor cu virus viu.

Insuficiență cardiacă congestivă

Într-un studiu clinic utilizând alt antagonist TNF, a fost observată agravarea insuficienței cardiace congestive și creșterea mortalității determinate de insuficiența cardiacă congestivă. Au fost raportate, de asemenea, cazuri de agravare a insuficienței cardiace congestive la pacienții care au primit

tratament cu Trudexa. Trudexa trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă ușoară (clasa I/II NYHA). Trudexa este contraindicată în cazul insuficienței cardiace moderate/severe (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu Trudexa trebuie întrerupt la pacienții la care apar simptome noi de insuficiență cardiacă congestivă sau se agravează cele preexistente.

Reacții autoimune

Tratamentul cu Trudexa poate determina formarea de anticorpi autoimuni. Impactul tratamentului pe termen lung cu Trudexa privind dezvoltarea bolilor autoimune nu este cunoscut. Nu trebuie continuat tratamentul cu Trudexa dacă la un pacient după tratamentul Trudexa apar semne sugestive pentru sindromul asemănător lupusului și este pozitiv pentru anticorpii anti ADN dublu spiralat (vezi pct. 4.8).

Administrarea simultană de antagoniști TNF și de anakinra

În cadrul studiilor clinice în care s-au folosit simultan anakinra și un alt antagonist TNF, etanercept, au fost raportate infecții severe fără evidențierea unor beneficii clinice suplimentare comparativ cu administrarea de etanercept în monoterapie. Din cauza tipului de reacții adverse întâlnite în cazul administrării terapiei simultane de etanercept și anakinra, toxicitate similară poate rezulta, de asemenea, și în cazul administrării concomitente de anakinra și un alt antagonist de TNF. De aceea, nu este recomandată asocierea de adalimumab și anakinra.

Chirurgie

Există experiență limitată cu privire la siguranța procedurilor chirurgicale la pacienții tratați cu Trudexa. Dacă se intenționează să se efectueze o intervenție chirurgicală, trebuie luat în considerare timpul de înjumătățire lung al adalimumabului. În cazul în care un pacient necesită intervenție chirurgicală în timpul tratamentului cu Trudexa, trebuie monitorizat atent în vederea depistării infecțiilor și trebuie luate măsuri corespunzătoare. Există experiență limitată privind siguranța la pacienții la care se efectuează artroplastie și sunt în tratament cu Trudexa.

Ocluzie intestinală

Eșecul tratamentului bolii Chron poate indica prezența unei stricturi fibroase fixe care necesită tratament chirurgical. Datele disponibile până acum arată că tratamentul cu Trudexa nu agravează sau nu determină apariția stricturilor.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Trudexa a fost studiată atât la pacienți cu poliartrită reumatoidă și artrită psoriazică cărora li se administra Trudexa în monoterapie, cât și la pacienți care luau concomitent metotrexat. Formarea de anticorpi a fost mai scăzută (< 1%) atunci când Trudexa a fost administrată împreună cu metotrexatul, comparativ cu utilizarea acestuia în monoterapie. Administrarea Trudexa fără metotrexat a determinat creșterea formării de anticorpi, creșterea clearance-ului și reducerea eficacității adalimumabului (vezi pct. 5.1).

4.6 Sarcina și alăptarea

Pentru Trudexa, nu există date clinice privind expunerea gravidelor.

Într-un studiu privind toxicitatea asupra dezvoltării, efectuat la maimuțe, nu au existat semne de toxicitate maternă, de embriotoxicitate sau de teratogeneză. Nu sunt disponibile date preclinice despre toxicitatea postnatală și efectele adalimumab asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

Administrarea de adalimumab în timpul sarcinii poate afecta răspunsul imun normal al nou-născutului din cauza acțiunii medicamentului de inhibare a TNF α . Administrarea de adalimumab nu este recomandată în timpul sarcinii. Femeilor cu potențial fertil li se recomandă imperios să utilizeze

mijloace contraceptive adecvate pentru a preveni apariția sarcinii și să continue utilizarea acestora pe o perioadă de cel puțin cinci luni de la întreruperea tratamentului cu Trudexa.

Utilizarea în timpul alăptării

Nu se știe dacă adalimumab este excretat în laptele uman sau absorbit în circulația sistemică după ingerare.

Totuși, deoarece imunoglobulinele umane sunt excretate în lapte, femeile trebuie să evite alăptarea timp de cel puțin cinci luni de la întreruperea tratamentului cu Trudexa.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii referitoare la efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Studii clinice

Trudexa a fost studiat la 5293 pacienți în cadrul unor studii clinice placebo-controlate și deschise. Aceste studii au inclus pacienți cu poliartrită reumatoidă de lungă durată sau cu instalare recentă, precum și pacienți cu artrită psoriazică, spondilită anchilozantă și boală Chron. Datele din tabelul 1 au la bază studii (I-IX, CLASSIC I, GAIN și CHARM) (descrise la pct. 5.1) în care sunt implicați 3271 pacienți care au primit Trudexa și 1809 pacienți care au primit placebo sau un comparator activ în perioada de control.

Procentul pacienților care au întrerupt tratamentul datorită evenimentelor adverse în perioada controlată dublu- orb din cadrul studiilor I-IX, CLASSIC I, GAIN și CHARM a fost de 5,7% pentru pacienții care au primit Trudexa și 5,3% pentru grupul de control.

Evenimentele adverse raportate în cadrul studiilor I-IX, CLASSIC I, GAIN și CHARM, atât cele clinice cât și cele de laborator, considerate ca având o legătură cel puțin posibilă cu administrarea de adalimumab, sunt prezentate în funcție de sistemele și organele afectate, precum și de frecvență (foarte frecvente $\geq 1/10$; frecvente $\geq 1/100$ la $< 1/10$; mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ la $< 1/100$) și rare $< 1/1000$ în Tabelul 1 următor. În cadrul fiecărui grup privind frecvența, efectele adverse sunt menționate în ordinea descrescândă a severității.

Tabelul 1
Efecte adverse în cadrul studiilor clinice

Sisteme și organe	Frecvență	Reacție adverse
Infecții și infestări	Frecvente	infecții ale tractului respirator inferior (inclusiv pneumonie, bronșită), infecții virale (inclusiv gripă, infecții cu virusul herpetic), candidoză, infecții bacteriene (inclusiv infecțiile tractului urinar), infecții ale tractului respirator superior
	Mai puțin frecvente	sepsis, infecții oportuniste (inclusiv tuberculoză, histoplasmoză), abces, infecții articulare, infecții ale plăgilor, infecții cutanate (inclusiv celulită și impetigo), infecții micotice superficiale (inclusiv ale pielii, unghiilor și ale piciorului)
	Rare	fasceită necrozantă, meningită virală, diverticulită

Tumori maligne și benigne (incluzând chisturi și polipi)	Mai puțin frecvente Rare	papilom cutanat limfom, tumori solide ale organelor (inclusiv ale sânului, ale ovarelor, ale testiculelor), carcinom cutanat cu celule scoamoase
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente Mai puțin frecvente Rare	limfopenie, neutropenie (inclusiv agranulocitoză) leucopenie, trombocitopenie, anemie, limfadenopatie pancitopenie, trombocitopenie idiopatică, purpură
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente Rare	lupus eritematos sistemic, angioedem, hipersensibilitate la medicament, alergii sezonieră boala serului
Tulburări endocrine	Rare	afecțiuni ale tiroidei (inclusiv gușă)
Tulburări metabolice și de nutriție	Mai puțin frecvente Rare	hipopotasemie, creșterea lipidelor serice, tulburări ale apetitului (inclusiv anorexie). hipercalcemie
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente	tulburări ale dispoziției, anxietate (inclusiv nervozitate și agitație)
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente Mai puțin frecvente Rare	amețeală (inclusiv vertij), cefalee, tulburări senzoriale neurologice (inclusiv parestezie) sincopă, migrenă, tremor, tulburări ale somnului scleroză multiplă
Tulburări oculare	Frecvente Mai puțin frecvente Rare	infecție, iritație sau inflamație ale ochiului tulburări de vedere, tulburări ale senzației oculare panoftalmie, irită, glaucom
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente Rare	tinitus, tulburări acustice (inclusiv durere și bătăi) pierderea auzului
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente Rare	aritmie, tahicardie, palpitații stop cardiac, insuficiență coronariană, angină pectorală, exudat pericardic

Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente	hipertensiune, hiperemie facială, hematom
	Rare	ocluzii vasculare, stenoză aortică, tromboflebită, anevrism aortic
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	tuse, dureri nazofaringiene,
	Mai puțin frecvente	astm, dispnee, disfonie, congestie nazală,
	Rare	edem pulmonar, edem faringian, exudat pleural, pleurezie
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	diaree, dureri abdominale, , stomatită și ulcerații ale gurii, greață
	Mai puțin frecvente	hemoragii rectale, gastrită, vărsături, dispepsie, flatulență, constipație
	Rare	ocluzie intestinală, colită, enterită, esofagită
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	enzime hepatice serice crescute
	Rare	necroză hepatică, hepatită
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	erupții cutanate, dermatită și eczemă, prurit, căderea părului
	Mai puțin frecvente	urticarie, psoriazis, echimoze și accentuarea echimozelor, purpură
	Rare	eritem multiform, hipodermită
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	dureri musculo-scheletice
	Rare	rabdomioliză
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	hematurie, insuficiență renală, simptome ale vezicii urinare și uretrale
	Rare	proteinurie, dureri renale
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Mai puțin frecvente	tulburări ale ciclului menstrual și ale sângerării uterine
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	reacție la locul injectării (inclusiv durere, tumefacție, roșeață sau prurit)
	Frecvente	pirexie, fatigabilitate (inclusiv astenie și stare de rău)
	Mai puțin frecvente	dureri la nivelul toracelui, edem, sindrom de tip gripal
Investigații diagnostice	Mai puțin	creșterea concentrației sanguine a creatinin

	frecvente	fosfochinazei, prelungirea timpului de tromboplastină parțial activată, autoanticorpi prezenți
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Mai puțin frecvente	leziuni accidentale, tulburări ale vindecării

Reacții la locul injectării

În cele douăsprezece studii clinice placebo controlate, 16% dintre pacienții tratați cu Trudexa au prezentat reacții la locul injectării (eritem și/sau prurit, hemoragie, durere sau tumefacție), comparativ cu 10% din pacienți cărora li s-a administrat placebo sau comparator activ. În general, reacțiile la locul injectării nu au necesitat întreruperea administrării medicamentului.

Infecții

În cele douăsprezece studii clinice controlate, rata infecțiilor a fost de 1,49 per pacient-an de tratament la pacienții tratați cu Trudexa și de 1,42 per pacient-an de tratament la pacienții tratați cu placebo și comparator activ. Infecțiile au fost reprezentate în primul rând de infecții ale tractului respirator superior, bronșită și infecții ale tractului urinar. Majoritatea pacienților au continuat tratamentul cu Trudexa după vindecarea infecțiilor.

Incidența infecțiilor grave a fost de 0,03 per pacient-an în cazul pacienților tratați cu Trudexa și de 0,03 per pacient-an de tratament în cazul pacienților tratați cu placebo și comparator activ.

În studiile clinice controlate și deschise în care s-a folosit Trudexa, au fost raportate infecții grave (inclusiv infecții letale, care au apărut rar), incluzând tuberculoza (inclusiv tuberculoză miliară și localizări extra-pulmonară) și infecții oportuniste invazive (ex. histoplasmoză diseminată, pneumonie cu pneumocistis carini, aspergiloză și listerioză). Cele mai multe cazuri de tuberculoză au apărut în primele opt luni după începerea tratamentului și poate reflecta recrudescența unei boli latente.

Afecțiuni maligne și limfoproliferative

Pe parcursul perioadelor de control din zece studii (I-IX și CHARM) cu Trudexa la pacienții cu artită reumatoidă activă moderată până la severă, cu artrită psoriazică, spondilită anchilozantă și boală Chron, cu o durată de cel puțin 12 săptămâni, s-au observat afecțiunile maligne altele decât limfomul și cancerul cutanat de tip ne-melanom în proporție de 5,7 (3,3-10,1) per 1000 ani-pacient dintre 2887 pacienți tratați cu Trudexa (interval de siguranță 95%), versus o proporție de 4,1 (1,5-10,9) per 1000 ani-pacient dintre 1570 pacienți din grupul control (durata medie de tratament a fost de 5,7 luni pentru Trudexa și 5,5 luni pentru pacienții grupului control). Proporția de cancer cutanat de tip ne-melanom a fost de 7,6 (4,7-12,4) per 1000 de ani -pacient dintre pacienții tratați cu Trudexa (interval de siguranță 95%) și de 2,0 (0,5-8,2) per 1000 ani -pacient dintre pacienții grupului control. Dintre aceste cancere cutanate, carcinoamele cu celule scoamoase au avut o proporție de 2,4 (1,0-5,7) per 1000 ani -pacient dintre pacienții tratați cu Trudexa (interval de siguranță 95%) și 0 per 1000 ani-pacient dintre pacienții grupului control. Procentul limfoamelor (interval de siguranță 95%) a fost de 1,0 (0,2-3,8) per 1000 ani-pacient dintre pacienții tratați cu Trudexa și de 1,0 (0,1-7,3) per 1000 ani-pacient dintre pacienții grupului control.

Combinând cele zece studii controlate (I-IX și CHARM) și studiile de extensie deschise în desfășurare cu o durată medie de aproximativ 2 ani, incluzând 4843 pacienți și peste 13000 ani-pacient de tratament, s-a observat o rată de apariție a afecțiunilor maligne, altele decât limfom și cancerul cutanat de tip ne-melanom, de aproximativ 13,6 per 1000 ani-pacient. Rata de apariție a cancerului cutanat de tip ne-melanom este de aproximativ 9 per 1000 ani-pacient și rata de apariție a limfomului de aproximativ 1,2 per 1000 ani-pacient.

În experiența de după punere pe piață, începând cu ianuarie 2003, mai ales la pacienții cu artrită reumatoidă, a fost raportată o rată a afecțiunilor maligne altele decât cancerul cutanat de tip ne-melanom de aproximativ 1,7 per 1000 ani-pacient. Rata raportată pentru cancerul cutanat de tip ne-melanom și cea pentru limfom au fost de aproximativ 0,2 și respectiv 0,4 per 1000 ani-pacient (vezi pct. 4.4).

Autoanticorpi

În cadrul studiilor I-V, pacienților li s-au prelevat probe de ser pentru testare repetată în vederea depistării autoanticorpilor pentru poliartrita reumatoidă. În cadrul acestor studii, la 11,9% din pacienții tratați cu Trudexa și la 8,1% din pacienții care au primit placebo și comparatorul activ, care inițial au avut titrul negativ pentru anticorpii anti-nucleari, s-au semnalat titruri pozitive la 24 săptămâni. Doi pacienți din cei 3441 tratați cu Trudexa în toate studiile clinice privind poliartrita reumatoidă și artrita psoriazică au manifestat semne clinice care sugerau un sindrom recent instalat similar lupusului. Starea pacienților s-a ameliorat în urma întreruperii tratamentului. Nici un pacient nu a prezentat nefrită lupică sau simptome care să reflecte afectarea sistemului nervos central.

Creșterea enzimelor hepatice

Studii clinice privind poliartrita reumatoidă: în studiile clinice controlate privind poliartrita reumatoidă (Studiile I-IV), creșterea ALT a fost similară la pacienții care au primit adalimumab sau placebo. La pacienții cu poliartrita reumatoidă incipientă (durata bolii mai mică de 3 ani) (Studiul V), creșterea ALT a fost mai frecventă la grupul care a primit terapie asociată (Trudexa/metotrexat) comparativ cu grupurile care au primit metotrexat sau Trudexa în monoterapie.

Studii clinice privind artrita psoriazică: creșterea ALT a fost mai frecventă la pacienții cu artită psoriazică (Studiile VI-VII) comparativ cu pacienții înrolați în studiile clinice privind poliartrita reumatoidă.

În toate studiile (I-VII), pacienții a căror ALT era crescută au fost asimptomatici și în majoritate cazurilor creșterea ALT a fost tranzitorie și s-a normalizat pe parcursul continuării tratamentului.

Studii clinice privind boala Chron: în studiile clinice controlate, la pacienții care au primit adalimumab și la pacienții care au primit placebo, creșterea ALT a fost asemănătoare.

Reacții adverse adiționale raportate în studii clinice de Fază IV sau din supravegherea de după punerea pe piață

Reacțiile adverse adiționale enumerate în tabelul 2 au fost raportate după punerea pe piață sau din studiile clinice de fază IV:

Tabelul 2
Reacții adverse raportate după punerea pe piață și din studiile de fază IV

Sisteme și organe	Reacții adverse
Tulburări hepatobiliare	Reactivarea hepatitei B
Tulburări ale sistemului nervos	Tulburări de demielinizare (ex. nevrită optică)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Afecțiuni pulmonare interstițiale, inclusiv fibroză pulmonară
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat	Vasculită cutanată
Tulburări ale sistemului imunitar	Anafilaxie

4.9 Supradozaj

În studiile clinice nu a fost observată o toxicitate care să determine limitarea dozei. Cea mai mare doză evaluată a fost multiplul de 10 mg/kg a dozei de adalimumab administrat intravenos.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupă farmacoterapeutică: medicamente imunosupresoare selective. Cod ATC: L04A A17

Mecanism de acțiune

Adalimumab se leagă specific de TNF și neutralizează funcția biologică a TNF blocând interacțiunea acestuia cu receptorii TNF p55 și p75 de pe suprafața celulei.

De asemenea, adalimumab modulează reacțiile biologice induse sau reglate de TNF, inclusiv modificările nivelurilor moleculelor de aderență răspunzătoare de migrarea leucocitelor (ELAM-1, VCAM-1 și ICAM-1 cu un CI_{50} de $1-2 \times 10^{-10}$ M).

Efecte farmacodinamice

La pacienții cu poliartrită reumatoidă, după tratamentul cu Trudexa, a fost constatată o scădere rapidă a nivelurilor reactanților de fază acută a inflamației (proteina C reactivă (CRP) și viteza de sedimentare a hematiilor (VSH)) și a citokinelor plasmatice (IL-6), comparativ cu niveourile inițiale. Concentrațiile serice ale metaloproteinazelor matriceale (MMP-1 și MMP-3) care determină remodelarea țesuturilor răspunzătoare de distrugerea cartilajului au fost, de asemenea, scăzute după administrarea de Trudexa. Pacienții tratați cu Trudexa au manifestat, de obicei, o ameliorare a semnelor hematologice ale inflamației cronice.

O scădere rapidă a nivelurilor CRP a fost, de asemenea, observată la pacienții cu boala Chron.

Studii clinice

Poliartrita reumatoidă

Administrarea Trudexa a fost evaluată la peste 3000 pacienți în toate studiile clinice efectuate pentru poliartrita reumatoidă. Unii pacienți au fost tratați o perioadă mai mare de 36 luni. Eficacitatea și siguranța Trudexa în tratamentul poliartritei reumatoide au fost evaluate în cadrul a cinci studii clinice randomizate, dublu-orb, bine controlate.

În Studiul I au fost evaluați 271 pacienți, cu vârsta ≥ 18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, la care tratamentul cu cel puțin un medicament antireumatic modificador de boală nu a dat rezultate, și la care administrarea de metotrexat în doze săptămânale de 12,5-25 mg (10 mg dacă manifestau intoleranță la metotrexat) nu a fost suficient de eficace și la care doza de metotrexat a rămas constantă la 10-25 mg săptămânal. Au fost administrate doze de 20, 40 sau 80 mg Trudexa sau placebo, din două în două săptămâni, timp de 24 săptămâni.

În Studiul II au fost evaluați 544 pacienți, cu vârsta ≥ 18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, la care tratamentul cu cel puțin un medicament antireumatic modificador de boală nu a dat rezultate. Doze de 20 sau 40 mg Trudexa subcutanat au fost administrate fie din două în două săptămâni, cu administrare de placebo în săptămânile alternative, fie săptămânal, timp de 26 săptămâni; placebo a fost administrat săptămânal pe aceeași perioadă. Nu a fost permis nici un alt medicament antireumatic modificador de boală.

