

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Trudexa 40 mg injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá 0,8 ml jednodávková injekčná liekovka obsahuje 40 mg adalimumabu.

Adalimumab je rekombinantná ľudská monoklonálna protilátka, produkovaná ovariálnymi bunkami čínskeho škrečka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Reumatoidná artritída

Trudexa je indikovaná v kombinácii s metotrexátom na:

- liečbu stredne ťažkej až ťažkej formy aktívnej reumatoidnej artritídy u dospelých pacientov, u ktorých bola nedostatočná odpoveď na liečbu chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi, vrátane metotrexátu;
- liečbu ťažkej, aktívnej a progresívnej formy reumatoidnej artritídy u dospelých pacientov, ktorí v minulosti neboli liečení metotrexátom.

Trudexa sa môže podávať v monoterapii v prípade neznášanlivosti metotrexátu, alebo ak je pokračovanie liečby metotrexátom nevhodné.

Röntgenovým vyšetrovaním sa preukázalo, že Trudexa znižuje rýchlosť progresie poškodenia kĺbov a zlepšuje fyzické funkcie, keď sa podáva v kombinácii s metotrexátom.

Psoriatická artritída

Trudexa je indikovaná na liečbu aktívnej a progresívnej formy psoriatickej artritídy u dospelých pacientov, u ktorých odpoveď na predchádzajúcu liečbu chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi nebola dostatočná.

Ankylozujúca spondylitída

Trudexa je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s ťažkou aktívnou ankylozujúcou spondylitídou, ktorí neodpovedali adekvátne na konvenčnú liečbu.

Crohnova choroba

Trudexa je indikovaná na liečbu ťažkej aktívnej Crohnovej choroby u pacientov, ktorí napriek úplnej a primeranej liečbe kortikosteroidom a/alebo imunosupresívom na túto liečbu neodpovedali; alebo ktorí túto liečbu netolerujú alebo je u nich táto liečba z liečebných dôvodov kontraindikovaná.

Na úvod liečby sa má Trudexa podávať v kombinácii s kortikosteroidmi. Trudexa sa môže podať ako monoterapia v prípade neznášanlivosti kortikosteroidov alebo keď pokračovanie liečby kortikosteroidmi nie je vhodné (pozri časť 4.2).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Trudexou má začať a monitorovať odborný lekár, skúsený v diagnostike a liečbe reumatoidnej artritídy, psoriatickej artritídy, ankylozujúcej spondylitídy alebo Crohnovej choroby. Pacientom, ktorí sú liečení Trudexou, sa má poskytnúť špeciálna informačná kartička.

Po riadnom zácviku v injekčnej technike si pacienti môžu sami podávať Trudexu, ak ich lekár rozhodne, že je to vhodné a ak je v prípade potreby zaistená lekárska pomoc.

Počas liečby Trudexou sa má optimalizovať iná sprievodná liečba (napr. kortikosteroidy a/alebo imunomodulačné lieky).

Dospelí

Reumatoidná artritída

Odporúčaná dávka Trudexy pre dospelých s reumatoidnou artritídou je 40 mg adalimumabu, podávaného subkutánnou injekciou v jednej dávke každý druhý týždeň. Počas liečby Trudexou má pokračovať liečba metotrexátom.

Počas liečby Trudexou sa môže pokračovať v podávaní glukokortikoidov, salicylátov, nesteroidových antiflogistík alebo analgetík. Kombinácie s chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi, okrem metotrexátu, pozri časti 4.4 a 5.1.

U pacientov, u ktorých došlo pri monoterapii k zníženiu odpovede, môže byť prospešné zvýšenie dávkovacieho režimu na 40 mg adalimumabu každý týždeň.

Psoriatická artritída a ankylozujúca spondylitída

Odporúčaná dávka Trudexy u pacientov s psoriatickou artritídou a ankylozujúcou spondylitídou je 40 mg adalimumabu, podávaného subkutánnou injekciou v jednej dávke každý druhý týždeň.

Údaje, ktoré sú k dispozícii, naznačujú, že pri všetkých horeuvedených indikáciách sa klinická odpoveď na liečbu dosiahne zvyčajne v priebehu 12 týždňov liečby. Pokračovanie liečby sa má starostlivo prehodnotiť u pacienta, ktorý v priebehu tohto obdobia na liečbu neodpovedá.

Crohnova choroba

Odporúčaný úvodný dávkovací režim Trudexy u dospelých pacientov s ťažkou Crohnovou chorobou je 80 mg v týždni 0 nasledovaný 40 mg v týždni 2. V prípade, že je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu, môže sa s vedomím možnosti výskytu vyššieho rizika nežiaducich účinkov na začiatku liečby použiť režim 160 mg v týždni 0 a 80 mg v týždni 2 (dávka môže byť podaná ako štyri injekcie v jeden deň alebo ako dve injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní).

Odporúčaná dávka po úvodnej liečbe je 40 mg každý druhý týždeň, podaná subkutánnou injekciou. Ak pacient ukončil liečbu Trudexou a znaky a príznaky choroby sa znova objavia, Trudexa sa môže aj v takom prípade znova podať. Je málo skúsenosti s opakovaným podaním po viac ako 8 týždňoch od predchádzajúcej dávky.

Počas udržiavacej liečby sa môžu kortikosteroidy postupne znižovať v súlade s postupmi zavedenými v klinickej praxi.

Niektorí pacienti, u ktorých došlo k poklesu odpovede na liečbu, môžu mať prínos zo zvýšenia dávky na 40 mg Trudexy každý týždeň.

Niektorí pacienti, ktorí neodpovedali na liečbu do 4 týždňa, môžu mať prínos z udržiavacej liečby pokračujúcej až do 12 týždňa. Pokračovanie liečby sa má znova starostlivo zvážiť u pacienta, ktorý v priebehu tohto obdobia na liečbu neodpovedal.

Starší pacienti

Nie je potrebná úprava dávky.

Deti a mladiství

Nie sú žiadne skúsenosti u detí.

Pacienti so zníženou funkciou obličiek a/alebo pečene

Účinky Trudexy sa neskúšali u týchto skupín pacientov. Nie je preto možné uviesť žiadne odporúčania pre dávkovanie.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok.

Aktívna tuberkulóza alebo iné závažné infekcie, ako je sepsa a príležitostné infekcie (pozri časť 4.4).

Stredne ťažké až ťažké srdcové zlyhanie (trieda III/IV podľa NYHA) (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Infekcie

Pacienti musia byť dôkladne sledovaní z hľadiska výskytu infekcií vrátane tuberkulózy, a to pred, počas a po ukončení liečby Trudexou. Vzhľadom na to, že vylučovanie adalimumabu môže trvať až päť mesiacov, sledovanie má pokračovať počas celého tohto obdobia.

Liečba Trudexou sa nemá začať u pacientov s aktívnymi infekciami, vrátane chronických alebo lokalizovaných infekcií, až kým nie sú tieto infekcie zvládnuté.

Pacienti, u ktorých sa počas liečby Trudexou objaví nová infekcia, majú byť dôkladne sledovaní. Ak sa u pacienta rozvinie nová závažná infekcia, podávanie Trudexy sa má prerušiť dovtedy, kým sa infekcia nezvládne. Lekári majú byť opatrní pri zvažovaní použitia Trudexy u pacientov s anamnézou rekurentnej infekcie alebo za podmienok, ktoré pacientov predisponujú k vzniku infekcie, vrátane použitia súčasnej imunosupresívnej liečby.

Pri liečbe Trudexou boli hlásené závažné infekcie, sepsa, tuberkulóza a iné príležitostné infekcie, vrátane úmrtí.

Ťažké infekcie

V klinických skúškach sa u pacientov, ktorým sa podávala Trudexa, zistilo zvýšené riziko ťažkých infekcií a hlásenia po uvedení lieku na trh podporujú toto zistenie. Obzvlášť závažné sú infekcie ako zápal pľúc, pyelonefritída, septická artritída a septikémia.

Tuberkulóza

U pacientov, ktorým sa podáva Trudexa, sa hlásila tuberkulóza. Je nutné poznamenať, že vo väčšine z týchto hlásení sa jednalo o extrapulmonálnu tuberkulózu, t. j. diseminovanú.

Pred začatím liečby Trudexou musia byť všetci pacienti vyšetrení na aktívnu aj neaktívnu (latentnú) tuberkulóznu infekciu. Toto vyšetrenie má pozostávať z podrobnej lekárskej anamnézy, zameranej na výskyt tuberkulózy alebo na možný predchádzajúci kontakt s pacientmi s aktívnou tuberkulózou a na predchádzajúcu a/alebo súčasnú imunosupresívnu liečbu. U všetkých pacientov sa majú urobiť príslušné skriningové vyšetrenia, t.j. kožný tuberkulínový test a röntgen hrudníka (môžu sa použiť lokálne odporúčania). Odporúča sa, aby sa vykonanie týchto testov zaznamenalo do informačnej kartačky pacienta. Predpisujúcim lekárom je potrebné pripomenúť riziko falošne negatívnych výsledkov kožného tuberkulínového testu, zvlášť u ťažko chorých alebo imunokompromitovaných pacientov.

Liečba Trudexou sa nesmie začať u pacientov s diagnostikovanou aktívnou tuberkulózou (pozri časť 4.3).