În Studiul III au fost evaluați 619 pacienți cu vârsta ≥ 18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, la care administrarea săptămânală de metotrexat în doze de 12,5-25 mg (10 mg dacă

manifestau intoleranță la metotrexat) nu a fost suficient de eficace și la care doza de metotrexat a rămas constantă la 12,5-25 mg săptămânal. În cadrul acestui studiu au existat trei grupuri. În primul grup s-au administrat injecții cu placebo, săptămânal, timp de 52 săptămâni. În cel de-al doilea grup s-a administrat Trudexa în doză de 20 mg, săptămânal, timp de 52 săptămâni. În cel de-al treilea grup s-a administrat Trudexa în doză de 40 mg, din două în două săptămâni, cu administrare de placebo în săptămânile alternative. Ulterior, pacienții au fost înrolați într-o fază de extensie deschisă, în care s-a administrat Trudexa în doză de 40 mg din două în două săptămâni.

Studiul IV a evaluat în primul rând siguranța medicamentului la 636 pacienți cu vârsta ≥ 18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă, moderată până la severă. Au fost admiși în studiu fie pacienți care nu mai fuseseră niciodată tratați cu medicamente antireumatice modificatoare de boală, fie pacienți care și-au continuat tratamentul antireumatic pre-existent, cu condiția ca acesta să fie menținut pe o perioadă de minim 28 zile. Aceste tratamente au constat în administrarea de metotrexat, leflunomidă, hidroxiclorochină, sulfasalazină și/sau săruri de aur. Pacienții au fost randomizați cu Trudexa în doză de 40 mg sau placebo din două în două săptămâni, timp de 24 săptămâni.

În Studiul V au fost evaluați 799 pacienți adulți, cu poliartrită reumatoidă activă precoce moderată până la severă (durata medie a bolii mai mică de 9 luni), pacienți netratați anterior cu metotrexat. Acest studiu a evaluat eficacitatea tratamentului în ceea ce privește reducerea semnelor și simptomelor precum și rata progresiei deteriorărilor articulare în cazul utilizării Trudexa 40 mg administrat la două săptămâni/terapie concomitent cu metotrexat, Trudexa 40 mg la două săptămâni administrat în monoterapie și metotrexat în monoterapie, timp de 104 săptămâni.

Obiectivul principal final al studiilor I, II și III și obiectivul secundar final al studiului IV, a fost procentul de pacienți care au prezentat un răspuns ACR 20 (ameliorare clinică cu 20% în funcție de criteriile Colegiului American de Reumatologie) în săptămâna 24 sau 26. Obiectivul principal final al studiului V a fost procentul de pacienți care au obținut un răspuns ACR 50 în săptămâna 52. Studiile III și V au avut un obiectiv final suplimentar la 52 săptămâni și anume întârzierea progresiei bolii (evidențiată cu ajutorul parametrilor examinării radiologice). Studiul III a mai avut ca obiectiv primar final și modificarea calității vieții.

Răspunsul ACR

Procentul de pacienți tratați cu Trudexa care au obținut un răspuns ACR 20, 50 și 70 a fost consecvent în studiile I, II și III. Răspunsul terapeutic la doza de 40 mg administrată din două în două săptămâni este prezentat în tabelul 3.

Tabelul 3: Răspunsul ACR în cadrul studiilor placebo controlate (Procentul de pacienți)

Răspunsul	Studiul I ^{a*}		Studiul II ^{a*}		Studiul 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 luni	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 luni	NA	NA	NA	NA	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 luni	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 luni	NA	NA	NA	NA	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 luni	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 luni	NA	NA	NA	NA	4,5%	23,2%

^a Studiul I la 24 săptămâni, studiul II la 26 săptămâni, și studiul III la 24 și 52 săptămâni

^b 40 mg Trudexa administrate din două în două săptămâni

^c MTX = metotrexat

* $p < 0,01$, Trudexa față de placebo

În studiile I-IV, toate componentele individuale ale criteriilor răspunsului ACR (număr de articulații dureroase și tumefiate, evaluarea medicilor și pacienților referitoare la activitatea bolii și la durere, valorile indicelui de incapacitate (HAQ) și valorile CRP (mg/dl)) au fost ameliorate după 24 sau 26 săptămâni comparativ cu placebo. În studiul III, aceste ameliorări s-au menținut pe o durată de 52 săptămâni. În plus, ratele de răspuns ACR au fost menținute la majoritatea pacienților monitorizați în faza de extensie, deschisă a studiului, până la săptămâna 104.

În studiul IV, răspunsul ACR 20 la pacienții tratați cu Trudexa și tratamentul standard a fost, din punct de vedere statistic, semnificativ mai bun decât în cazul pacienților tratați cu placebo și tratamentul standard ($p < 0,001$).

În studiile I-IV, pacienții tratați cu Trudexa atinseseră deja atât răspuns ACR 20, cât și ACR 50, semnificative din punct de vedere statistic comparativ cu placebo, după numai una sau două săptămâni de la inițierea tratamentului.

În studiul V, la săptămâna 52, la pacienții cu poliartrită reumatoidă precoce, netratați anterior cu metotrexat, tratamentul concomitent cu Trudexa și metotrexat a dus la atingerea unui răspuns ACR mai rapid și semnificativ mai mare decât în cazul folosirii metotrexat în monoterapie și Trudexa în monoterapie. Răspunsurile au fost menținute până la săptămâna 104 (vezi tabelul 4).

**Tabelul 4: Răspunsul ACR în cadrul studiului V
(Procentul de pacienți)**

Răspuns	MTX n = 257	Trudexa n = 274	Trudexa/ MTX n = 268	valoare p ^a	valoare p ^b	valoare p ^c
ACR 20						
Săptămâna 52	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	< 0,001	0,043
Săptămâna 104	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
Săptămâna 52	45,9%	41,2%	61,6%	< 0,001	< 0,001	0,317
Săptămâna 104	42,8%	36,9%	59,0%	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
Săptămâna 52	27,2%	25,9%	45,5%	< 0,001	< 0,001	0,656
Săptămâna 104	28,4%	28,1%	46,6%	< 0,001	< 0,001	0,864
^a valoarea p este obținută prin compararea perechilor metotrexat monoterapie și combinația Trudexa/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney						
^b valoarea p este obținută prin compararea perechilor Trudexa monoterapie și combinația Trudexa/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney						
^c valoarea p este obținută prin compararea perechilor Trudexa monoterapie și metotrexat monoterapie folosindu-se testul U, Mann-Whitney						

În săptămâna 52, 42,9% din pacienții care au primit un tratament concomitent cu Trudexa și metotrexat au obținut remisiune clinică ($\text{DAS28} < 2,6$) comparativ cu 20,6% din pacienți care au primit metotrexat în monoterapie și 23,4% din pacienții care au primit Trudexa în monoterapie. Tratamentul concomitent cu Trudexa și metotrexat a fost superior din punct de vedere clinic și statistic în ceea ce privește obținerea unei remisiuni a bolii la pacienții cu poliartrită reumatoidă precoce moderată până la severă, comparativ cu tratamentul cu metotrexat ($p < 0,001$) sau Trudexa în monoterapie ($p < 0,001$). Răspunsul pentru cele două grupuri de monoterapie a fost similar ($p = 0,447$).

Răspunsul radiografic

În studiul III, în care pacienții tratați cu Trudexa au avut o durată medie a poliartritei reumatoide de aproximativ 11 ani, distrugerea articulară structurală a fost evaluată radiografic și exprimată ca modificare a scorului Sharp total modificat și a componentelor sale, a scorului de eroziune și a scorului de îngustare a spațiului articular. La 6 și 12 luni pacienții care au primit Trudexa concomitent cu metotrexat au demonstrat o evoluție radiografică semnificativ mai redusă decât pacienții care au primit doar metotrexat. Datele din faza de extensie deschisă, arată că reducerea ratei de progresie a distrugerii structurale este menținută pe durata a 104 săptămâni (vezi tabelul 5).

Tabelul 5: Modificări radiografice medii timp de 12 luni în cadrul Studiului III

	Placebo/ MTX ^a	TRUDEXA/MTX 40 mg din două în două săptămâni	Placebo/MTX- TRUDEXA/MTX (Interval ^b de siguranță 95%)	Valoarea p
Scor Sharp total	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^c
Scor de uzură	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
Scor JSN ^d	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^a metotrexat

^b intervale de siguranță de 95% pentru diferențele de modificare a scorurilor între metotrexat și Trudexa.

^c Pe baza analizei scorurilor

^d Îngustarea spațiului articular

În studiul V, distrucția structurală a articulațiilor a fost evaluată radiologic și a fost formulată ca schimbare în scorul total Sharp (vezi tabelul 6).

Tabelul 6: Modificări medii radiografice în săptămâna 52, în cadrul Studiului V

	MTX n = 257 (95% interval de siguranță)	Trudexa n = 274 (95% interval de siguranță)	Trudexa/ MTX n = 268 (95% interval de siguranță)	valoare p- ^a	valoare p- ^b	valoare p- ^c
Scor Sharp total	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Scor de eroziune	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Scor JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a valoarea p este obținută prin compararea perechilor metotrexat monoterapie și combinația Trudexa/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney

^b valoarea p este obținută prin compararea perechilor Trudexa monoterapie și combinația Trudexa/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney

^c valoarea p este obținută prin compararea perechilor Trudexa monoterapie și metotrexat monoterapie folosindu-se testul U, Mann-Whitney

După 52 și respectiv 104 săptămâni de tratament, procentul pacienților la care nu s-a observat progresie (modificare față de valoarea inițială a scorului total Sharp $\leq 0,5$) a fost semnificativ mai mare în grupul tratat concomitent cu Trudexa și metotrexat (63,8% și respectiv 61,2%) comparativ cu grupul tratat cu metotrexat în monoterapie (37,4% și respectiv 33,5%, $p < 0,001$) și grupul tratat cu Trudexa în monoterapie (50,7%, $p < 0,002$ și respectiv 44,5%, $p < 0,001$).

Calitatea vieții și funcționalitatea articulară

Calitatea vieții în funcție de starea de sănătate și funcția motorie au fost evaluate cu ajutorul indicelui de dizabilitate din chestionarul de evaluare a sănătății (Health Assessment Questionnaire – HAQ) în

toate cele patru studii adecvate și bine controlate și a fost un obiectiv primar prespecificat la săptămâna 52 în studiul III. Toate dozele/schemele de administrare a Trudexa în toate cele patru studii au demonstrat ameliorarea mai mare, semnificativ statistic, a indexului HAQ față de situația inițială, în săptămâna 6, comparativ cu placebo. Aceeași situație a fost observată în studiul III la săptămâna 52. Rezultatele SF36 (Short Form Health Survey- Sondaj asupra stării de sănătate, forma prescurtată) pentru toate dozele/schemele de administrare a Trudexa din cele patru studii susțin observațiile/rezultatele anterior anunțate cu scoruri semnificative statistic ale evaluării componentei fizice precum și cu scoruri semnificative statistic referitoare la durere și la domeniul vitalității pentru doza de 40 mg o dată la 2 săptămâni. În toate cele trei studii în care s-a monitorizat fatigabilitatea (studiile I, III, IV), a fost observată o reducere semnificativă statistic a acesteia, așa cum a fost evaluată prin scorurile de evaluare funcțională a terapiei pentru o boală cronică (FACIT).

În studiului III, ameliorarea funcției motorii și a calității vieții a fost menținută până în săptămâna 104 de tratament de tip "deschis".

În studiul V îmbunătățirea indecelui de disabilitate HAQ și componenta fizică a SF36 au prezentat o ameliorare mai mare în tratamentul concomitent cu Trudexa și metotrexat comparativ cu tratamentul cu metotrexat și Trudexa în monoterapie, îmbunătățire care s-a menținut pe parcursul a 104 săptămâni ($p < 0,001$).

Artrita psoriazică

Administrarea Trudexa, 40 mg la două săptămâni, a fost studiată la pacienți cu artrită psoriazică moderată până la severă în două studii clinice placebo-controlate, studiile VI și VII. În studiul VI, cu o durată de 24 săptămâni, au fost tratați 313 pacienți adulți care au avut un răspuns necorespunzător la tratamentul cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, dintre aceștia aproximativ 50% primeau metotrexat. În studiul VII, cu o durată de 12 săptămâni, au fost incluși 100 pacienți care au avut un răspuns necorespunzător la tratamentul DMARD.

Nu sunt date suficiente privind eficacitatea Trudexa la pacienții cu artrită psoriazică asemănătoare spondilitei ankilopoetice, datorită numărului mic de pacienți evaluați în studii (vezi tabelul 7).

Tabelul 7: Răspunsul ACR în cadrul studiilor placebo controlate privind artrita psoriazică (Procentul de pacienți)

	Studiul VI		Studiul VII	
Răspuns	Placebo N = 162	Trudexa N = 151	Placebo N = 49	Trudexa N = 51
ACR 20				
Săptămâna 12	14%	58%	16%	39% ^b
Săptămâna 24	15%	57%	N/A	N/A
ACR 50				
Săptămâna 12	4%	36%	2%	25% ^a
Săptămâna 24	6%	39%	N/A	N/A
ACR 70				
Săptămâna 12	1%	20%	0%	14% ^b
Săptămâna 24	1%	23%	N/A	N/A
^a $p < 0,001$ pentru toate comparațiile între Trudexa și placebo.				
^b $p < 0,05$ pentru toate comparațiile între Trudexa și placebo				
N/A nu este cazul				

Răspunsul ACR în studiul VI a fost similar cu și fără tratament concomitent cu metotrexat. Pacienții tratați cu Trudexa au prezentat îmbunătățire a funcției motorii așa cum s-a evaluat prin HAQ și Short Form Health Survey (SF 36), de la inițiere până la săptămâna 24.

Spondilita anchilozantă

În două studii clinice dublu-orb, placebo controlate, cu o durată de 24 săptămâni, au fost tratați cu Trudexa 40 mg din două în două săptămâni, 393 pacienți cu spondilită anchilozantă activă (scorul mediu inițial al activității bolii [Index Bath de activitate a spondilitei anchilozante (BASDAI)] a fost de 6,3 pentru toate grupurile) care au avut un răspuns necorespunzător la tratamentul obișnuit. 79 pacienți (20,1%) au fost tratați concomitent cu medicamente antireumatice modificatoare de boală și 37 pacienți (9,4%) au fost tratați cu glucocorticoizi. Perioada de studiu orb a fost urmată de perioada de studiu deschis, timp în care pacienții au primit tratament cu Trudexa 40 mg administrat subcutanat din două în două săptămâni pentru încă 28 săptămâni. Subiecții (n = 215, 54,7%) care nu au atins ASAS 20 în săptămâna 12, 16 sau 20, au primit adalimumab 40 mg săptămânal de la începutul perioadei de studiu deschis și s-a considerat ulterior în analiza statistică a studiului dublu orb ca fiind fără răspuns la tratament.

Într-un studiu mai mare (VIII) în care au fost înrolați 315 pacienți, rezultatele au arătat o îmbunătățire semnificativă statistic a semnelor și simptomelor la pacienți cu spondilită anchilozantă tratați cu Trudexa comparativ cu placebo. Un răspuns important a fost observat prima dată în săptămâna 2 și s-a menținut timp de 24 săptămâni (Tabel 8).

Tabelul 8: Rezultate privind eficacitatea în studiul SA placebo-controlat -Studiul VIII
Reducerea semnelor și simptomelor

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

***, ** Semnificativ statistic la $p < 0,001$, $< 0,01$ pentru toate comparațiile între Trudexa și placebo în săptămânile 2, 12 și 24.

^a Evaluare în spondilita anchilozantă

^b Index Bath de activitate a spondilitei anchilozante

Pacienții tratați cu Trudexa au avut SF36 și indicele din chestionarul de evaluare a stării de sănătate (ASQoL) semnificativ îmbunătățite în săptămâna 12 și s-a menținut în săptămâna 24.

Evoluții similare (nu toate semnificative statistic) au fost observate într-un studiu dublu-orb, randomizat, placebo-controlat (IX) la 82 pacienți adulți cu spondilită anchilozantă activă.

Boala Chron

Siguranța și eficacitate Trudexa au fost evaluate la peste 1400 pacienți cu boală Chron activă moderată până la severă (Index de Activitate a bolii Chron (IABC) ≥ 220 și ≤ 450) în studii placebo controlate dublu orb, randomizate. 478 din pacienții înrolați (32%) au fost definiți ca având o boală severă (scorul IABC > 300 și medicamentație concomitentă corticosteroidiană și/sau imunosupresoare) corespunzător populației definite în indicații (vezi pct. 4.1). Au fost permise doze fixe concomitente de

aminosalicilați, corticosteroizi și/sau imunomodulatoare și 79% din pacienți au primit în continuare cel puțin unul dintre aceste medicamente.

Inducerea remisiei clinice (definită ca IABC < 150) a fost evaluată în două studii, CLASSIC I și GAIN. La unul din patru grupuri de tratament din studiul CLASSIC I, au fost randomizați 299 pacienți fără antagoniști TNF; placebo în săptămâna 0 și 2, 160 mg Trudexa în săptămâna 0 și 80mg în săptămâna 2, 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2 și 40 mg în săptămâna 0 și 20 mg în săptămâna 2. În studiul GAIN, 325 pacienți care nu au răspuns sau au avut intoleranță la infliximab au fost randomizați să primească ori 160 mg Trudexa în săptămâna 0 și 80 mg în săptămâna 2 sau placebo în săptămâna 0 și 2. Cei care nu au răspuns de la început la tratament au fost excluși din studiu și de aceea acești pacienți nu au fost evaluați în continuare.

În studiul CHARM a fost evaluată menținerea remisiei clinice. În studiul CHARM, 854 pacienți au primit deschis 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2. În săptămâna 4, pacienții au fost randomizați cu 40 mg la două săptămâni, 40 mg în fiecare săptămână, sau placebo, cu o durată totală a studiului de 56 săptămâni. Pacienții cu răspuns clinic (scăderea IABC $\geq$ 70) în săptămâna 4 au fost stratificați și analizați separat de cei care nu au răspuns clinic în săptămâna 4. Tratamentul cu corticosteroizi a fost permis după săptămâna 8.

Inducerea remisiei și ratele răspunsului din studiile CLASSIC I și GAIN sunt prezentate în Tabelul 9.

Tabelul 9: Inducerea Remisiei Clinice și Răspuns

(Procentul Pacienților)					
	CLASSIC I: Pacienți care nu au primit infliximab			GAIN: Pacienți care au primit anterior infliximab	
	Placebo	Trudexa	Trudexa	Placebo	Trudexa
	N = 74	80/40 mg	160/80 mg	N = 166	160/80 mg
		N = 75	N = 76		N = 159
Săptămâna 4					
Remisie clinică	12%	24%	36%*	7%	21%*
Răspuns clinic (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Toate valorile p sunt comparații pereche ale rapoartelor Trudexa *versus* placebo

* p<0,001

** p<0,01

Rate de remisie asemănătoare s-au observat în săptămâna 8 la tratamentele de inițiere cu 160/80 mg și 80/40 mg, iar în grupul 160/80 mg au fost notate mai frecvent reacții adverse.

În studiul CHARM, în săptămâna 4, 58% (499/854) din pacienți au avut răspuns clinic și au fost evaluați în analiza inițială. Din cei cu răspuns clinic în săptămâna 4, 48% au fost expuși anterior unui alt tratament anti TNF. Menținerea remisiei și ratele răspunsului clinic sunt prezentate în Tabelul 10. Rezultatele remisiei clinice au rămas relativ constante indiferent de expunerea anterioară la antagoniștii TNF.

Tabelul 10: Menținerea Remisiei Clinice și Răspunsul

(Procentul Pacienților)			
	Placebo	40 mg Trudexa la două săptămâni	40 mg Trudexa săptămânal
Săptămâna 26	N = 170	N = 172	N = 157
Remisie clinică	17%	40%*	47%*

Răspuns clinic (CR-100)	27%	52%*	52%**
Pacienți cu remisie fără steroizi timp de ≥ 90 zile ^a	3% (2/66)	19%(11/58) **	15%(11/74) **
Săptămâna 56	N = 170	N = 172	N = 157
Remisie clinică	12%	36%*	41%*
Răspuns clinic (CR-100)	17%	41%*	48%**
Pacienți cu remisie fără steroizi timp de ≥ 90 zile ^a	5% (3/66)	29% (17/58) **	20% (15/74) **

* $p < 0,001$ pentru Trudexa *versus* placebo comparații pereche ale rapoartelor

** $p < 0,02$ pentru Trudexa *versus* placebo comparații pereche ale rapoartelor

^a Pentru cei care au primit de la început corticosteroizi

Din pacienții care nu au răspuns în săptămâna 4, 43% dintre pacienții care au primit în continuare Trudexa, au răspuns până în săptămâna 12, comparativ cu 30% dintr pacienții care au primit în continuare placebo. Aceste rezultate arată că unii pacienți care nu au răspuns până în săptămâna 4 au beneficiat de continuarea tratamentului pe parcursul a 12 săptămâni. Continuarea tratamentului mai mult de 12 săptămâni nu a avut ca rezultat un număr semnificativ mai mare de răspunsuri (vezi pct.4.2).

Calitatea vieții

În studiile CLASSIC I și GAIN, îmbunătățirea semnificativă statistic a indicelui total din chestionarul de evaluare a bolii intestinale privind semnele inflamatorii specifice bolii (IBDQ) a fost atinsă în săptămâna 4 la pacienții randomizați cu Trudexa 80/40 mg și 160/80 mg, comparativ cu placebo și a fost semnalată de asemenea, în studiul CHARM, în săptămâna 26 și 56 la pacienții din grupul adalimumab comparativ cu grupul placebo.

Imunogenicitatea

Formarea anticorpilor anti-adalimumab este asociată cu creșterea clearance-ului și reducerea eficacității adalimumabului. Aparent nu există o legătură între prezența anticorpilor anti-adalimumab și evenimentele adverse.

Pacienții din studiile I, II și III au fost testați repetat, în perioada cuprinsă între luna 6 și luna 12, în vederea depistării apariției anticorpilor față de adalimumab. În studiile pivot, au fost identificați anticorpi anti-adalimumab la 58/1053 (5,5%) pacienți tratați cu adalimumab, față de 2/370 (0,5%) cărora li se administra placebo. În cazul pacienților cărora nu li se administrat concomitent metotrexat, incidența a fost de 12,4%, față de 0,6% atunci când adalimumab a fost utilizat ca medicație suplimentară metotrexatului.

La pacienții cu artrită psoriazică, au fost identificați anticorpi anti-adalimumab la 38/376 subiecți (10%) tratați cu adalimumab. La pacienții care nu au primit metotrexat concomitent, incidența a fost de 13,5% (24/178 subiecți), comparativ cu 7% (14 din 198 subiecți) atunci când adalimumab a fost utilizat ca medicație suplimentară metotrexatului.

La pacienții cu spondilită anchilozantă au fost identificați anticorpii la 17/204 subiecți (8,3%) tratați cu adalimumab. La pacienții care nu au primit metotrexat concomitent, incidența a fost de 16/185 (8,6%), comparativ cu 1/19 (5,3%) atunci când adalimumab a fost utilizat ca medicație suplimentară metotrexatului.

La pacienții cu boala Chron, anticorpii anti-adalimumab au fost identificați la 7/269 subiecți tratați cu adalimumab (2,6%).

Deoarece analiza imunogenicității este specifică produsului, comparația ratelor apariției anticorpilor cu cele pentru celelalte produse nu este relevantă.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea subcutanată a unei doze unice de 40 mg, absorbția și distribuția adalimumab a fost lentă, cu atingerea concentrațiilor plasmatice maxime după aproximativ 5 zile de la administrare. Biodisponibilitatea absolută medie a adalimumab estimată din trei studii în urma administrării unei doze unice subcutanate de 40 mg, a fost de 64%. După administrarea de doze unice intravenoase variind între 0,25 și 10 mg/kg, concentrațiile au fost proporționale cu doza. După doze de 0,5 mg/kg (~40 mg), clearance-ul a variat între 11 și 15 ml/oră, volumul de distribuție (V_{ss}) a variat între 5 și 6 litri, iar timpul de înjumătățire mediu de fază terminală a fost de aproximativ două săptămâni. Concentrațiile de adalimumab din lichidul sinovial la mai mulți pacienți cu poliartrită reumatoidă a variat între 31-96% din concentrațiile plasmatice.

După administrarea subcutanată a 40 mg Trudexa la două săptămâni, la pacienții cu artrită reumatoidă (AR), media concentrațiilor înainte de următoarea doză, la starea de echilibru, a fost de aproximativ 5 $\mu\text{g/ml}$ (fără administrarea concomitentă de metotrexat) și respectiv de 8 până la 9 $\mu\text{g/ml}$ (cu administrarea concomitentă de metotrexat). Concentrațiile plasmatice înainte de următoarea doză de adalimumab la starea de echilibru au crescut aproape proporțional cu doza, după administrarea subcutanată a 20, 40 și 80 mg la două săptămâni și săptămânal.

La pacienții cu boala Chron, se ating concentrații plasmatice de adalimumab înaintea următoarei doze de aproximativ 5,5 $\mu\text{g/ml}$ în timpul perioadei de inițiere la doza de încărcare Trudexa 80 mg în săptămâna 0 urmată de Trudexa 40 mg în săptămâna 2. La doza de încărcare Trudexa 160 mg în săptămâna 0 urmată de Trudexa 80 mg în săptămâna 2, se ating concentrații plasmatice de adalimumab înaintea următoarei doze de aproximativ 12 $\mu\text{g/ml}$ în timpul perioadei de inițiere. S-a observat la pacienții cu boală Chron care au primit o doză de întreținere Trudexa 40 mg la două săptămâni, o medie a concentrațiilor înainte de următoarea doză, la starea de echilibru, de aproximativ 7 $\mu\text{g/ml}$.

Analizele farmacocinetice populaționale cu date de la peste 1300 pacienți au dezvăluit o tendință către un clearance aparent mai mare al adalimumab odată cu creșterea greutatei corporale. După ajustarea dozei în funcție de diferențele de greutate, sex și vârstă au părut să aibă un efect minim asupra clearance-ului de adalimumab. Nivelurile concentrațiilor plasmatice de adalimumab liber (nelegat de anticorpii anti-adalimumab, AAA) s-a constatat a fi mai mici la pacienții cu AAA măsurabili. Trudexa nu a fost studiată la copii sau la pacienți cu insuficiență hepatică sau renală.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele ne-clinice din studii de toxicitate după doză unică, de toxicitate după doze repetate și de genotoxicitate, nu indică un risc special la om.

Un studiu de toxicitate asupra dezvoltării embrio-fetale/evoluției perinatale a fost efectuat la maimuțe cynomologous cu doze de 0, 30 și 100 mg/kg (9-17 maimuțe/grup) și nu a evidențiat leziuni ale feților datorate administrării adalimumab. Studiile de carcinogenicitate și evaluarea standard a fertilității și a toxicității postnatale nu au fost efectuate cu adalimumab din cauza lipsei unor modele corespunzătoare pentru un anticorp cu reactivitate încrucișată limitată pentru TNF-ul rozătoarelor și din cauza prezenței unor anticorpi neutralizanți la rozătoare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol
Acid citric monohidrat
Citrat de sodiu

Dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat
Hidrogenofosfat de disodiu dihidrat
Clorură de sodiu
Polisorbat 80
Hidroxid de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest produs medicamentos nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

18 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A se păstra flaconul în ambalajul original. A nu se congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Trudexa 40 mg soluție injectabilă în pen pre-umplut de unică folosință.

Cutii cu:

- Un blister cu 1 pen pre-umplut și 1 tampon cu alcool.
- Un blister cu 2 unități pen pre-umplute și 1 tampon cu alcool.
- Un blister cu 4 unități pen pre-umplute și 1 tampon cu alcool.
- Un blister cu 6 unități pen pre-umplute și 1 tampon cu alcool.

Este posibil să nu fie comercializate toate dimensiunile de ambalaj.

6.6 Precauții speciale privind eliminarea reziduurilor

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Marea Britanie

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRII SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

1 septembrie 2003

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA II

- A. PRODUCĂTORUL(II) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI DEȚINĂTORUL(II) AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

A. PRODUCĂTORUL(II) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI DEȚINĂTORUL(II) AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa producătorului substanței biologice active

Abbott Bioresearch Center
100 Research Drive
Worcester
MA 01605
SUA

și

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

Numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA IMPUSE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, 4.2).

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

Nu este cazul.

- **ALTE CONDIȚII**

Deținătorul autorizației de punere pe piață se obligă să efectueze studii și activități suplimentare de farmacovigilență descrise în planul de farmacovigilență.

Un plan actualizat privind controlul riscului trebuie să fie furnizat conform ghidului CHMP privind sistemul controlului riscului pentru medicamentele de uz uman.

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie:

1. să depună rapoartele periodice actualizate privind siguranța la interval de 6 luni.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Produsul medicinal nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Trudexa 40 mg soluție injectabilă
Adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un flacon de 0,8 ml conține 40 mg adalimumab

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: manitol, acid citric monohidrat, citrat de sodiu, dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, hidrogenofosfat de disodiu dihidrat, clorură de sodiu, polisorbata 80, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile. Pentru informații suplimentare consultați prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 flacon care conține 40 mg adalimumab
1 seringă sterilă cu ac fixat
2 tampoane cu alcool

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Injectabil subcutanat

A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP: {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. Păstrați flaconul în ambalajul original.
A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Abbott Laboratories Limited
Queenborough
Kent ME11 5EL
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/03/257/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Trudexa 40 mg

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

TEXT SUPORT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trudexa 40 mg soluție injectabilă
Adalimumab

A se păstra la frigider.

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

Abbott Laboratories Ltd.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

4. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT:

5. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE MICI ETICHETĂ FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trudexa 40 mg soluție injectabilă
Injectabil subcutanat

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

4. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ
--

40 mg/0,8 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Trudexa 40 mg soluție injectabilă în seringă pre-umplută
Adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

O seringă pre-umplută de 0,8 ml conține 40 mg adalimumab

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: manitol, acid citric monohidrat, citrat de sodiu, dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, hidrogenofosfat de disodiu dihidrat, clorură de sodiu, polisorbât 80, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile. Pentru informații suplimentare consultați prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 seringă pre-umplută care conține 40 mg adalimumab
1 tampon cu alcool

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Injectabil subcutanat

A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP: {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. Păstrați seringă în ambalajul original.
A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Abbott Laboratories Limited
Queenborough
Kent ME11 5EL
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/03/257/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Trudexa 40 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Trudexa 40 mg soluție injectabilă în seringă pre-umplută
Adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

O seringă pre-umplută de 0,8 ml conține 40 mg adalimumab

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: manitol, acid citric monohidrat, citrat de sodiu, dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, hidrogenofosfat de disodiu dihidrat, clorură de sodiu, polisorbata 80, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile. Pentru informații suplimentare consultați prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

2 seringi pre-umplute care conțin 40 mg adalimumab fiecare
2 tampoane cu alcool

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Injectabil subcutanat

A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP: {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. Păstrați seringă în ambalajul extern.
A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Abbott Laboratories Limited
Queenborough
Kent ME11 5EL
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/03/257/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Trudexa 40 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Trudexa 40 mg soluție injectabilă în seringă pre-umplută
Adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

O seringă pre-umplută de 0,8 ml conține 40 mg adalimumab

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: manitol, acid citric monohidrat, citrat de sodiu, dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, hidrogenofosfat de disodiu dihidrat, clorură de sodiu, polisorbata 80, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile. Pentru informații suplimentare consultați prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

4 seringi pre-umplute care conțin 40 mg adalimumab fiecare
4 tampoane cu alcool

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Injectabil subcutanat

A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP: {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. Păstrați seringă în ambalajul extern.
A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Abbott Laboratories Limited
Queenborough
Kent ME11 5EL
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/03/257/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Trudexa 40 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Trudexa 40 mg soluție injectabilă în seringă pre-umplută
Adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

O seringă pre-umplută de 0,8 ml conține 40 mg adalimumab

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: manitol, acid citric monohidrat, citrat de sodiu, dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, hidrogenofosfat de disodiu dihidrat, clorură de sodiu, polisorbata 80, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile. Pentru informații suplimentare consultați prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

6 seringi pre-umplute care conțin 40 mg adalimumab fiecare
6 tampoane cu alcool

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Injectabil subcutanat

A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP: {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. Păstrați seringă în ambalajul extern.
A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Abbott Laboratories Limited
Queenborough
Kent ME11 5EL
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/03/256/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Trudexa 40 mg

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

TEXT SUPORT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trudexa 40 mg soluție injectabilă în seringă pre-umplută
Adalimumab

A se păstra la frigider

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

Abbott Laboratories Ltd.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

4. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT:

5. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE MICI ETICHETĂ SERINGĂ
--

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trudexa 40 mg soluție injectabilă

Injectabil subcutanat

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

4. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ
--

40 mg/0,8 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR SAU, ÎN CAZUL ÎN CARE NU EXISTĂ AMBALAJ SECUNDAR; PE AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trudexa 40 mg soluție injectabilă în seringă pre-umplută cu apărătoare pentru ac
Adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

O seringă pre-umplută cu apărătoare pentru ac, de 0,8 ml, conține 40 mg adalimumab

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: manitol, acid citric monohidrat, citrat de sodiu, dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, hidrogenofosfat de disodiu dihidrat, clorură de sodiu, polisorbit 80, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile. Pentru informații suplimentare consultați prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 seringă pre-umplută care conține 40 mg adalimumab
1 tampoane cu alcool

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Injectabil subcutanat

A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP: {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. Păstrați seringă în cutie.
A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Abbott Laboratories Limited
Queenborough
Kent ME11 5EL
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/03/257/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Trudexa 40 mg

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

TEXT SUPORT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trudexa 40 mg soluție injectabilă în seringă pre-umplută cu apărătoare pentru ac
Adalimumab

A se păstra la frigider

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

Abbott Laboratories Ltd.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

4. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT:

5. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE MICI ETICHETĂ SERINGĂ
--

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trudexa 40 mg soluție injectabilă

Injectabil subcutanat

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

4. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ
--

40 mg/0,8 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Trudexa 40 mg soluție injectabilă în pen pre-umplut
Adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un pen pre-umplut de 0,8 ml conține 40 mg adalimumab

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: manitol, acid citric monohidrat, citrat de sodiu, dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, hidrogenofosfat de disodiu dihidrat, clorură de sodiu, polisorbata 80, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile. Pentru informații suplimentare consultați prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 pen pre-umplut care conține 40 mg adalimumab
1 tampon cu alcool

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Injectabil subcutanat

A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP: {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. Păstrați seringă în ambalajul extern.
A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

Abbott Laboratories Limited
Queenborough
Kent ME11 5EL
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

EU/1/03/257/007

13. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Trudexa 40 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Trudexa 40 mg soluție injectabilă în pen pre-umplut
Adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un pen pre-umplut de 0,8 ml conține 40 mg adalimumab

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: manitol, acid citric monohidrat, citrat de sodiu, dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, hidrogenofosfat de disodiu dihidrat, clorură de sodiu, polisorbat 80, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile. Pentru informații suplimentare consultați prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

2 unități pen pre-umplute care conțin 40 mg adalimumab fiecare
2 tampoane cu alcool

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Injectabil subcutanat

A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP: {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. Păstrați seringă în ambalajul extern.
A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Abbott Laboratories Limited
Queenborough
Kent ME11 5EL
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/03/257/008

13. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Trudexa 40 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Trudexa 40 mg soluție injectabilă în pen pre-umplut
Adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un pen pre-umplut de 0,8 ml conține 40 mg adalimumab

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: manitol, acid citric monohidrat, citrat de sodiu, dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, hidrogenofosfat de disodiu dihidrat, clorură de sodiu, polisorbitat 80, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile. Pentru informații suplimentare consultați prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

4 unități pen pre-umplute care conțin 40 mg adalimumab fiecare
4 tampoane cu alcool

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Injectabil subcutanat

A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP: {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. Păstrați seringă în ambalajul extern.
A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Abbott Laboratories Limited
Queenborough
Kent ME11 5EL
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/03/257/009

13. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Trudexa 40 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Trudexa 40 mg soluție injectabilă în pen pre-umplut
Adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un pen pre-umplut de 0,8 ml conține 40 mg adalimumab

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: manitol, acid citric monohidrat, citrat de sodiu, dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, hidrogenofosfat de disodiu dihidrat, clorură de sodiu, polisorbit 80, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile. Pentru informații suplimentare consultați prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

6 unități pen pre-umplute care conțin 40 mg adalimumab fiecare
6 tampoane cu alcool

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Injectabil subcutanat

A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP: {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. Păstrați seringă în ambalajul extern.
A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Abbott Laboratories Limited
Queenborough
Kent ME11 5EL
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/03/257/010

13. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Trudexa 40 mg

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

TEXT SUPORT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trudexa 40 mg soluție injectabilă în pen pre-umplut
Adalimumab

A se păstra la frigider

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

Abbott Laboratories Ltd.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

4. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT:

5. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE MICI ETICHETĂ PEN
--

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trudexa 40 mg soluție injectabilă

Injectabil subcutanat

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

4. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ
--

40 mg/0,8 ml

6. ALTE INFORMAȚII

TEXTUL ETICHETEI DE ATENȚIONARE (inclus în pachet)

Trudexa

Notați în calendarul dumneavoastră cu ajutorul etichetelor furnizate pentru a vă reaminti data dozei următoare.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

TEXTUL DE PE CARDUL DE ALERTARE AL PACIENTULUI (neinclus în pachet sau în prospectul din interiorul ambalajului)

Trudexa Card de Alertare a Pacientului

Acest card de alertare conține informații importante privind siguranța medicamentului, de care trebuie să luați cunoștință înainte de a vi se administra Trudexa și pe parcursul tratamentului cu Trudexa.

- Arătați acest card fiecărui medic implicat în tratamentul dumneavoastră.

Infecții

Trudexa crește riscul de producere a infecțiilor. Infecțiile pot progresa mai rapid și pot avea forme mai grave. Printre acestea se numără și tuberculoza.

Înainte de tratamentul cu Trudexa:

- Nu trebuie să fiți tratat cu Trudexa dacă aveți o infecție severă.
- Trebuie să fiți examinați pentru depistarea tuberculozei. Este foarte important să-i comunicați medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată tuberculoză sau dacă ați fost în contact direct cu cineva care a avut tuberculoză. Vă rugăm să înregistrați datele ultimului control medical pentru depistarea tuberculozei:

Testul la tuberculină: _____

Radiografie toracică: _____

Pe parcursul tratamentului cu Trudexa:

- Dacă manifestați simptome care sugerează infecții, cum ar fi febră, tuse persistentă, scădere în greutate sau apatie, adresați-vă imediat unui medic.

Insuficiență cardiacă

Înainte de tratamentul cu Trudexa:

- Trudexa nu trebuie utilizată dacă aveți insuficiență cardiacă moderată sau severă

Pe parcursul tratamentului cu Trudexa:

- Dacă manifestați simptome de insuficiență cardiacă (dispnee sau umflarea picioarelor) adresați-vă imediat unui medic.

Datele tratamentului cu Trudexa:

Prima injecție: _____

Următoarele injecții: _____

- Pentru informații suplimentare, citiți prospectul din interiorul ambalajului de Trudexa.
- Vă rugăm să vă asigurați că aveți la dumneavoastră și o listă cu toate celelalte medicamente pe care le utilizați, la fiecare vizită la un medic.