V prípade diagnózy latentnej tuberkulózy sa musí ešte pred začatím liečby Trudexou začať príslušná antituberkulózná profylaxia v súlade s lokálnymi odporúčaniami. V tejto situácii treba veľmi starostlivo zvážiť pomer prínosu a rizika liečby Trudexou.

Pacientov je potrebné poučiť o tom, aby vyhľadali lekára, ak sa počas liečby Trudexou alebo po jej ukončení objavia znaky/príznaky, ktoré poukazujú na tuberkulóznu infekciu (napríklad pretrvávajúci kašeľ, chradnutie/úbytok telesnej hmotnosti, mierna horúčka).

Iné oportúnne infekcie

V súvislosti s liečbou Trudexou sa vyskytli hlásenia vážnych a ťažkých oportúnnych infekcií, napríklad pneumónia spôsobená *Pneumocystis carinii*, diseminovaná histoplazmóza, listerióza a aspergilóza.

Ak pacient, ktorému sa podáva Trudexa, javí dlhodobé/atypické príznaky/znaky infekcií alebo celkového zhoršenia, musia sa zhodnotiť prevládajúce oportúnne stavy.

Reaktivácia hepatitídy B

U pacientov, ktorí sú chronickí nosiči vírusu hepatitídy B (HBV), sa pri podávaní TNF-antagonistov, vrátane Trudexy, vyskytla reaktivácia hepatitídy B. Niektoré prípady sa skončili smrteľne. U pacientov s rizikom infekcie HBV sa má vyhodnotiť prítomnosť infekcie HBV ešte pred začiatkom liečby Trudexou. U nosičov HBV, u ktorých je potrebná liečba Trudexou, sa majú podrobne sledovať znaky a príznaky aktívnej infekcie HBV počas liečby a počas niekoľkých mesiacov po ukončení liečby. Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o liečbe pacientov, ktorí sú nosičmi HBV, antivirotikami spolu s TNF-antagonistami na zabránenie reaktivácie HBV. U pacientov s reaktiváciou HBV sa má ukončiť podávanie Trudexy a má sa začať účinná antivírusová liečba s primeranou podpornou liečbou.

Neurologické príhody

Podávanie antagonistov TNF, vrátane Trudexy, bolo v zriedkavých prípadoch spojené s novým objavením sa alebo exacerbáciou klinických príznakov a/alebo rádiografickým nálezom demyelinizačného ochorenia. Predpisujúci lekári majú opatrne postupovať pri zvažovaní použitia Trudexy u pacientov s už existujúcimi alebo novovzniknutými demyelinizačnými poruchami centrálného nervového systému.

Alergické reakcie

Pri subkutánnom podávaní Trudexy v klinických štúdiách neboli hlásené závažné nežiaduce alergické reakcie. V klinických štúdiách s Trudexou sa menej často vyskytli nezávažné alergické reakcie. Po uvedení lieku na trh boli závažné alergické reakcie vrátane anafylaxie po podaní Trudexy hlásené

veľmi zriedkavo. Ak sa vyskytne anafylaktická reakcia alebo iná závažná alergická reakcia, treba okamžite prerušiť podávanie Trudexy a začať príslušnú liečbu.

Ochranný kryt ihly injekčnej striekačky obsahuje prírodnú gumu (latex). U pacientov citlivých na latex to môže spôsobiť ťažké alergické reakcie.

Imunosupresia

V štúdiu u 64 pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli liečení Trudexou, nebolo dokázané potlačenie oneskoreného typu precitlivenosti, zníženie hladín imunoglobulínov alebo zmena v počte efektorových T a B buniek a NK buniek, monocytov/makrofágov a neutrofilov.

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

V kontrolovaných častiach klinických skúšok s TNF-antagonistami bolo medzi pacientmi užívajúcimi TNF-antagonistov pozorovaných viac prípadov malignít, vrátane lymfómov v porovnaní s kontrolnou skupinou. Napriek tomu bol tento výskyt zriedkavý. Okrem toho existuje zvýšené riziko vzniku lymfómu u pacientov s reumatoidnou artritídou s dlhodobým, vysoko aktívnym zápalovým ochorením, ktoré ovplyvňuje závažnosť rizika. Podľa súčasných poznatkov nemôže byť eventúálne riziko vzniku lymfómov alebo iných malignít u pacientov liečených TNF-antagonistami vylúčené.

Neboli vykonané žiadne štúdie, zahŕňujúce pacientov s malignitou v anamnéze alebo pacientov, u ktorých sa pokračovalo liečbou s Trudexou po rozvinutí malignity. Preto sa má pri zvažovaní liečby Trudexou u týchto pacientov postupovať s mimoriadnou opatrnosťou (pozri časť 4.8).