Nume pacient: _____

Nume medic: _____

Telefon medic: _____

- Purtați asupra dumneavoastră acest card pe toată durata tratamentului cu Trudexa și timp de 5 luni după ultima doză de Trudexa, deoarece pot apărea reacții adverse după o perioadă îndelungată de la ultima doză de Trudexa utilizată de dumneavoastră.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Trudexa 40 mg soluție injectabilă în flacon
Adalimumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Medicul dumneavoastră vă va da de asemenea un Card de Alertare al Pacientului care conține informații importante privind siguranța de care aveți nevoie să fiți atenționați înainte de a utiliza Trudexa și în timpul tratamentului cu Trudexa.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Trudexa și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați Trudexa
3. Cum să utilizați Trudexa
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Trudexa
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE TRUDEXA ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Trudexa este destinată tratamentului poliartritei reumatoide, artritei psoriazice și spondilitei anchilozante. Este un medicament care diminuează procesul de inflamație articulară caracteristic acestor boli. Substanța activă, adalimumab, este un anticorp monoclonal uman produs pe celule de cultură. Anticorpii monoclonali sunt proteine care recunosc și se leagă de alte proteine specifice. Adalimumab se leagă de o proteină specifică (factorul de necroză tumorală sau TNF α), prezentă în concentrație mare în cazul bolilor inflamatorii cum sunt poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică și spondilita anchilozantă.

Poliartrita reumatoidă

Poliartrita reumatoidă este o boală inflamatorie a articulațiilor. Dacă suferiți de poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, este posibil să vi se administreze întâi alte medicamente care modifică evoluția bolii, cum este metotrexatul. Dacă nu răspundeți suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Trudexa în vederea tratării poliartritei dumneavoastră reumatoide.

Trudexa poate fi de asemenea folosită pentru a trata poliartrita reumatoidă activă severă și progresivă fără să se fi administrat anterior tratament cu metotrexat.

S-a arătat că tratamentul cu Trudexa încetinește leziunile cartilajului și ale osului de la nivelul articulațiilor afectate de boală și îmbunătățește activitatea fizică.

De obicei, Trudexa se administrează împreună cu metotrexat. Dacă medicul dumneavoastră stabilește că metotrexatul nu este adecvat, Trudexa poate fi administrată singură.

Artrita psoriazică

Artrita psoriazică este o inflamație a articulațiilor asociată psoriazisului.

Spondilita anchilozantă

Spondilita anchilozantă este o afecțiune inflamatorie a coloanei vertebrale. Dacă aveți spondilită anchilozantă vi se vor administra inițial alte medicamente. Dacă nu răspundeți bine la aceste medicamente, vi se va administra Trudexa pentru a reduce semnele și simptomele acestei boli.

Boala Chron

Boala Chron este o afecțiune inflamatorie a tractului digestiv. Dacă aveți boala Chron, vi se vor administra inițial alte medicamente. Dacă nu răspundeți bine la aceste medicamente, vi se va administra Trudexa pentru a reduce semnele și simptomele acestei boli.

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI TRUDEXA

Nu utilizați Trudexa:

- Dacă sunteți alergic (hipersensibil) la adalimumab sau la oricare dintre componentele produsului Trudexa.
- Dacă aveți o infecție severă, inclusiv tuberculoză activă (vezi “Aveți grijă deosebită când utilizați Trudexa”). Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome ale unei infecții, de exemplu febră, plăgi, senzația de oboseală, probleme dentare.
- Dacă aveți insuficiență cardiacă moderată sau severă. Este important să-i comunicați medicului dacă ați suferit sau suferiți de o afecțiune cardiacă gravă (vezi “Aveți grijă deosebită când utilizați Trudexa”).

Aveți grijă deosebită când utilizați Trudexa:

- Dacă prezentați reacții alergice precum presiune toracică, respirație șuierătoare, amețeli, edeme sau erupții cutanate întrerupeți injecțiile cu Trudexa și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- Capacul acului conține cauciuc natural (latex). Acesta poate cauza reacții alergice severe pacienților sensibili la latex. Pacienții care au o sensibilitate cunoscută la latex trebuie sfătuiți să evite atingerea învelișului interior.
- Dacă aveți o infecție, inclusiv o infecție de lungă durată sau una localizată (de exemplu, o ulceratie a membrului inferior) spuneți medicului dumneavoastră înainte de a începe să luați Trudexa. Dacă nu sunteți sigur, vă rugăm să-l contactați pe medicul dumneavoastră.
- Puteți face mai ușor infecții în timpul tratamentului cu Trudexa, inclusiv infecții severe, tuberculoză, infecții oportuniste și sepsis care, în rare cazuri, vă pot pune viața în pericol. Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome precum febră, plăgi, senzație de oboseală, probleme dentare.
- Deoarece s-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienții tratați cu Trudexa, medicul dumneavoastră vă va examina, în ceea ce privește semnele și simptomele de tuberculoză înainte de inițierea tratamentului cu Trudexa. Această examinare va include un istoric medical amănunțit, o radiografie toracică și un test la tuberculină. Efectuarea acestor teste trebuie înregistrată pe Cardul dumneavoastră de alertare. Este foarte important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată tuberculoză sau dacă ați fost în contact direct cu cineva care a avut tuberculoză. Dacă pe parcursul tratamentului sau după încheierea acestuia, apar simptome de tuberculoză (tuse persistentă, pierdere în greutate, apatie, febră ușoară), sau orice alte infecții, comunicați acest lucru imediat medicului dumneavoastră.

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți antecedente de infecții recidivante sau alte afecțiuni care cresc riscul de infecții.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți purtător al virului hepatitei B (VHB), dacă aveți hepatită B activă sau credeți că aveți un risc crescut să dobândiți VHB. Trudexa poate cauza reactivarea VHB la pacienții purtători ai acestui virus. Rar, în unele cazuri, în special dacă luați alte medicamente care scad sistemul imun, reactivarea VHB poate amenința viața.
- Dacă sunteți programat să efectuați intervenții chirurgicale sau dentare informați medicul dumneavoastră că sunteți sub tratament cu Trudexa.
- Dacă aveți scleroză multiplă, medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să primiți Trudexa.
- Unele vaccinuri nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu Trudexa. Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra orice vaccin.
- Dacă aveți insuficiență cardiacă ușoară și sunteți tratat cu Trudexa, evoluția insuficienței cardiace trebuie monitorizată îndeaproape de către medicul dumneavoastră. Este important să-i comunicați medicului dacă ați suferit sau suferiți de o afecțiune cardiacă gravă. Dacă prezentați simptome noi sau agravante de insuficiență cardiacă (de ex. dificultăți în respirație sau umflarea picioarelor), adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- La unii pacienți, organismul poate să nu mai producă suficiente celulele sanguine care ajută organismul dumneavoastră în lupta contra infecțiilor sau vă ajută în oprirea sângerărilor. Dacă apar febră persistentă, vânătăi sau sângerări foarte ușor sau sunteți foarte palid, anunțați medicul imediat. Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea tratamentului.
- Există rare cazuri de anumite forme de cancer la pacienții tratați cu Trudexa sau cu alți blocanți ai TNF. Persoanele cu poliartrită reumatoidă mai severă care, au avut afecțiunea timp îndelungat, au un risc mai mare decât media în dezvoltarea unei forme de cancer care afectează sistemul limfatic, numită limfom. Dacă luați Trudexa riscul poate crește. În plus, au fost observate cazuri foarte rare de cancer cutanat de tip ne-melanom la pacienții care utilizează Trudexa.
- Au fost raportate cazuri de cancer, altele decât limfom, la pacienții cu un anumit tip de afecțiune pulmonară numită Boală Pulmonară Obstructivă Cronică (BPOC) tratați cu un alt blocant de TNF. Dacă aveți BPOC, sau sunteți un mare fumător, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă tratamentul cu blocanți de TNF este adecvat pentru dumneavoastră.

Utilizarea altor medicamente

Trudexa se poate utiliza împreună cu metotrexat sau cu alte medicamente anti-reumatice modificatoare de boală (sulfasalazină, hidroxiclorochină, leflunomidă și preparate injectabile pe bază de aur) steroizi sau medicamente pentru durere inclusiv medicamentele anti inflamatorii nesteroidiene.

Vă rugăm spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente inclusiv cele obținute fără prescripție medicală.

Nu trebuie să luați Trudexa împreună cu medicamente care conțin substanța activă, anakinra. Dacă aveți întrebări, vă rugăm consultați medicul dumneavoastră.

Utilizarea Trudexa cu alimente și băuturi

Deoarece Trudexa se administrează subcutanat, alimentele și băuturile nu influențează Trudexa.

Sarcina și alăptarea

Efectele Trudexa la femeile gravide nu sunt cunoscute și, de aceea, utilizarea Trudexa la femeile gravide nu este recomandată. Se recomandă să evitați să rămâneți gravidă și trebuie să folosiți măsuri de contracepție corespunzătoare în perioada în care luați Trudexa și pe o perioadă de minim 5 luni după ultimul tratament cu Trudexa.

Nu se cunoaște dacă adalimumab trece sau nu în laptele matern.

Dacă alăptați, se recomandă să întrerupeți alăptarea în timpul tratamentului cu Trudexa și pe o perioadă de minim 5 luni după ultimul tratament cu Trudexa.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Trudexa nu vă afectează abilitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Informații importante privind unele componente ale Trudexa

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, în principal “fără sodiu”.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI TRUDEXA

Luați întotdeauna Trudexa exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, trebuie să întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul.

Trudexa se injectează sub piele (utilizare subcutanată). Doza obișnuită pentru adulți cu poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică și spondilită anchilozantă este de 40 mg adalimumab, administrată din două în două săptămâni, sub forma unei doze unice. Doza obișnuită pentru boala Chron este de 80 mg în săptămâna 0 și urmată apoi de 40 mg la două săptămâni începând cu săptămâna 2. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză de 160 mg în săptămâna 0 (sub formă de 4 injecții într-o zi sau 2 injecții pe zi, două zile consecutiv), 80 mg (2 injecții) în săptămâna 2 și apoi 40 mg (1 injecție) la două săptămâni. În funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg săptămânal. Trebuie să continuați injecțiile cu Trudexa cât timp vă recomandă medicul dumneavoastră.

Pentru poliartrita reumatoidă, tratamentul cu metotrexat este continuat în perioada în care utilizați Trudexa. Dacă medicul dumneavoastră stabilește că metotrexatul nu este adecvat, Trudexa poate fi utilizată și singură.

Dacă aveți poliartrită reumatoidă și nu vi se administrează metotrexat concomitent cu Trudexa, medicul dumneavoastră poate decide să vă administreze 40 mg de adalimumab săptămânal.

Instrucțiuni de pregătire și administrare a unei injecții cu Trudexa:

Următoarele instrucțiuni vă explică modul în care trebuie injectată Trudexa. Vă rugăm să citiți cu atenție instrucțiunile și să le urmați pas cu pas. Medicul dumneavoastră sau asistentul/asistenta vă va învăța tehnica auto-administrării. Nu încercați să vă autoadministrați injecția până când nu sunteți sigur că înțelegeți cum trebuie pregătită și realizată injecția. După o pregătire corespunzătoare, injecția poate fi autoadministrată sau administrată de o altă persoană, de exemplu un membru al familiei sau un prieten.

Această injecție nu trebuie amestecată în aceeași seringă sau fiolă cu nici un alt medicament.

1) Pregătirea

- Spălați-vă bine pe mâini.
- Pregătiți următoarele articole pe o suprafață curată.

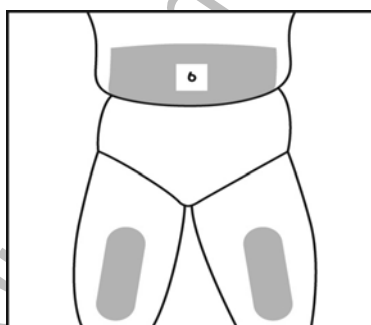
- Un flacon Trudexa pentru injecție
- O seringă cu ac fixat
- Două tampoane cu alcool



- Uitați-vă la data de expirare de pe flacon. Nu utilizați produsul după luna și anul indicate.

2) Alegerea și pregătirea locului pentru injecție

- Alegeți un loc pe coapsă sau pe abdomen.



- Fiecare nouă injecție trebuie efectuată la cel puțin 3 cm distanță de locul ultimei injecții.
 - Nu injectați într-o zonă în care pielea este înroșită, prezintă echimoză, sau este tare. Aceste lucruri pot fi semne de infecție
 - Ștergeți locul pentru injecție cu tamponul cu alcool furnizat în pachet, efectuând mișcare circulară.
 - Nu atingeți din nou zona respectivă înainte de injectare.

3) Injectarea Trudexa

Pregătirea dozei de Trudexa pentru injectare

- NU agitați flaconul.
- Îndepărtați capacul din plastic al flaconului de Trudexa. NU îndepărtați capacul gri sau inelul din aluminiu din jurul părții superioare a flaconului.
- Folosiți un tampon cu alcool nou pentru a curăța capacul gri al flaconului. După curățire, nu atingeți capacul cu mâinile.
- Îndepărtați capacul acului de seringă, având grijă să nu atingeți acul sau să nu-l lăsați să atingă nici o suprafață.

- Asigurați-vă că pistonul este introdus complet în seringă. Țineți flaconul drept pe o suprafață plană, cum este masa, introduceți acul exact prin cercul din mijlocul capacului gri. Dacă acul este aliniat corect, trebuie să simțiți o ușoară rezistență și apoi un “pocnet” când acul trece prin centrul capacului. Uitați-vă la extremitatea acului în interiorul ferestrei dopului. Dacă acul nu este aliniat corect cu centrul dopului, veți simți o rezistență constantă când acesta trece prin dop și nu va fi un “pocnet”. Acul va putea intra apoi sub un unghi și se va îndoi, rupe sau va împiedica scoaterea corespunzătoare a conținutului flaconului. Dacă acest lucru se întâmplă, nu folosiți flaconul sau seringă.
- Cu acul încă în flacon, răsturnați flaconul cu partea inferioară în sus, la nivelul ochilor dumneavoastră. Verificați ca acul să fie sub nivelul soluției. Retrageți încet pistonul pentru ca soluția să fie aspirată în seringă.
- Cu acul încă introdus în flacon, verificați dacă există bule de aer în seringă. Tapotați ușor seringă pentru a face ca bulele de aer să se ridice în partea superioară a seringii, lângă ac. Apăsăți ușor pistonul pentru a împinge bulele de aer din seringă în flacon. Dacă din greșală ați introdus o parte din soluție înapoi în flacon atunci când faceți această manevră, trageți ușor înapoi pistonul pentru a introduce întregul conținut al flaconului înapoi în seringă.
- Trageți complet acul din flacon. Din nou, NU atingeți acul sau nu lăsați să atingă nici o suprafață.

Injectarea Trudexa

- Cu o mână, prindeți ușor zonele de piele curățate și țineți ferm.
- Cu cealaltă mână țineți seringă în unghi de 45 de grade față de piele, cu partea cu orificiul în sus.



- Cu o mișcare rapidă și scurtă, împingeți acul complet în piele.
- Eliberați pielea ținută cu cealaltă mână.
- Apăsăți pe piston pentru a injecta soluția – golirea seringii poate lua între 2 și 5 secunde.
- Atunci când seringă este goală, scoateți acul din piele, având grijă să-l mențineți în același unghi sub care l-ați introdus.
- Cu ajutorul degetului mare sau a unei bucăți de tifon, aplicați presiune pe locul injectției timp de 10 secunde. Se poate produce o ușoară sângerare. Nu masați locul injectției. Folosiți un plasture dacă doriți.

4) Aruncarea materialelor

- Seringă de Trudexa nu trebuie **NICIODATĂ** refolosită. Nu reacoperiți **NICIODATĂ** acul.
- După ce ați injectat Trudexa, aruncați imediat seringă folosită într-un container special, după cum v-a arătat medicul dumneavoastră, asistentul sau farmacistul.
- Nu lăsați acest container la îndemâna și vederea copiilor.

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Trudexa

Dacă vă administrați accidental Trudexa mai des decât v-a indicat medicul dumneavoastră, trebuie să anunțați medicul și să-i spuneți acestuia/acesteia că ați utilizat mai mult Trudexa. Purtați mereu la dumneavoastră ambalajul exterior de carton, chiar dacă este gol.

Dacă uitați să utilizați Trudexa

Dacă uitați să vă faceți o injecție, trebuie să vă administrați următoarea doză de Trudexa imediat ce vă aduceți aminte. Apoi administrați-vă următoarea doză în ziua programată inițial, ca și cum nu ați fi uitat să vă administrați o doză.

Dacă aveți alte întrebări suplimentare privind utilizarea acestui medicament, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Trudexa poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Majoritatea reacțiilor adverse sunt ușoare sau moderate. Totuși, unele pot fi grave și pot necesita tratament. Reacțiile adverse pot apărea până la cel puțin 5 luni după ultima administrare.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele manifestări:

- Erupecie cutanată gravă, urticarie sau alte semne de reacție alergică.
- Umflarea feței, a mâinilor, a picioarelor.
- Dificultăți la respirație, la înghițire.
- Dificultate în respirație la efort sau în poziție orizontală sau umflarea picioarelor.
- Semne și simptome care sugerează tulburări sanguine cum sunt febră persistentă, vînatăi, sîngerări.

Adresați-vă cât mai repede medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele manifestări:

- Semne de infecție cum sunt febră, stare generală de rău, plăgi, probleme dentare, senzație de arsură la urinare
- Senzație de slăbiciune sau de oboseală
- Tuse
- Zgomote în urechi
- Amorțeală
- Vedere dublă
- Slăbiciune a mâinilor sau a picioarelor

Simptomele descrise mai sus pot fi semne ale reacțiilor adverse enumerate mai jos, care au fost observate la administrarea de Trudexa:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$ pacienți):

- reacții la locul administrării (inclusiv durere, inflamație, roșeață sau mâncărimi la locul injecției).

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$ pacienți):

- infecții ale căilor respiratorii inferioare (cum sunt bronșită, pneumonie);
- infecții ale căilor respiratorii superioare (inclusiv răceală, rinoree, sinuzită);
- infecții ale tractului urinar, herpes, zona zoster;;
- amețeli, inclusiv vertij, dureri de cap;
- edem ocular;
- tuse, dureri în gât;
- greață, diaree, dureri abdominale, ulcerații ale gurii;
- creșterea enzimelor hepatice;
- rash, prurit, pierderea părului;
- oboseală

- febră

Puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$ pacienți):

- infecții severe (cum sunt septicemia [infecția sângelui]), infecția articulației, infecții micotice;
 - negi tegumentari;
 - anemie, număr scăzut de leucocite;
 - reacții alergice;
 - creșterea valorilor lipidelor plasmatiche, tulburări ale apetitului;
 - anxietate, depresie, somnolență și insomnie;
 - tulburări ale sistemului nervos (cum sunt scleroza multiplă și edemul nervului optic), tulburări ale gustului; tulburări vizuale;
 - disconfort vizual
 - senzație de bătaii cardiace cu ritm crescut, hipertensiune arterială;
 - astm, respirații scurte;
 - tulburări abdominale (cum sunt vărsături, indigestie, constipație), sângerări rectale;
 - afecțiuni cutanate (cum sunt psoriazis, eczeme sau infecții); prurit, întârzierea vindecării rănilor;
 - slăbiciune musculară;
 - tulburări urinare (cum sunt hematurie, creșterea frecvenței micțiunilor);
 - accentuarea sângerărilor menstruale;
- sindrom gripaldureri ale pieptului, umflarea picioarelor.

Rare ($< 1/1000$)

- glaucom;
- cancer de piele;
- tulburări ale tiroidei;
- proteinurie.

Alte reacții adverse care au fost observate în timpul tratamentului cu Trudexa: tuberculoză și alte infecții oportuniste (infecții care apar atunci când este mai mică rezistența organismului la boală); boli pulmonare.

Dacă vreunul dintre efectele adverse devine grav sau dacă manifestați orice efect advers și nu este menționat în acest prospect, vă rugăm spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ TRUDEXA

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

A nu se utiliza flaconul de Trudexa după data de expirare înscrisă pe etichetă/blister/cutie după EXP.: Data expirării se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A se păstra flaconul în ambalajul original. A nu se congela.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Trudexa 40 mg soluție injectabilă în flacon este disponibil sub forma unei soluții sterile de 40 mg adalimumab dizolvată în 0,8 ml soluție.

Ce conține Trudexa

Substanța activă este adalimumab.

Celelalte componente sunt manitol, acid citric monohidrat, citrat de sodiu, dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, hidrogenofosfat de disodiu dihidrat, clorură de sodiu, polisorbit 80, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Trudexa și conținutul ambalajului

Flaconul de Trudexa este un flacon sticlă care conține o soluție de adalimumab. Fiecare ambalaj conține 1 flacon cu o seringă goală sterilă și 2 tampoane cu alcool.

Trudexa este de asemenea disponibilă sub formă de seringă pre-umplută sau de pen pre-umplut.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Marea Britanie

Producătorul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Česká republika

Abbott Laboratories s. r. o.
Hadovka Office Park
Evropská 2590/33d
CZ-160 00 Praha 6
Tel: + 420 267 292 111

Magyarország

Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.
Teve u. 1/a-c.
H-1139 Budapest
Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
79, Simpson Street,
Marsa HMR 14,
Malta.
Tel: + 356 22983201

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

Norge

Abbott Norge AS
PO Box 1, N-1330 Fornebu

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 Άλμπος, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 0 9985-222

España

Abbott Laboratories, S.A.
Avenida de Burgos, 91
E-28050 Madrid
Tel: + 34 9 1 337-5200

France

Abbott France
10, rue d'Arcueil
BP 90233
F-94528 Rungis Cedex
Tél: + 33 (0) 1 45 60 25 00

Ireland

Abbott Laboratories, Ireland, Ltd
4051 Kingswood Drive
Citywest Business Campus
IRL – Dublin 24,
Tel: + 353 (0) 1 469-1500

Ísland

Vistor hf.
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Tel: + 354 535 7000

Italia

Abbott SpA
I-04010 Campoverde di Aprilia
(Latina)
Tel: + 39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Θεοτόκη 4B
1055 Λευκωσία
Τηλ.: + 357 22 34 74 40

Latvija

Martin Linges vei 25, N-1367 Snarøya
Tlf: + 47 81 55 99 20

Österreich

Abbott Ges.m.b.H.
Perfektastrasse 84A
A-1230 Wien
Tel: + 43 1 891-22

Polska

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 41
PL-02-672 Warszawa
Tel.: + 48 22 606-10-50

Portugal

Abbott Laboratórios, Lda.
Estrada de Alfragide, nº 67
Alfrapark, Edifício D,
P-2610-008 Amadora
Tel: + 351 (0) 21 472 7100

România

Abbott Laboratories S.A.
Bucharest Business Park
Șos. București-Ploiești 1A
Corp B, etaj 3, sector 1
013681 București
Tel: +40 21 529 30 00

Slovenija

Abbott Laboratories d.o.o.
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 (1) 43 22 322

Slovenská republika

Abbott Laboratories Slovakia s.r.o.
Trnavská cesta 70
SK-821 02 Bratislava 2
Tel: + 421 (0) 2 4445 4176

Suomi/Finland

Abbott OY
Pihatörmä 1A/Gårdsbrinken 1B
FIN-02240 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4120

Sverige

Abbott Scandinavia AB
Box 509/Gårdsvägen 8
S-169 29 Solna/S-169 70 Solna
Tel: + 46 (0) 8 5465 67 00

United Kingdom

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Tel: + 371 7605580

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

Acest prospect a fost aprobat în {LL/AAAA}

Produsul medicinal nu mai este autorizat

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Trudexa 40 mg soluție injectabilă în seringă pre-umplută
Adalimumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Medicul dumneavoastră vă va da de asemenea un Card de Alertare al Pacientului care conține informații importante privind siguranța de care aveți nevoie să fiți atenționați înainte de a utiliza Trudexa și în timpul tratamentului cu Trudexa.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Trudexa și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați Trudexa
3. Cum să utilizați Trudexa
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Trudexa
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE TRUDEXA ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Trudexa este destinată tratamentului poliartritei reumatoide, artritei psoriazice și spondilitei anchilozante. Este un medicament care diminuează procesul de inflamație articulară caracteristic acestor boli. Substanța activă, adalimumab, este un anticorp monoclonal uman produs pe celule de cultură. Anticorpii monoclonali sunt proteine care recunosc și se leagă de alte proteine specifice. Adalimumab se leagă de o proteină specifică (factorul de necroză tumorală sau TNF α), prezentă în concentrație mare în cazul bolilor inflamatorii cum sunt poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică și spondilita anchilozantă.

Poliartrita reumatoidă

Poliartrita reumatoidă este o boală inflamatorie a articulațiilor. Dacă suferiți de poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, este posibil să vi se administreze întâi alte medicamente care modifică evoluția bolii, cum este metotrexatul. Dacă nu răspundeți suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Trudexa în vederea tratării poliartritei dumneavoastră reumatoide.

Trudexa poate fi de asemenea folosită pentru a trata poliartrita reumatoidă activă severă și progresivă fără să se fi administrat anterior tratament cu metotrexat.

S-a arătat că tratamentul cu Trudexa încetinește leziunile cartilajului și ale osului de la nivelul articulațiilor afectate de boală și îmbunătățește activitatea fizică.

De obicei, Trudexa se administrează împreună cu metotrexat. Dacă medicul dumneavoastră stabilește că metotrexatul nu este adecvat, Trudexa poate fi administrată singură.

Artrita psoriazică

Artrita psoriazică este o inflamație a articulațiilor asociată psoriazisului.

Spondilita anchilozantă

Spondilita anchilozantă este o afecțiune inflamatorie a coloanei vertebrale. Dacă aveți spondilită anchilozantă vi se vor administra inițial alte medicamente. Dacă nu răspundeți bine la aceste medicamente, vi se va administra Trudexa pentru a reduce semnele și simptomele acestei boli.

Boala Chron

Boala Chron este o afecțiune inflamatorie a tractului digestiv. Dacă aveți boala Chron, vi se vor administra inițial alte medicamente. Dacă nu răspundeți bine la aceste medicamente, vi se va administra Trudexa pentru a reduce semnele și simptomele acestei boli.

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI TRUDEXA

Nu utilizați Trudexa:

- Dacă sunteți alergic (hipersensibil) la adalimumab sau la oricare dintre componentele produsului Trudexa.
- Dacă aveți o infecție severă, inclusiv tuberculoză activă (vezi “Aveți grijă deosebită când utilizați Trudexa”). Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome ale unei infecții, de exemplu febră, plăgi, senzația de oboseală, probleme dentare.
- Dacă aveți insuficiență cardiacă moderată sau severă. Este important să-i comunicați medicului dacă ați suferit sau suferiți de o afecțiune cardiacă gravă (vezi “Aveți grijă deosebită când utilizați Trudexa”).

Aveți grijă deosebită când utilizați Trudexa:

- Dacă prezentați reacții alergice precum presiune toracică, respirație șuierătoare, amețeli, edeme sau erupții cutanate întrerupeți injecțiile cu Trudexa și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- Capacul acului conține cauciuc natural (latex). Acesta poate cauza reacții alergice severe pacienților sensibili la latex. Pacienții care au o sensibilitate cunoscută la latex trebuie sfătuiți să evite atingerea învelișului interior.
- Dacă aveți o infecție, inclusiv o infecție de lungă durată sau una localizată (de exemplu, o ulceratie a membrului inferior) spuneți medicului dumneavoastră înainte de a începe să luați Trudexa. Dacă nu sunteți sigur, vă rugăm să-l contactați pe medicul dumneavoastră.
- Puteți face mai ușor infecții în timpul tratamentului cu Trudexa, inclusiv infecții severe, tuberculoză, infecții oportuniste și sepsis care, în rare cazuri, vă pot pune viața în pericol. Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome precum febră, plăgi, senzație de oboseală, probleme dentare.
- Deoarece s-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienții tratați cu Trudexa, medicul dumneavoastră vă va examina, în ceea ce privește semnele și simptomele de tuberculoză înainte de inițierea tratamentului cu Trudexa. Această examinare va include un istoric medical amănunțit, o radiografie toracică și un test la tuberculină. Efectuarea acestor teste trebuie înregistrată pe Cardul dumneavoastră de alertare. Este foarte important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată tuberculoză sau dacă ați fost în contact direct cu cineva care a avut tuberculoză. Dacă pe parcursul tratamentului sau după încheierea acestuia, apar simptome de tuberculoză (tuse persistentă, pierdere în greutate, apatie, febră ușoară), sau orice alte infecții, comunicați acest lucru imediat medicului dumneavoastră.

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți antecedente de infecții recidivante sau alte afecțiuni care cresc riscul de infecții.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți purtător al virului hepatitei B (VHB), dacă aveți hepatită B activă sau credeți că aveți un risc crescut să dobândiți VHB. Trudexa poate cauza reactivarea VHB la pacienții purtători ai acestui virus. Rar, în unele cazuri, în special dacă luați alte medicamente care scad sistemul imun, reactivarea VHB poate amenința viața.
- Dacă sunteți programat să efectuați intervenții chirurgicale sau dentare informați medicul dumneavoastră că sunteți sub tratament cu Trudexa.
- Dacă aveți scleroză multiplă, medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să primiți Trudexa.
- Unele vaccinuri nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu Trudexa. Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra orice vaccin.
- Dacă aveți insuficiență cardiacă ușoară și sunteți tratat cu Trudexa, evoluția insuficienței cardiace trebuie monitorizată îndeaproape de către medicul dumneavoastră. Este important să-i comunicați medicului dacă ați suferit sau suferiți de o afecțiune cardiacă gravă. Dacă prezentați simptome noi sau agravante de insuficiență cardiacă (de ex. dificultăți în respirație sau umflarea picioarelor), adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- La unii pacienți, organismul poate să nu mai producă suficiente celulele sanguine care ajută organismul dumneavoastră în lupta contra infecțiilor sau vă ajută în oprirea sângerărilor. Dacă apar febră persistentă, vânătăi sau sângerări foarte ușor sau sunteți foarte palid, anunțați medicul imediat. Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea tratamentului.
- Există rare cazuri de anumite forme de cancer la pacienții tratați cu Trudexa sau cu alți blocanți ai TNF. Persoanele cu poliartrită reumatoidă mai severă care, au avut afecțiunea timp îndelungat, au un risc mai mare decât media în dezvoltarea unei forme de cancer care afectează sistemul limfatic, numită limfom. Dacă luați Trudexa riscul poate crește. În plus, au fost observate cazuri foarte rare de cancere cutanate de tip ne-melanom la pacienții care utilizează Trudexa.
- Au fost raportate cazuri de cancer, altele decât limfom, la pacienții cu un anumit tip de afecțiune pulmonară numită Boală Pulmonară Obstructivă Cronică (BPOC) tratați cu un alt blocant de TNF. Dacă aveți BPOC, sau sunteți un mare fumător, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă tratamentul cu blocanți de TNF este adecvat pentru dumneavoastră.

Utilizarea altor medicamente

Trudexa se poate utiliza împreună cu metotrexat sau cu alte medicamente anti-reumatice modificatoare de boală (sulfasalazină, hidroxiclorochină, leflunomidă și preparate injectabile pe bază de aur) steroizi sau medicamente pentru durere inclusiv medicamentele anti inflamatorii nesteroidiene.

Vă rugăm spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente inclusiv cele obținute fără prescripție medicală.

Nu trebuie să luați Trudexa împreună cu medicamente care conțin substanța activă, anakinra. Dacă aveți întrebări, vă rugăm consultați medicul dumneavoastră.

Utilizarea Trudexa cu alimente și băuturi

Deoarece Trudexa se administrează subcutanat, alimentele și băuturile nu influențează Trudexa.

Sarcina și alăptarea

Efectele Trudexa la femeile gravide nu sunt cunoscute și, de aceea, utilizarea Trudexa la femeile gravide nu este recomandată. Se recomandă să evitați să rămâneți gravidă și trebuie să folosiți măsuri de contracepție corespunzătoare în perioada în care luați Trudexa și pe o perioadă de minim 5 luni după ultimul tratament cu Trudexa.

Nu se cunoaște dacă adalimumab trece sau nu în laptele matern.

Dacă alăptați, se recomandă să întrerupeți alăptarea în timpul tratamentului cu Trudexa și pe o perioadă de minim 5 luni după ultimul tratament cu Trudexa.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Trudexa nu vă afectează abilitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Informații importante privind unele componente ale Trudexa

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, în principal “fără sodiu”.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI TRUDEXA

Luați întotdeauna Trudexa exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, trebuie să întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul.

Trudexa se injectează sub piele (utilizare subcutanată). Doza obișnuită pentru adulți cu poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică și spondilită anchilozantă este de 40 mg adalimumab, administrată din două în două săptămâni, sub forma unei doze unice. Doza obișnuită pentru boala Chron este de 80mg în săptămâna 0 și urmată apoi de 40 mg la două săptămâni începând cu săptămâna 2. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză de 160 mg în săptămâna 0 (sub formă de 4 injecții într-o zi sau 2 injecții pe zi, două zile consecutiv), 80 mg (2 injecții) în săptămâna 2 și apoi 40 mg (1 injecție) la două săptămâni. În funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg săptămânal. Trebuie să continuați injecțiile cu Trudexa cât timp vă recomandă medicul dumneavoastră.

Pentru poliartrita reumatoidă, tratamentul cu metotrexat este continuat în perioada în care utilizați Trudexa. Dacă medicul dumneavoastră stabilește că metotrexatul nu este adecvat, Trudexa poate fi utilizată și singură.

Dacă aveți poliartrită reumatoidă și nu vi se administrează metotrexat concomitent cu Trudexa, medicul dumneavoastră poate decide să vă administreze 40 mg de adalimumab săptămânal.

Instrucțiuni de pregătire și administrare a unei injecții cu Trudexa:

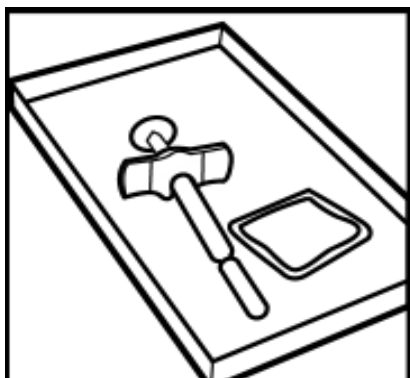
Următoarele instrucțiuni vă explică modul în care trebuie injectată Trudexa. Vă rugăm să citiți cu atenție instrucțiunile și să le urmați pas cu pas. Medicul dumneavoastră sau asistentul/asistenta vă va învăța tehnica auto-administrării. Nu încercați să vă autoadministrați injecția până când nu sunteți sigur că înțelegeți cum trebuie pregătită și realizată injecția. După o pregătire corespunzătoare, injecția poate fi autoadministrată sau administrată de o altă persoană, de exemplu un membru al familiei sau un prieten.

Această injecție nu trebuie amestecată în aceeași seringă sau fiolă cu nici un alt medicament.

1) Pregătirea

- Spălați-vă bine pe mâini.
- Pregătiți următoarele articole pe o suprafață curată.

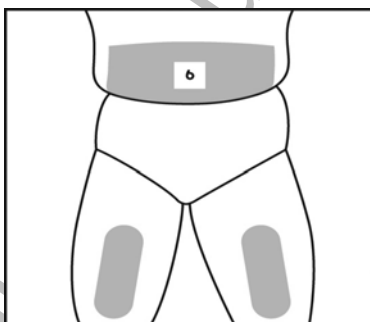
- O seringă pre-umplută Trudexa pentru injecție
- Un tampon cu alcool



- Uitați-vă la data de expirare de pe seringă. Nu utilizați produsul după luna și anul indicate.

2) Alegerea și pregătirea locului pentru injecție

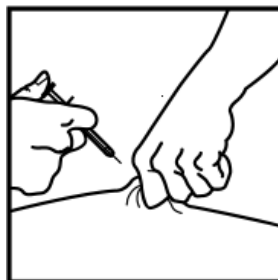
- Alegeți un loc pe coapsă sau pe abdomen.



- Fiecare nouă injecție trebuie efectuată la cel puțin 3 cm distanță de locul ultimei injecții.
 - Nu injectați într-o zonă în care pielea este înroșită, prezintă echimoză, sau este tare. Aceste lucruri pot fi semne de infecție
 - Ștergeți locul pentru injecție cu tamponul cu alcool furnizat în pachet, efectuând mișcare circulară.
 - Nu atingeți din nou zona respectivă înainte de injectare.

3) Injectarea Trudexa

- NU agitați seringă.
- Îndepărtați capacul acului de seringă, având grijă să nu atingeți acul și să nu-l lăsați să atingă nici o suprafață.
- Cu o mână, apucați ușor zona de piele curățată și țineți ferm.



- Cu cealaltă mână, țineți seringă în unghi de 45 de grade față de piele, cu partea cu orificiul în sus.
- Cu o mișcare rapidă și scurtă, împingeți acul complet în piele.
- Eliberați pielea cu ținută cu cealaltă mână.
- Apăsați pe piston pentru a injecta soluția – golirea seringii poate lua între 2 și 5 secunde.
- Atunci când seringă este goală, scoateți acul din piele, având grijă să-l mențineți în același unghi sub care l-ați introdus.
- Cu ajutorul degetului mare sau a unei bucăți de tifon, aplicați presiune pe locul injectării timp de 10 secunde. Se poate produce o ușoară sângerare. Nu masați locul injectării. Folosiți un plasture dacă doriți.

4) Aruncarea materialelor

- Seringă de Trudexa nu trebuie **NICIODATĂ** refolosită. Nu reacoperiți **NICIODATĂ** acul.
- După ce ați injectat Trudexa, aruncați imediat seringă folosită într-un container special, după cum v-a arătat medicul dumneavoastră, asistentul sau farmacistul.
- Nu lăsați acest container la îndemână și vederea copiilor.

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Trudexa

Dacă vă administrați accidental Trudexa mai des decât v-a indicat medicul dumneavoastră, trebuie să anunțați medicul și să-i spuneți acestuia/acesteia că ați utilizat mai mult Trudexa. Purtați mereu la dumneavoastră ambalajul exterior de carton, chiar dacă este gol.

Dacă uitați să utilizați Trudexa

Dacă uitați să vă faceți o injecție, trebuie să vă administrați următoarea doză de Trudexa imediat ce vă aduceți aminte. Apoi administrați-vă următoarea doză în ziua programată inițial, ca și cum nu ați fi uitat să vă administrați o doză.

Dacă aveți alte întrebări suplimentare privind utilizarea acestui medicament, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Trudexa poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Majoritatea reacțiilor adverse sunt ușoare sau moderate. Totuși, unele pot fi grave și pot necesita tratament. Reacțiile adverse pot apărea până la cel puțin 5 luni după ultima administrare.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele manifestări:

- Erupecie gravă, urticarie sau alte semne de reacție alergică.
- Umflarea feței, a mâinilor, a picioarelor.
- Dificultăți la respirație, la înghițire.
- Dificultate în respirație la efort sau în poziție orizontală sau umflarea picioarelor.

- Semne și simptome care sugerează tulburări sanguine cum sunt febră persistentă, vînațăi, sîngerări.

Adresați-vă cât mai repede medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele manifestări:

- Semne de infecție cum sunt febră, stare generală de rău, plăgi, probleme dentare, senzație de arsură la urinare
- Senzație de slăbiciune sau de oboseală
- Tuse
- Zgomote în urechi
- Amorțeală
- Vedere dublă
- Slăbiciune a mâinilor sau a picioarelor

Simptomele descrise mai sus pot fi semne ale reacțiilor adverse enumerate mai jos, care au fost observate la administrarea de Trudexa:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$ pacienți):

- reacții la locul administrării (inclusiv durere, inflamație, roșeață sau mâncărimi la locul injectiei).

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$ pacienți):

- infecții ale căilor respiratorii inferioare (cum sunt bronșită, pneumonie);
- infecții ale căilor respiratorii superioare (inclusiv răceală, rinoree, sinuzită);
- infecții ale tractului urinar, herpes, zona zoster;;
- amețeli, inclusiv vertij, dureri de cap;
- edem ocular;
- tuse, dureri în gât;
- greață, diaree, dureri abdominale, ulcerații ale gurii;
- creșterea enzimelor hepatice;
- rash, prurit, pierderea părului;
- oboseală
- febră

Puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$ pacienți):

- infecții severe (cum sunt septicemia [infecția sîngelui]), infecția articulației, infecții micotice;
- negi tegumentari;
- anemie, număr scăzut de leucocite;
- reacții alergice;
- creșterea valorilor lipidelor plasmatică, tulburări ale apetitului;
- anxietate, depresie, somnolență și insomnie;
- tulburări ale sistemului nervos (cum sunt scleroza multiplă și edemul nervului optic), tulburări ale gustului; tulburări vizuale;
- disconfort vizual
- senzație de bătaii cardiace cu ritm crescut, hipertensiune arterială;
- astm, respirații scurte;
- tulburări abdominale (cum sunt vărsături, indigestie, constipație), sîngerări rectale;
- afecțiuni cutanate (cum sunt psoriazis, eczeme sau infecții); prurit, întârzierea vindecării rănilor;
- slăbiciune musculară;
- tulburări urinare (cum sunt hematurie, creșterea frecvenței micțiunilor);
- accentuarea sîngerărilor menstruale;
- sindrom gripal, dureri ale pieptului, umflarea picioarelor.

Rare ($< 1/1000$)

- glaucom;
- cancer de piele;

- tulburări ale tiroidei;
- proteinurie.

Alte reacții adverse care au fost observate în timpul tratamentului cu Trudexa: tuberculoză și alte infecții oportuniste (infecții care apar atunci când este mai mică rezistența organismului la boală); boli pulmonare.

Dacă vă îngrijorează vreuna dintre reacțiile adverse, dacă manifestați orice efecte neobișnuite sau dacă observați o reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să informați medicul dumneavoastră sau farmacistul.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ TRUDEXA

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

A nu se utiliza flaconul de Trudexa după data de expirare înscrisă pe etichetă/blister/cutie după EXP:. Data expirării se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C–8°C). A se păstra flaconul în ambalajul original. A nu se congela.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Trudexa 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută este disponibil sub forma unei soluții sterile de 40 mg adalimumab dizolvată în 0,8 ml soluție.

Ce conține Trudexa

Substanța activă este adalimumab.

Celelalte componente sunt manitol, acid citric monohidrat, citrat de sodiu, dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, hidrogenofosfat de disodiu dihidrat, clorură de sodiu, polisorbitat 80, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Trudexa seringă preumplută și conținutul ambalajului

Seringa pre-umplută de Trudexa este o seringă din sticlă care conține o soluție de adalimumab. Fiecare ambalaj conține 1,2,4 sau 6 seringi pre-umplute pentru utilizarea de către pacient și 1,2,4 sau respectiv 6 tampoane cu alcool. Este posibil să nu fie comercializate toate dimensiunile de ambalaj.

Trudexa este de asemenea disponibilă sub formă de flacon sau de pen pre-umplut.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Marea Britanie

Producătorul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Česká republika

Abbott Laboratories s. r. o.
Hadovka Office Park
Evropská 2590/33d
CZ-160 00 Praha 6
Tel: + 420 267 292 111

Magyarország

Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.
Teve u. 1/a-c.
H-1139 Budapest
Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
79, Simpson Street,
Marsa HMR 14,
Malta.
Tel: + 356 22983201

Danmark

Abbott Laboratories A/S
Smakkedalen 6
DK-2820 Gentofte
Tlf: + 45 39 77-00-00

Nederland

Abbott BV
Siriusdreef 51
NL-2132 WT Hoofddorp
Tel: + 31 (0) 23 5544400

Deutschland

Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck-Ring 2
D-65205 Wiesbaden
Tel: + 49 (0) 6122 58-0

Norge

Abbott Norge AS
PO Box 1, N-1330 Fornebu
Martin Linges vei 25, N-1367 Snarøya
Tlf: + 47 81 55 99 20

Eesti

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Riia
Läti
Tel: + 371 7605580

Österreich

Abbott Ges.m.b.H.
Perfektastrasse 84A
A-1230 Wien
Tel: + 43 1 891-22

Ελλάδα

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ) Α.Β.Ε.Ε.
Λεωφόρος Βουλιαγμένης 512
GR 174 56 Άλιμος, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 0 9985-222

Polska

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 41
PL-02-672 Warszawa
Tel.: + 48 22 606-10-50

España

Abbott Laboratories, S.A.
Avenida de Burgos, 91
E-28050 Madrid
Tel: + 34 9 1 337-5200

Portugal

Abbott Laboratórios, Lda.
Estrada de Alfragide, nº 67
Alfrapark, Edifício D,
P-2610-008 Amadora
Tel: + 351 (0) 21 472 7100

France

Abbott France

România

Abbott Laboratories S.A.

10, rue d'Arcueil
BP 90233
F-94528 Rungis Cedex
Tél: + 33 (0) 1 45 60 25 00

Ireland

Abbott Laboratories, Ireland, Ltd
4051 Kingswood Drive
Citywest Business Campus
IRL – Dublin 24,
Tel: + 353 (0) 1 469-1500

Ísland

Vistor hf.
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Tel: + 354 535 7000

Italia

Abbott SpA
I-04010 Campoverde di Aprilia
(Latina)
Tel: + 39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Θεοτόκη 4B
1055 Λευκωσία
Τηλ.: + 357 22 34 74 40

Latvija

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Tel: + 371 7605580

Lietuva

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Latvia
Tel: + 371 7605580

Bucharest Business Park
Șos. București-Ploiești 1A
Corp B, etaj 3, sector 1
013681 București
Tel: +40 21 529 30 00

Slovenija

Abbott Laboratories d.o.o.
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 (1) 43 22 322

Slovenská republika

Abbott Laboratories Slovakia s.r.o.
Trnavská cesta 70
SK-821 02 Bratislava 2
Tel: + 421 (0) 2 4445 4176

Suomi/Finland

Abbott OY
Pihatörmä 1A/Gårdsbrinken 1B
FIN-02240 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4120

Sverige

Abbott Scandinavia AB
Box 509/Gårdsvägen 8
S-169 29 Solna/S-169 70 Solna
Tel: + 46 (0) 8 5465 67 00

United Kingdom

Abbott Laboratories Ltd
Abbott House
Unit 2, Vanwall Road
Vanwall Business Park
Maidenhead
Berkshire SL6 4XE - UK
Tel: + 44 (0) 1628 773355

Acest prospect a fost aprobat în {LL/AAAA}

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Trudexa 40 mg soluție injectabilă în seringă pre-umplută cu apărătoare pentru ac
Adalimumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Medicul dumneavoastră vă va da de asemenea un Card de Alertare al Pacientului care conține informații importante privind siguranța de care aveți nevoie să fiți atenționați înainte de a utiliza Trudexa și în timpul tratamentului cu Trudexa.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Trudexa și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați Trudexa
3. Cum să utilizați Trudexa
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Trudexa
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE TRUDEXA ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Trudexa este destinată tratamentului poliartritei reumatoide, artritei psoriazice și spondilitei anchilozante. Este un medicament care diminuează procesul de inflamație articulară caracteristic acestor boli. Substanța activă, adalimumab, este un anticorp monoclonal uman produs pe celule de cultură. Anticorpii monoclonali sunt proteine care recunosc și se leagă de alte proteine specifice. Adalimumab se leagă de o proteină specifică (factorul de necroză tumorală sau TNF α), prezentă în concentrație mare în cazul bolilor inflamatorii cum sunt poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică și spondilita anchilozantă.

Poliartrita reumatoidă

Poliartrita reumatoidă este o boală inflamatorie a articulațiilor. Dacă suferiți de poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, este posibil să vi se administreze întâi alte medicamente care modifică evoluția bolii, cum este metotrexatul. Dacă nu răspundeți suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Trudexa în vederea tratării poliartritei dumneavoastră reumatoide.

Trudexa poate fi de asemenea folosită pentru a trata poliartrita reumatoidă activă severă și progresivă fără să se fi administrat anterior tratament cu metotrexat.

S-a arătat că tratamentul cu Trudexa încetinește leziunile cartilajului și ale osului de la nivelul articulațiilor afectate de boală și îmbunătățește activitatea fizică.

De obicei, Trudexa se administrează împreună cu metotrexat. Dacă medicul dumneavoastră stabilește că metotrexatul nu este adecvat, Trudexa poate fi administrată singură.

Artrita psoriazică

Artrita psoriazică este o inflamație a articulațiilor asociată psoriazisului.

Spondilita anchilozantă

Spondilita anchilozantă este o afecțiune inflamatorie a coloanei vertebrale. Dacă aveți spondilită anchilozantă vi se vor administra inițial alte medicamente. Dacă nu răspundeți bine la aceste medicamente, vi se va administra Trudexa pentru a reduce semnele și simptomele acestei boli.

Boala Chron

Boala Chron este o afecțiune inflamatorie a tractului digestiv. Dacă aveți boala Chron, vi se vor administra inițial alte medicamente. Dacă nu răspundeți bine la aceste medicamente, vi se va administra Trudexa pentru a reduce semnele și simptomele acestei boli.

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI TRUDEXA

Nu utilizați Trudexa:

- Dacă sunteți alergic (hipersensibil) la adalimumab sau la oricare dintre componentele produsului Trudexa.
- Dacă aveți o infecție severă, inclusiv tuberculoză activă (vezi “Aveți grijă deosebită când utilizați Trudexa”). Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome ale unei infecții, de exemplu febră, plăgi, senzația de oboseală, probleme dentare.
- Dacă aveți insuficiență cardiacă moderată sau severă. Este important să-i comunicați medicului dacă ați suferit sau suferiți de o afecțiune cardiacă gravă (vezi “Aveți grijă deosebită când utilizați Trudexa”).

Aveți grijă deosebită când utilizați Trudexa:

- Dacă prezentați reacții alergice precum presiune toracică, respirație șuierătoare, amețeli, edeme sau erupții cutanate întrerupeți injecțiile cu Trudexa și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- Capacul acului conține cauciuc natural (latex). Acesta poate cauza reacții alergice severe pacienților sensibili la latex. Pacienții care au o sensibilitate cunoscută la latex trebuie sfătuiți să evite atingerea învelișului interior.
- Dacă aveți o infecție, inclusiv o infecție de lungă durată sau una localizată (de exemplu, o ulceratie a membrului inferior) spuneți medicului dumneavoastră înainte de a începe să luați Trudexa. Dacă nu sunteți sigur, vă rugăm să-l contactați pe medicul dumneavoastră.
- Puteți face mai ușor infecții în timpul tratamentului cu Trudexa, inclusiv infecții severe, tuberculoză, infecții oportuniste și sepsis care, în rare cazuri, vă pot pune viața în pericol. Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome precum febră, plăgi, senzație de oboseală, probleme dentare.
- Deoarece s-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienții tratați cu Trudexa, medicul dumneavoastră vă va examina, în ceea ce privește semnele și simptomele de tuberculoză înainte de inițierea tratamentului cu Trudexa. Această examinare va include un istoric medical amănunțit, o radiografie toracică și un test la tuberculină. Efectuarea acestor teste trebuie înregistrată pe Cardul dumneavoastră de alertare. Este foarte important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată tuberculoză sau dacă ați fost în contact direct cu cineva care a avut tuberculoză. Dacă pe parcursul tratamentului sau după încheierea acestuia, apar simptome de tuberculoză (tuse persistentă, pierdere în greutate, apatie, febră ușoară), sau orice alte infecții, comunicați acest lucru imediat medicului dumneavoastră.

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți antecedente de infecții recidivante sau alte afecțiuni care cresc riscul de infecții.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți purtător al virului hepatitei B (VHB), dacă aveți hepatită B activă sau credeți că aveți un risc crescut să dobândiți VHB. Trudexa poate cauza reactivarea VHB la pacienții purtători ai acestui virus. Rar, în unele cazuri, în special dacă luați alte medicamente care scad sistemul imun, reactivarea VHB poate amenința viața.
- Dacă sunteți programat să efectuați intervenții chirurgicale sau dentare informați medicul dumneavoastră că sunteți sub tratament cu Trudexa.
- Dacă aveți scleroză multiplă, medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să primiți Trudexa.
- Unele vaccinuri nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu Trudexa. Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra orice vaccin.
- Dacă aveți insuficiență cardiacă ușoară și sunteți tratat cu Trudexa, evoluția insuficienței cardiace trebuie monitorizată îndeaproape de către medicul dumneavoastră. Este important să-i comunicați medicului dacă ați suferit sau suferiți de o afecțiune cardiacă gravă. Dacă prezentați simptome noi sau agravante de insuficiență cardiacă (de ex. dificultăți în respirație sau umflarea picioarelor), adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- La unii pacienți, organismul poate să nu mai producă suficiente celulele sanguine care ajută organismul dumneavoastră în lupta contra infecțiilor sau vă ajută în oprirea sângerărilor. Dacă apar febră persistentă, vânătăi sau sângerări foarte ușor sau sunteți foarte palid, anunțați medicul imediat. Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea tratamentului.
- Există rare cazuri de anumite forme de cancer la pacienții tratați cu Trudexa sau cu alți blocanți ai TNF. Persoanele cu poliartrită reumatoidă mai severă care, au avut afecțiunea timp îndelungat, au un risc mai mare decât media în dezvoltarea unei forme de cancer care afectează sistemul limfatic, numită limfom. Dacă luați Trudexa riscul poate crește. În plus, au fost observate cazuri foarte rare de cancere cutanate de tip ne-melanom la pacienții care utilizează Trudexa.
- Au fost raportate cazuri de cancer, altele decât limfom, la pacienții cu un anumit tip de afecțiune pulmonară numită Boală Pulmonară Obstructivă Cronică (BPOC) tratați cu un alt blocant de TNF. Dacă aveți BPOC, sau sunteți un mare fumător, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă tratamentul cu blocanți de TNF este adecvat pentru dumneavoastră.

Utilizarea altor medicamente

Trudexa se poate utiliza împreună cu metotrexat sau cu alte medicamente anti-reumatice modificatoare de boală (sulfasalazină, hidroxiclorochină, leflunomidă și preparate injectabile pe bază de aur) steroizi sau medicamente pentru durere inclusiv medicamentele anti inflamatorii nesteroidiene.

Vă rugăm spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente inclusiv cele obținute fără prescripție medicală.

Nu trebuie să luați Trudexa împreună cu medicamente care conțin substanța activă, anakinra. Dacă aveți întrebări, vă rugăm consultați medicul dumneavoastră.

Utilizarea Trudexa cu alimente și băuturi

Deoarece Trudexa se administrează subcutanat, alimentele și băuturile nu influențează Trudexa.

Sarcina și alăptarea

Efectele Trudexa la femeile gravide nu sunt cunoscute și, de aceea, utilizarea Trudexa la femeile gravide nu este recomandată. Se recomandă să evitați să rămâneți gravidă și trebuie să folosiți măsuri de contracepție corespunzătoare în perioada în care luați Trudexa și pe o perioadă de minim 5 luni după ultimul tratament cu Trudexa.

Nu se cunoaște dacă adalimumab trece sau nu în laptele matern.

Dacă alăptați, se recomandă să întrerupeți alăptarea în timpul tratamentului cu Trudexa și pe o perioadă de minim 5 luni după ultimul tratament cu Trudexa.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Trudexa nu vă afectează abilitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Informații importante privind unele componente ale Trudexa

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, în principal “fără sodiu”.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI TRUDEXA

Luați întotdeauna Trudexa exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, trebuie să întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul.

Trudexa se injectează sub piele (utilizare subcutanată). Doza obișnuită pentru adulți cu poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică și spondilită anchilozantă este de 40 mg adalimumab, administrată din două în două săptămâni, sub forma unei doze unice. Doza obișnuită pentru boala Chron este de 80 mg în săptămâna 0 și urmată apoi de 40 mg la două săptămâni începând cu săptămâna 2. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză de 160 mg în săptămâna 0 (sub formă de 4 injecții într-o zi sau 2 injecții pe zi, două zile consecutiv), 80 mg (2 injecții) în săptămâna 2 și apoi 40 mg (1 injecție) la două săptămâni. În funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg săptămânal. Trebuie să continuați injecțiile cu Trudexa cât timp vă recomandă medicul dumneavoastră.

Pentru poliartrita reumatoidă, tratamentul cu metotrexat este continuat în perioada în care utilizați Trudexa. Dacă medicul dumneavoastră stabilește că metotrexatul nu este adecvat, Trudexa poate fi utilizată și singură.

Dacă aveți poliartrită reumatoidă și nu vi se administrează metotrexat concomitent cu Trudexa, medicul dumneavoastră poate decide să vă administreze 40 mg de adalimumab săptămânal.

Instrucțiuni de pregătire și administrare a unei injecții cu Trudexa:

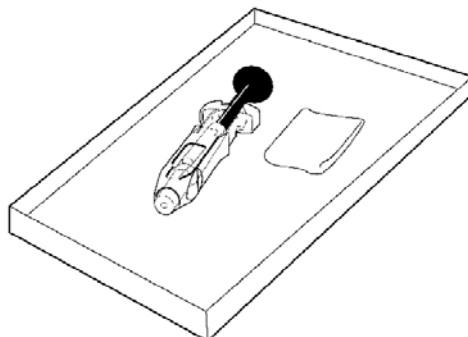
Următoarele instrucțiuni vă explică modul în care trebuie injectată Trudexa. Vă rugăm să citiți cu atenție instrucțiunile și să le urmați pas cu pas. Medicul dumneavoastră sau asistentul/asistenta vă va învăța tehnica auto-administrării. Nu încercați să vă autoadministrați injecția până când nu sunteți sigur că înțelegeți cum trebuie pregătită și realizată injecția. După o pregătire corespunzătoare, injecția poate fi autoadministrată sau administrată de o altă persoană, de exemplu un membru al familiei sau un prieten.

Această injecție nu trebuie amestecată în aceeași seringă sau fiolă cu nici un alt medicament.

1) Pregătirea

- Spălați-vă bine pe mâini.
- Pregătiți următoarele articole pe o suprafață curată.

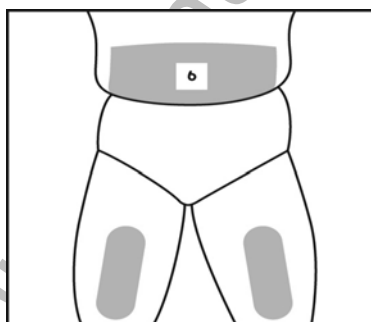
- O seringă pre-umplută Trudexa pentru injecție
- Un tampon cu alcool



- Uitați-vă la data de expirare de pe seringă. Nu utilizați produsul după luna și anul indicate.

2) Alegerea și pregătirea locului pentru injecție

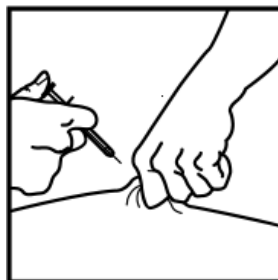
- Alegeți un loc pe coapsă sau pe abdomen.



- Fiecare nouă injecție trebuie efectuată la cel puțin 3 cm distanță de locul ultimei injecții.
 - Nu injectați într-o zonă în care pielea este înroșită, prezintă echimoză, sau este tare. Aceste lucruri pot fi semne de infecție
 - Ștergeți locul pentru injecție cu tamponul cu alcool furnizat în pachet, efectuând mișcare circulară.
 - Nu atingeți din nou zona respectivă înainte de injectare.

3) Injectarea Trudexa

- NU agitați seringă.
- Îndepărtați capacul acului de seringă, având grijă să nu atingeți acul și să nu-l lăsați să atingă nici o suprafață.
- Cu o mână, apucați ușor zona de piele curățată și țineți ferm.



- Cu cealaltă mână, țineți seringă în unghi de 45 de grade față de piele, cu partea cu orificiul în sus.
- Cu o mișcare rapidă și scurtă, împingeți acul complet în piele.
- Eliberați pielea cu ținută cu cealaltă mână.
- Apăsați pe piston pentru a injecta soluția – golirea seringii poate lua între 2 și 5 secunde.
- Atunci când seringă este goală, scoateți acul din piele, având grijă să-l mențineți în același unghi sub care l-ați introdus.
- Cu ajutorul degetului mare sau a unei bucăți de tifon, aplicați presiune pe locul injectiei timp de 10 secunde. Se poate produce o ușoară sângerare. Nu masați locul injectiei. Folosiți un plasture dacă doriți.

4) Aruncarea materialelor

- Seringă de Trudexa nu trebuie **NICIODATĂ** refolosită. Nu reacoperiți **NICIODATĂ** acul.
- După ce ați injectat Trudexa, aruncați imediat seringă folosită într-un container special, după cum v-a arătat medicul dumneavoastră, asistentul sau farmacistul.
- Nu lăsați acest container la îndemână și vederea copiilor.

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Trudexa

Dacă vă administrați accidental Trudexa mai des decât v-a indicat medicul dumneavoastră, trebuie să anunțați medicul și să-i spuneți acestuia/acesteia că ați utilizat mai mult Trudexa. Purtați mereu la dumneavoastră ambalajul exterior de carton, chiar dacă este gol.

Dacă uitați să utilizați Trudexa

Dacă uitați să vă faceți o injecție, trebuie să vă administrați următoarea doză de Trudexa imediat ce vă aduceți aminte. Apoi administrați-vă următoarea doză în ziua programată inițial, ca și cum nu ați fi uitat să vă administrați o doză.

Dacă aveți alte întrebări suplimentare privind utilizarea acestui medicament, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Trudexa poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Majoritatea reacțiilor adverse sunt ușoare sau moderate. Totuși, unele pot fi grave și pot necesita tratament. Reacțiile adverse pot apărea până la cel puțin 5 luni după ultima administrare.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele manifestări:

- Erupecie gravă, urticarie sau alte semne de reacție alergică.
- Umflarea feței, a mâinilor, a picioarelor.
- Dificultăți la respirație, la înghițire.
- Dificultate în respirație la efort sau în poziție orizontală sau umflarea picioarelor.

- Semne și simptome care sugerează tulburări sanguine cum sunt febră persistentă, vînațăi, sîngerări.

Adresați-vă cât mai repede medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele manifestări:

- Semne de infecție cum sunt febră, stare generală de rău, plăgi, probleme dentare, senzație de arsură la urinare
- Senzație de slăbiciune sau de oboseală
- Tuse
- Zgomote în urechi
- Amorțeală
- Vedere dublă
- Slăbiciune a mâinilor sau a picioarelor

Simptomele descrise mai sus pot fi semne ale reacțiilor adverse enumerate mai jos, care au fost observate la administrarea de Trudexa:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$ pacienți):

- reacții la locul administrării (inclusiv durere, inflamație, roșeață sau mâncărimi la locul injectiei).

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$ pacienți):

- infecții ale căilor respiratorii inferioare (cum sunt bronșită, pneumonie);
- infecții ale căilor respiratorii superioare (inclusiv răceală, rinoree, sinuzită);
- infecții ale tractului urinar, herpes, zona zoster;;
- amețeli, inclusiv vertij, dureri de cap;
- edem ocular;
- tuse, dureri în gât;
- greață, diaree, dureri abdominale, ulcerații ale gurii;
- creșterea enzimelor hepatice;
- rash, prurit, pierderea părului;
- oboseală
- febră

Puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$ pacienți):

- infecții severe (cum sunt septicemia [infecția sîngelui]), infecția articulației, infecții micotice;
- negi tegumentari;
- anemie, număr scăzut de leucocite;
- reacții alergice;
- creșterea valorilor lipidelor plasmatică, tulburări ale apetitului;
- anxietate, depresie, somnolență și insomnie;
- tulburări ale sistemului nervos (cum sunt scleroza multiplă și edemul nervului optic), tulburări ale gustului; tulburări vizuale;
- disconfort vizual
- senzație de bătaii cardiace cu ritm crescut, hipertensiune arterială;
- astm, respirații scurte;
- tulburări abdominale (cum sunt vărsături, indigestie, constipație), sîngerări rectale;
- afecțiuni cutanate (cum sunt psoriazis, eczeme sau infecții); prurit, întârzierea vindecării rănilor;
- slăbiciune musculară;
- tulburări urinare (cum sunt hematurie, creșterea frecvenței micțiunilor);
- accentuarea sîngerărilor menstruale;
- sindrom gripal, dureri ale pieptului, umflarea picioarelor.

Rare ($< 1/1000$)

- glaucom;
- cancer de piele;

- tulburări ale tiroidei;
- proteinurie.

Alte reacții adverse care au fost observate în timpul tratamentului cu Trudexa: tuberculoză și alte infecții oportuniste (infecții care apar atunci când este mai mică rezistența organismului la boală); boli pulmonare.

Dacă vă îngrijorează vreuna dintre reacțiile adverse, dacă manifestați orice efecte neobișnuite sau dacă observați o reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să informați medicul dumneavoastră sau farmacistul.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ TRUDEXA

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

A nu se utiliza flaconul de Trudexa după data de expirare înscrisă pe etichetă/blister/cutie după EXP:. Data expirării se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C–8°C). A se păstra flaconul în ambalajul original. A nu se congela.

6. INFORMAȚII SUPPLEMENTARE

Trudexa 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută cu apărătoare pentru ac este disponibil sub forma unei soluții sterile de 40 mg adalimumab dizolvată în 0,8 ml soluție.

Ce conține Trudexa

Substanța activă este adalimumab.

Celelalte componente sunt manitol, acid citric monohidrat, citrat de sodiu, dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, hidrogenofosfat de disodiu dihidrat, clorură de sodiu, polisorbit 80, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Trudexa seringă pre-umplută și conținutul ambalajului

Seringa pre-umplută de Trudexa este o seringă din sticlă cu apărătoare pentru ac care conține o soluție de adalimumab. Fiecare ambalaj conține 1 seringă pre-umplută cu apărătoare pentru ac pentru administrare în spital sau pentru administrarea de către un personal de îngrijire și 1 tampon cu alcool.

Este posibil să nu fie comercializate toate dimensiunile de ambalaj. Trudexa este de asemenea disponibilă sub formă de flacon sau de pen pre-umplut.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Marea Britanie

Producătorul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Česká republika

Abbott Laboratories s. r. o.
Hadovka Office Park
Evropská 2590/33d
CZ-160 00 Praha 6
Tel: + 420 267 292 111

Magyarország

Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.
Teve u. 1/a-c.
H-1139 Budapest
Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
79, Simpson Street,
Marsa HMR 14,
Malta.
Tel: + 356 22983201

Danmark

Abbott Laboratories A/S
Smakkedalen 6
DK-2820 Gentofte
Tlf: + 45 39 77-00-00

Nederland

Abbott BV
Siriusdreef 51
NL-2132 WT Hoofddorp
Tel: + 31 (0) 23 5544400

Deutschland

Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck-Ring 2
D-65205 Wiesbaden
Tel: + 49 (0) 6122 58-0

Norge

Abbott Norge AS
PO Box 1, N-1330 Fornebu
Martin Linges vei 25, N-1367 Snarøya
Tlf: + 47 81 55 99 20

Eesti

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Riia
Lāti
Tel: + 371 7605580

Österreich

Abbott Ges.m.b.H.
Perfektastrasse 84A
A-1230 Wien
Tel: + 43 1 891-22

Ελλάδα

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ) Α.Β.Ε.Ε.
Λεωφόρος Βουλιαγμένης 512
GR 174 56 Άλιμος, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 0 9985-222

Polska

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 41
PL-02-672 Warszawa
Tel.: + 48 22 606-10-50

España

Abbott Laboratories, S.A.
Avenida de Burgos, 91
E-28050 Madrid
Tel: + 34 9 1 337-5200

Portugal

Abbott Laboratórios, Lda.
Estrada de Alfragide, nº 67
Alfrapark, Edifício D,
P-2610-008 Amadora
Tel: + 351 (0) 21 472 7100

France

România

Abbott France
10, rue d'Arcueil
BP 90233
F-94528 Rungis Cedex
Tél: + 33 (0) 1 45 60 25 00

Ireland

Abbott Laboratories, Ireland, Ltd
4051 Kingswood Drive
Citywest Business Campus
IRL – Dublin 24,
Tel: + 353 (0) 1 469-1500

Ísland

Vistor hf.
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Tel: + 354 535 7000

Italia

Abbott SpA
I-04010 Campoverde di Aprilia
(Latina)
Tel: + 39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Θεοτόκη 4B
1055 Λευκωσία
Τηλ.: + 357 22 34 74 40

Latvija

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Tel: + 371 7605580

Lietuva

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Latvia
Tel: + 371 7605580

Abbott Laboratories S.A.
Bucharest Business Park
Șos. București-Ploiești 1A
Corp B, etaj 3, sector 1
013681 București
Tel: +40 21 529 30 00

Slovenija

Abbott Laboratories d.o.o.
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 (1) 43 22 322

Slovenská republika

Abbott Laboratories Slovakia s.r.o.
Trnavská cesta 70
SK-821 02 Bratislava 2
Tel: + 421 (0) 2 4445 4176

Suomi/Finland

Abbott OY
Pihatörmä 1A/Gårdsbrinken 1B
FIN-02240 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4120

Sverige

Abbott Scandinavia AB
Box 509/Gårdsvägen 8
S-169 29 Solna/S-169 70 Solna
Tel: + 46 (0) 8 5465 67 00

United Kingdom

Abbott Laboratories Ltd
Abbott House
Unit 2, Vanwall Road
Vanwall Business Park
Maidenhead
Berkshire SL6 4XE - UK
Tel: + 44 (0) 1628 773355

Acest prospect a fost aprobat în {LL/AAAA}

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Trudexa Pen pre-umplut 40 mg soluție injectabilă în pen pre-umplut
Adalimumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Medicul dumneavoastră vă va da de asemenea un Card de Alertare al Pacientului care conține informații importante privind siguranța de care aveți nevoie să fiți atenționați înainte de a utiliza Trudexa și în timpul tratamentului cu Trudexa.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Trudexa și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați Trudexa
3. Cum să utilizați Trudexa
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Trudexa
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE TRUDEXA ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Trudexa este destinată tratamentului poliartritei reumatoide, artritei psoriazice și spondilitei anchilozante. Este un medicament care diminuează procesul de inflamație articulară caracteristic acestor boli. Substanța activă, adalimumab, este un anticorp monoclonal uman produs pe celule de cultură. Anticorpii monoclonali sunt proteine care recunosc și se leagă de alte proteine specifice. Adalimumab se leagă de o proteină specifică (factorul de necroză tumorală sau TNF α), prezentă în concentrație mare în cazul bolilor inflamatorii cum sunt poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică și spondilita anchilozantă.

Poliartrita reumatoidă

Poliartrita reumatoidă este o boală inflamatorie a articulațiilor. Dacă suferiți de poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, este posibil să vi se administreze întâi alte medicamente care modifică evoluția bolii, cum este metotrexatul. Dacă nu răspundeți suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Trudexa în vederea tratării poliartritei dumneavoastră reumatoide.

Trudexa poate fi de asemenea folosită pentru a trata poliartrita reumatoidă activă severă și progresivă fără să se fi administrat anterior tratament cu metotrexat.

S-a arătat că tratamentul cu Trudexa încetinește leziunile cartilajului și ale osului de la nivelul articulațiilor afectate de boală și îmbunătățește activitatea fizică.

De obicei, Trudexa se administrează împreună cu metotrexat. Dacă medicul dumneavoastră stabilește că metotrexatul nu este adecvat, Trudexa poate fi administrată singură.

Artrita psoriazică

Artrita psoriazică este o inflamație a articulațiilor asociată psoriazisului.

Spondilita anchilozantă

Spondilita anchilozantă este o afecțiune inflamatorie a coloanei vertebrale. Dacă aveți spondilită anchilozantă vi se vor administra inițial alte medicamente. Dacă nu răspundeți bine la aceste medicamente, vi se va administra Trudexa pentru a reduce semnele și simptomele acestei boli.

Boala Chron

Boala Chron este o afecțiune inflamatorie a tractului digestiv. Dacă aveți boala Chron, vi se vor administra inițial alte medicamente. Dacă nu răspundeți bine la aceste medicamente, vi se va administra Trudexa pentru a reduce semnele și simptomele acestei boli.

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI TRUDEXA

Nu utilizați Trudexa:

- Dacă sunteți alergic (hipersensibil) la adalimumab sau la oricare dintre componentele produsului Trudexa.
- Dacă aveți o infecție severă, inclusiv tuberculoză activă (vezi “Aveți grijă deosebită când utilizați Trudexa”). Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome ale unei infecții, de exemplu febră, plăgi, senzația de oboseală, probleme dentare.
- Dacă aveți insuficiență cardiacă moderată sau severă. Este important să-i comunicați medicului dacă ați suferit sau suferiți de o afecțiune cardiacă gravă (vezi “Aveți grijă deosebită când utilizați Trudexa”).

Aveți grijă deosebită când utilizați Trudexa:

- Dacă prezentați reacții alergice precum presiune toracică, respirație șuierătoare, amețeli, edeme sau erupții cutanate întrerupeți injecțiile cu Trudexa și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- Capacul acului conține cauciuc natural (latex). Acesta poate cauza reacții alergice severe pacienților sensibili la latex. Pacienții care au o sensibilitate cunoscută la latex trebuie sfătuiți să evite atingerea învelișului interior.
- Dacă aveți o infecție, inclusiv o infecție de lungă durată sau una localizată (de exemplu, o ulceratie a membrului inferior) spuneți medicului dumneavoastră înainte de a începe să luați Trudexa. Dacă nu sunteți sigur, vă rugăm să-l contactați pe medicul dumneavoastră.
- Puteți face mai ușor infecții în timpul tratamentului cu Trudexa, inclusiv infecții severe, tuberculoză, infecții oportuniste și sepsis care, în rare cazuri, vă pot pune viața în pericol. Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome precum febră, plăgi, senzație de oboseală, probleme dentare.
- Deoarece s-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienții tratați cu Trudexa, medicul dumneavoastră vă va examina, în ceea ce privește semnele și simptomele de tuberculoză înainte de inițierea tratamentului cu Trudexa. Această examinare va include un istoric medical amănunțit, o radiografie toracică și un test la tuberculină. Efectuarea acestor teste trebuie înregistrată pe Cardul dumneavoastră de alertare. Este foarte important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată tuberculoză sau dacă ați fost în contact direct cu cineva care a avut tuberculoză. Dacă pe parcursul tratamentului sau după încheierea acestuia, apar simptome de tuberculoză (tuse persistentă, pierdere în greutate, apatie, febră ușoară), sau orice alte infecții, comunicați acest lucru imediat medicului dumneavoastră.

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți antecedente de infecții recidivante sau alte afecțiuni care cresc riscul de infecții.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți purtător al virului hepatitei B (VHB), dacă aveți hepatită B activă sau credeți că aveți un risc crescut să dobândiți VHB. Trudexa poate cauza reactivarea VHB la pacienții purtători ai acestui virus. Rar, în unele cazuri, în special dacă luați alte medicamente care scad sistemul imun, reactivarea VHB poate amenința viața.
- Dacă sunteți programat să efectuați intervenții chirurgicale sau dentare informați medicul dumneavoastră că sunteți sub tratament cu Trudexa.
- Dacă aveți scleroză multiplă, medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să primiți Trudexa.
- Unele vaccinuri nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu Trudexa. Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra orice vaccin.
- Dacă aveți insuficiență cardiacă ușoară și sunteți tratat cu Trudexa, evoluția insuficienței cardiace trebuie monitorizată îndeaproape de către medicul dumneavoastră. Este important să-i comunicați medicului dacă ați suferit sau suferiți de o afecțiune cardiacă gravă. Dacă prezentați simptome noi sau agravante de insuficiență cardiacă (de ex. dificultăți în respirație sau umflarea picioarelor), adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- La unii pacienți, organismul poate să nu mai producă suficiente celulele sanguine care ajută organismul dumneavoastră în lupta contra infecțiilor sau vă ajută în oprirea sângerărilor. Dacă apar febră persistentă, vânătăi sau sângerări foarte ușor sau sunteți foarte palid, anunțați medicul imediat. Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea tratamentului.
- Există rare cazuri de anumite forme de cancer la pacienții tratați cu Trudexa sau cu alți blocanți ai TNF. Persoanele cu poliartrită reumatoidă mai severă care, au avut afecțiunea timp îndelungat, au un risc mai mare decât media în dezvoltarea unei forme de cancer care afectează sistemul limfatic, numită limfom. Dacă luați Trudexa riscul poate crește. În plus, au fost observate cazuri foarte rare de cancere cutanate de tip ne-melanom la pacienții care utilizează Trudexa.
- Au fost raportate cazuri de cancer, altele decât limfom, la pacienții cu un anumit tip de afecțiune pulmonară numită Boală Pulmonară Obstructivă Cronică (BPOC) tratați cu un alt blocant de TNF. Dacă aveți BPOC, sau sunteți un mare fumător, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă tratamentul cu blocanți de TNF este adecvat pentru dumneavoastră.

Utilizarea altor medicamente

Trudexa se poate utiliza împreună cu metotrexat sau cu alte medicamente anti-reumatice modificatoare de boală (sulfasalazină, hidroxiclorochină, leflunomidă și preparate injectabile pe bază de aur) steroizi sau medicamente pentru durere inclusiv medicamentele anti inflamatorii nesteroidiene.

Vă rugăm spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente inclusiv cele obținute fără prescripție medicală.

Nu trebuie să luați Trudexa împreună cu medicamente care conțin substanța activă, anakinra. Dacă aveți întrebări, vă rugăm consultați medicul dumneavoastră.

Utilizarea Trudexa cu alimente și băuturi

Deoarece Trudexa se administrează subcutanat, alimentele și băuturile nu influențează Trudexa.

Sarcina și alăptarea

Efectele Trudexa la femeile gravide nu sunt cunoscute și, de aceea, utilizarea Trudexa la femeile gravide nu este recomandată. Se recomandă să evitați să rămâneți gravidă și trebuie să folosiți măsuri de contracepție corespunzătoare în perioada în care luați Trudexa și pe o perioadă de minim 5 luni după ultimul tratament cu Trudexa.

Nu se cunoaște dacă adalimumab trece sau nu în laptele matern.

Dacă alăptați, se recomandă să întrerupeți alăptarea în timpul tratamentului cu Trudexa și pe o perioadă de minim 5 luni după ultimul tratament cu Trudexa.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Trudexa nu vă afectează abilitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Informații importante privind unele componente ale Trudexa

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, în principal “fără sodiu”.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI TRUDEXA PEN PRE-UMPLUT

Luați întotdeauna Trudexa exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, trebuie să întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul.

Trudexa se injectează sub piele (utilizare subcutanată). Doza obișnuită pentru adulți cu poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică și spondilită anchilozantă este de 40 mg adalimumab, administrată din două în două săptămâni, sub forma unei doze unice. Doza obișnuită pentru boala Chron este de 80 mg în săptămâna 0 și urmată apoi de 40 mg la două săptămâni începând cu săptămâna 2. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză de 160 mg în săptămâna 0 (sub formă de 4 injecții într-o zi sau 2 injecții pe zi, două zile consecutiv), 80 mg (2 injecții) în săptămâna 2 și apoi 40 mg (1 injecție) la două săptămâni. În funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg săptămânal. Trebuie să continuați injecțiile cu Trudexa cât timp vă recomandă medicul dumneavoastră.

Pentru poliartrita reumatoidă, tratamentul cu metotrexat este continuat în perioada în care utilizați Trudexa. Dacă medicul dumneavoastră stabilește că metotrexatul nu este adecvat, Trudexa poate fi utilizată și singură.

Dacă aveți poliartrită reumatoidă și nu vi se administrează metotrexat concomitent cu Trudexa, medicul dumneavoastră poate decide să vă administreze 40 mg de adalimumab săptămânal.

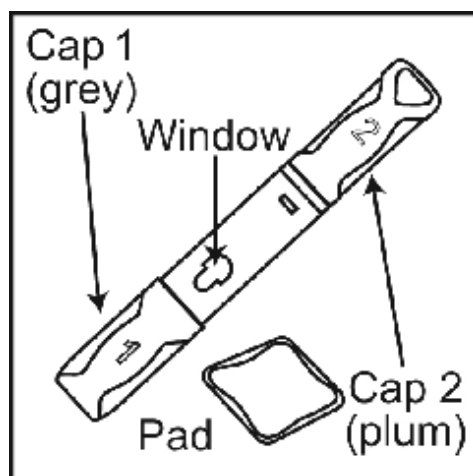
Auto-administrarea injecției cu Trudexa

Următoarele instrucțiuni vă explică modul în care vă puteți administra singur Trudexa folosind un pen pre-umplut. Vă rugăm să citiți cu atenție instrucțiunile și să le urmați pas cu pas. Medicul dumneavoastră sau asistentul/asistenta vă va învăța tehnica auto-administrării. Nu încercați să vă auto-administrați injecția până când nu sunteți sigur că înțelegeți cum trebuie pregătită și realizată injecția. După o pregătire corespunzătoare, injecția poate fi auto-administrată sau administrată de o altă persoană, de exemplu un membru al familiei sau un prieten.

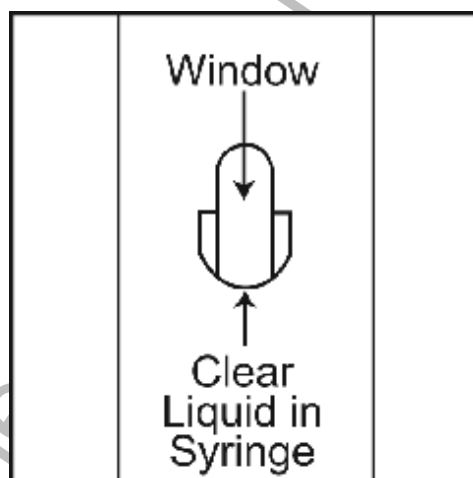
Ce trebuie să fac înainte de a auto-administra subcutanat injecția de Trudexa?

- Spălați-vă bine pe mâini.
- Luați un ambalaj de o doză care conține un pen pre-umplut Trudexa din frigider.
- Nu agitați sau scuturați pen-ul pre-umplut
- Pregătiți următoarele articole pe o suprafață curată.

- Un pen pre-umplut Trudexa
- Un tampon cu alcool

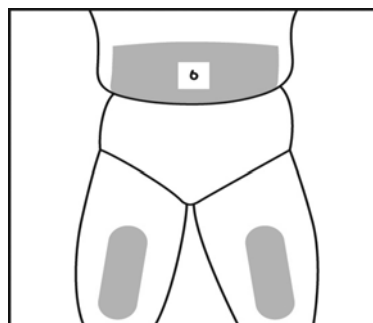


- Uitați-vă la data de expirare de pe pen-ul pre-umplut (EXP:). Nu utilizați produsul după luna și anul indicate.
- Țineți pen-ul pre-umplut cu capacul gri (etichetat '1') cu vârful în sus. Verificați aspectul soluției de Trudexa prin ferestrele laterale ale pen-ului pre-umplut. Aceasta trebuie să fie clară și incoloră. Dacă este tulbure sau decolorată sau are impurități sau particule, nu trebuie să utilizați soluția. Nu utilizați pen-ul pre-umplut dacă este înghețat sau a fost lăsat la lumina directă a soarelui.



Unde trebuie să-mi administrez injecția?

- Alegeți un loc pe coapsă sau pe abdomen (cu excepția zonei din jurul ombilicului).



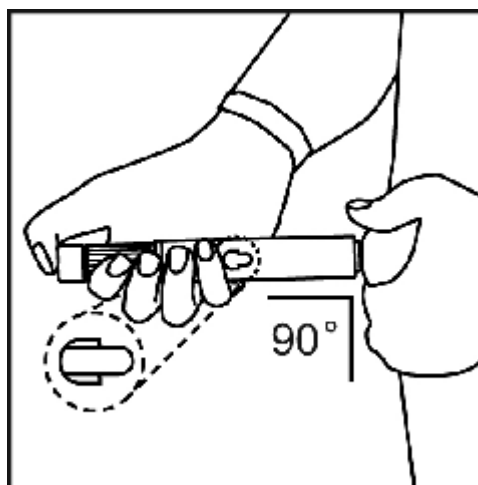
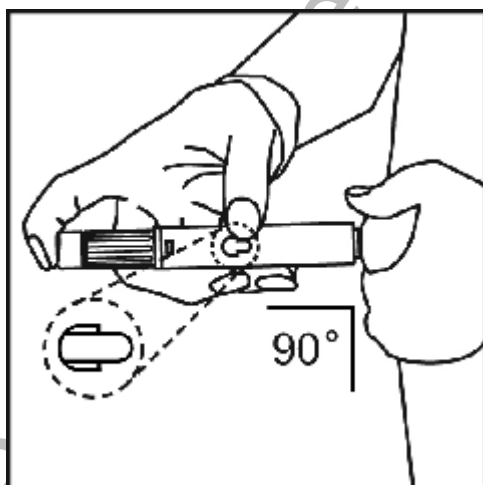
- Schimbați locul de injecție de fiecare dată, astfel nu devine sensibilă aceeași zonă. Fiecare nouă injecție trebuie efectuată la cel puțin 3 cm distanță de locul ultimei injecții.
- Nu injectați într-o zonă în care pielea este înroșită, prezintă echimoză, sau este tare. Aceste lucruri pot fi semne de infecție

Cum să-mi administrez injecția?

- Ștergeți pielea prin mișcare circulară folosind tamponul de alcool inclus în ambalaj. Nu atingeți din nou zona înainte de injectare.
- Țineți pen-ul pre-umplut cu o mână cu capacul gri (1) îndreptat în jos. Cu cealaltă mână, trageți drept capacul gri (1) și îndepărtați capacul. Verificați dacă apărătoarea de ac mică și gri a seringii a fost îndepărtată împreună cu capacul. Manșonul alb al acului nu va fi expus. Nu încercați să atingeți acul adăpostit în butoiș. **NU REACOPERIȚI** deoarece puteți strica acul din interior.
- Trageți drept capacul de siguranță violet (etichetat '2') pentru a expune butonul de activare de culoare violetă în partea de sus. Pen-ul pre-umplut este acum gata de utilizare. Nu apăsați butonul de activare până nu este poziționat corespunzător deoarece se va elibera medicamentul. **NU REACOPERIȚI** deoarece aceasta poate determina eliberarea dozei.

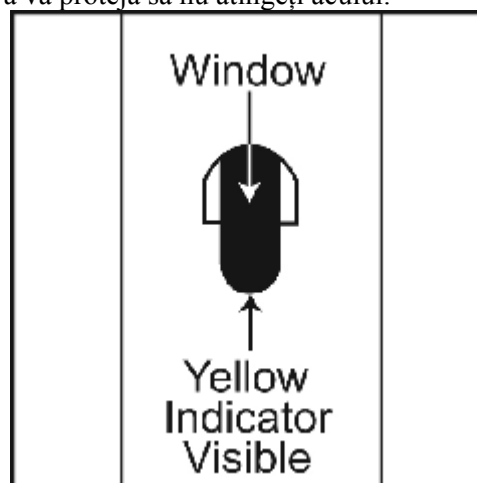
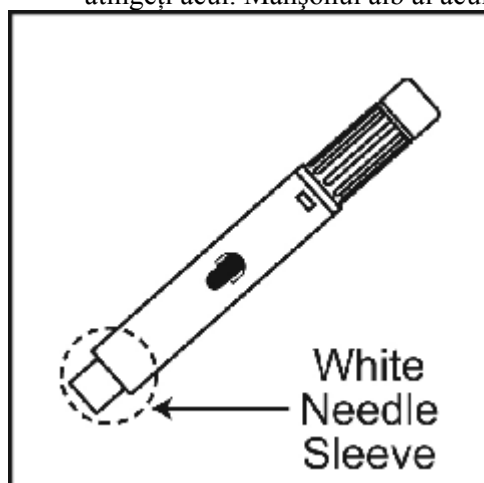
Administrarea injecției

- Cu mâna liberă, prindeți ușor o zonă mare de piele curată din zona de injectare și țineți ferm (vedeți mai jos).
- Aplicați capătul alb al pen-ului pre-umplut în unghi drept (90 grade) față de piele, astfel să puteți vedea fereastra.
- Țineți butoișul pen-ului pre-umplut, apăsați ușor spre locul de injectare (țineți în acel loc fără să-l mișcați).
- Cu degetul indicator sau degetul mare, apăsați butonul de culoare violetă în partea de sus, de îndată ce sunteți gata să începeți injecția (vedeți mai jos). Apoi veți auzi un 'clic' când acul se eliberează și dumneavoastră veți simți o mică înțepătură atunci când acul avansează.
- Țineți apăsat și continuați să țineți în locul respectiv pen-ul pre-umplut la presunea de echilibru timp de 10 secunde pentru a fi asigurată o injecție completă. Nu îndepărtați pen-ul pre-umplut în timpul injectării.



- Veți vedea indicatorul galben mișcându-se de-a lungul ferestrei în timpul injecției. Injecția este completă în momentul în care indicatorul galben nu se mai mișcă.

- Desprindeți drept pen-ul pre-umplut de la locul injectiei. Manșonul alb al acului se va mișca în jos de-a lungul acului și se va închide într-un loc deasupra extremității acului. Nu încercați să atingeți acul. Manșonul alb al acului este pentru a vă proteja să nu atingeți acului.



- Puteți observa o pată de sânge la locul injectiei. Puteți apăsa un tampon de vată sau o bucată de tifon peste locul de injectie timp de 10 secunde. Nu ștergeți locul de injectie. Folosiți un plasture dacă doriți.

Aruncarea materialelor

- Nu puneți înapoi oricare dintre capace pe unitatea pen pre-umplută.
- Puneți imediat pen-ul pre-umplut utilizat într-un container special așa cum ați fost învățat de către medicul dumneavoastră, de asistentă sau de farmacist.
- Nu lăsați acest container la îndemâna și vederea copiilor.
- Nu puneți niciodată pen-urile pre-umplute pe care le-ați folosit în recipientul obișnuit pentru gunoi din locuință.
- Utilizați fiecare pen pre-umplut pentru o singură injectie.

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Trudexa

Dacă vă administrați accidental Trudexa mai des decât v-a indicat medicul dumneavoastră, trebuie să anunțați medicul și să-i spuneți acestuia/acesteia că ați utilizat mai mult Trudexa. Purtați mereu la dumneavoastră ambalajul exterior de carton sau pen-ul pre-umplut, chiar dacă este gol.

Dacă uitați să utilizați Trudexa

Dacă uitați să vă faceți o injectie, trebuie să vă administrați următoarea doză de Trudexa imediat ce vă aduceți aminte. Apoi administrați-vă următoarea doză în ziua programată inițial, ca și cum nu ați fi uitat să vă administrați o doză.

Dacă aveți alte întrebări suplimentare privind utilizarea acestui medicament, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Trudexa poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Majoritatea reacțiilor adverse sunt ușoare sau moderate. Totuși, unele pot fi grave și pot necesita tratament. Reacțiile adverse pot apărea până la cel puțin 5 luni după ultima administrare.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele manifestări:

- Erupe gravă, urticarie sau alte semne de reacție alergică.

- Umflarea feței, a mâinilor, a picioarelor.
- Dificultăți la respirație, la înghițire.
- Dificultate în respirație la efort sau în poziție orizontală sau umflarea picioarelor.
- Semne și simptome care sugerează tulburări sanguine cum sunt febră persistentă, vînatăi, sîngerări.

Adresați-vă cât mai repede medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele manifestări:

- Semne de infecție cum sunt febră, stare generală de rău, plăgi, probleme dentare, senzație de arsură la urinare
- Senzație de slăbiciune sau de oboseală
- Tuse
- Zgomote în urechi
- Amorțeală
- Vedere dublă
- Slăbiciune a mâinilor sau a picioarelor

Simptomele descrise mai sus pot fi semne ale reacțiilor adverse enumerate mai jos, care au fost observate la administrarea de Trudexa:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$ pacienți):

- reacții la locul administrării (inclusiv durere, inflamație, roșeață sau mâncărimi la locul injectiei).

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$ pacienți):

- infecții ale căilor respiratorii inferioare (cum sunt bronșită, pneumonie);
- infecții ale căilor respiratorii superioare (inclusiv răceală, rinoree, sinuzită);
- infecții ale tractului urinar, herpes, zona zoster;
- amețeli, inclusiv vertij, dureri de cap;
- edem ocular;
- tuse, dureri în gât;
- greață, diaree, dureri abdominale, ulceratii ale gurii;
- creșterea enzimelor hepatice;
- rash, prurit, pierderea părului;
- oboseală
- febră

Puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$ pacienți):

- infecții severe (cum sunt septicemia [infecția sîngelui]), infecția articulației, infecții micotice;
- negi tegumentari;
- anemie, număr scăzut de leucocite;
- reacții alergice;
- creșterea valorilor lipidelor plasmatică, tulburări ale apetitului;
- anxietate, depresie, somnolență și insomnie;
- tulburări ale sistemului nervos (cum sunt scleroza multiplă și edemul nervului optic), tulburări ale gustului; tulburări vizuale;
- disconfort vizual
- senzație de bătăi cardiace cu ritm crescut, hipertensiune arterială;
- astm, respirații scurte;
- tulburări abdominale (cum sunt vărsături, indigestie, constipație), sîngerări rectale;
- afecțiuni cutanate (cum sunt psoriazis, eczeme sau infecții); prurit, întârzierea vindecării rănilor;
- slăbiciune musculară;
- tulburări urinare (cum sunt hematurie, creșterea frecvenței micțiunilor);
- accentuarea sîngerărilor menstruale;
- sindrom gripal, dureri ale pieptului, umflarea picioarelor.

Rare (< 1/1000)

- glaucom;
- cancer de piele;
- tulburări ale tiroidei;
- proteinurie.

Alte reacții adverse care au fost observate în timpul tratamentului cu Trudexa: tuberculoză și alte infecții oportuniste (infecții care apar atunci când este mai mică rezistența organismului la boală); boli pulmonare.

Dacă vă îngrijorează vreuna dintre reacțiile adverse, dacă manifestați orice efecte neobișnuite sau dacă observați o reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să informați medicul dumneavoastră sau farmacistul.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ TRUDEXA

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

A nu se utiliza flaconul de Trudexa după data de expirare înscrisă pe etichetă/blister/cutie după EXP:. Data expirării se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C–8°C). A se păstra flaconul în ambalajul original. A nu se congela.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Trudexa 40 mg soluție injectabilă în pen pre-umplut este disponibil sub forma unei soluții sterile de 40 mg adalimumab dizolvată în 0,8 ml soluție.

Ce conține Trudexa

Substanța activă este adalimumab.

Celelalte componente sunt manitol, acid citric monohidrat, citrat de sodiu, dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, hidrogenofosfat de disodiu dihidrat, clorură de sodiu, polisorbit 80, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Trudexa pen pre-umplut și conținutul ambalajului

Pen-ul pre-umplut de Trudexa este un pen de unică folosință de culoare gri și violet care conține o seringă din sticlă cu Trudexa. Există două capace – unul este gri și etichetat '1' și celălalt este violet și etichetat '2'. Există o fereastră pe fiecare parte a pen-ului prin care puteți vedea soluția de Trudexa din interiorul seringii.

Trudexa pen pre-umplut este disponibil în ambalaje care pot conține 1,2,4 și 6 pen-uri pre-umplute. Fiecare pen pre-umplut este însoțit de 1 tampon de alcool. Este posibil să nu fie comercializate toate dimensiunile de ambalaj. Trudexa este de asemenea disponibilă sub formă de flacon sau de seringă pre-umplută.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Marea Britanie

Producătorul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Česká republika

Abbott Laboratories s. r. o.
Hadovka Office Park
Evropská 2590/33d
CZ-160 00 Praha 6
Tel: + 420 267 292 111

Magyarország

Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.
Teve u. 1/a-c.
H-1139 Budapest
Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
79, Simpson Street,
Marsa HMR 14,
Malta.
Tel: + 356 22983201

Danmark

Abbott Laboratories A/S
Smakkedalen 6
DK-2820 Gentofte
Tlf: + 45 39 77-00-00

Nederland

Abbott BV
Siriusdreef 51
NL-2132 WT Hoofddorp
Tel: + 31 (0) 23 5544400

Deutschland

Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck-Ring 2
D-65205 Wiesbaden
Tel: + 49 (0) 6122 58-0

Norge

Abbott Norge AS
PO Box 1, N-1330 Fornebu
Martin Linges vei 25, N-1367 Snarøya
Tlf: + 47 81 55 99 20

Eesti

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Riia
Läti
Tel: + 371 7605580

Österreich

Abbott Ges.m.b.H.
Perfektastrasse 84A
A-1230 Wien
Tel: + 43 1 891-22

Ελλάδα

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ) Α.Β.Ε.Ε.
Λεωφόρος Βουλιαγμένης 512
GR 174 56 Άλimos, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 0 9985-222

Polska

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 41
PL-02-672 Warszawa
Tel.: + 48 22 606-10-50

España

Abbott Laboratories, S.A.
Avenida de Burgos, 91

Portugal

Abbott Laboratórios, Lda.
Estrada de Alfragide, nº 67

E-28050 Madrid
Tel: + 34 9 1 337-5200

France

Abbott France
10, rue d'Arcueil
BP 90233
F-94528 Rungis Cedex
Tél: + 33 (0) 1 45 60 25 00

Ireland

Abbott Laboratories, Ireland, Ltd
4051 Kingswood Drive
Citywest Business Campus
IRL – Dublin 24,
Tel: + 353 (0) 1 469-1500

Ísland

Vistor hf.
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Tel: + 354 535 7000

Italia

Abbott SpA
I-04010 Campoverde di Aprilia
(Latina)
Tel: + 39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Θεοτόκη 4B
1055 Λευκωσία
Τηλ.: + 357 22 34 74 40

Latvija

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Tel: + 371 7605580

Lietuva

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Latvia
Tel: + 371 7605580

Alfrapark, Edificio D,
P-2610-008 Amadora
Tel: + 351 (0) 21 472 7100

România

Abbott Laboratories S.A.
Bucharest Business Park
Șos. București-Ploiești 1A
Corp B, etaj 3, sector 1
013681 București
Tel: +40 21 529 30 00

Slovenija

Abbott Laboratories d.o.o.
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 (1) 43 22 322

Slovenská republika

Abbott Laboratories Slovakia s.r.o.
Trnavská cesta 70
SK-821 02 Bratislava 2
Tel: + 421 (0) 2 4445 4176

Suomi/Finland

Abbott OY
Pihatörmä 1A/Gårdsbrinken 1B
FIN-02240 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4120

Sverige

Abbott Scandinavia AB
Box 509/Gårdsvägen 8
S-169 29 Solna/S-169 70 Solna
Tel: + 46 (0) 8 5465 67 00

United Kingdom

Abbott Laboratories Ltd
Abbott House
Unit 2, Vanwall Road
Vanwall Business Park
Maidenhead
Berkshire SL6 4XE - UK
Tel: + 44 (0) 1628 773355

Acest prospect a fost aprobat în {LL/AAAA}