Vo výskumnej klinickej skúške hodnotiacej používanie inej anti-TNF látky, infliximabu, sa hlásilo u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP) viac malignít, predovšetkým v pľúcach alebo hlave a hrdle, u pacientov liečených infliximabom v porovnaní s pacientmi v kontrolnej skupine. U všetkých pacientov sa v anamnéze uvádzalo silné fajčenie. Preto je potrebná obozretnosť pri používaní akéhokoľvek TNF-antagonistu u pacientov s CHOCHP, ako aj u pacientov so zvýšeným rizikom malignity kvôli silnému fajčeniu.

Hematologické reakcie

S TNF blokujúcimi látkami sa zriedkavo hlásila pancytopenia vrátane aplastickej anémie. Pri podávaní Trudexy boli zriedkavo hlásené nežiaduce účinky hematologického systému vrátane liečebne významnej cytopenie (napr. trombocytopenia, leukopénia). Všetci pacienti užívajúci Trudexu musia byť upozornení na nutnosť ihneď vyhľadať lekársku pomoc, ak spozorujú znaky a príznaky naznačujúce krvnú dyskráziu (napr. pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť). U pacientov s potvrdenými významnými hematologickými abnormalitami sa má zvážiť ukončenie liečby Trudexou.

Očkovanie

Podobné protilátkové odpovede po očkovaní štandardnou 23-zložkovou pneumokokovou vakcínou a trojzložkovou chrípkovou vakcínou sa pozorovali v štúdiu u 226 dospelých jedincov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli liečení adalimumabom alebo placebom. Nie sú dostupné žiadne údaje o sekundárnom prenose infekcie živými vakcínami u pacientov, ktorým sa podáva Trudexa. Pacientov, užívajúcich Trudexu, je možné súčasne očkovať, s výnimkou živých vakcín.

Kongestívne srdcové zlyhanie

V klinickej štúdiu s ďalším antagonistom TNF sa pozorovalo zhoršenie kongestívneho srdcového zlyhania a zvýšenie úmrtnosti na srdcové zlyhanie. U pacientov užívajúcich Trudexu boli hlásené tiež prípady zhoršenia kongestívneho srdcového zlyhania. U pacientov s miernym srdcovým zlyhaním (trieda I/II podľa NYHA) sa má Trudexa použiť s opatrnosťou. Trudexa je kontraindikovaná pri stredne ťažkom alebo ťažkom srdcovom zlyhaní (pozri časť 4.3). U pacientov, u ktorých sa

rozvinuli nové, alebo sa zhoršili príznaky kongestívneho srdcového zlyhania, sa musí liečba Trudexou prerušiť.

Autoimúnne procesy

Liečba Trudexou môže viesť k tvorbe autoimúnnych protilátok. Účinok dlhodobej liečby na rozvoj autoimúnnych ochorení nie je známy. Ak sa u pacienta po liečbe Trudexou rozvinú príznaky naznačujúce syndróm podobný lupusu a má pozitívne protilátky proti dvojreťazcovej DNA, nemá sa Trudexa ďalej podávať (pozri časť 4.8).

Súčasné podávanie antagonistov TNF a anakinry

V klinických štúdiách sa pri súčasnom použití anakinry a etanerceptu, antagonistu TNF, vyskytli závažné infekcie bez dosiahnutia ďalšieho klinického prínosu v porovnaní so samotným etanerceptom. Vzhľadom na povahu nežiaducich účinkov pozorovaných pri kombinovanej terapii etanerceptom a anakinrou sa podobné toxicity môžu vyskytnúť aj pri kombinácii anakinry a iného antagonistu TNF. Preto sa neodporúča kombinácia adalimumabu a anakinry.

Chirurgické zákroky

Je k dispozícii len limitované množstvo údajov o bezpečnosti pri chirurgických zákrokoch u pacientov liečených Trudexou. Ak je naplánovaný chirurgický zákrok, treba vziať do úvahy dlhý biologický polčas adalimumabu. Pacient, ktorý užíva Trudexu a vyžaduje chirurgický zákrok, sa musí kvôli infekciám dôkladne monitorovať a prípadne sa majú vykonať vhodné opatrenia. U pacientov užívajúcich Trudexu a podstupujúcich artroplastiku je k dispozícii minimálne množstvo údajov o bezpečnosti.

Obštrukcia tenkého čreva

Nedostatočná odpoveď na liečbu Crohnovej choroby môže naznačovať výskyt fixovanej fibrotickej striktúry, ktorá môže vyžadovať chirurgickú liečbu. Údaje, ktoré sú k dispozícii, naznačujú, že Trudexa nezhoršuje alebo nespôsobuje striktúry.

4.5 Liekové a iné interakcie

Trudexa sa študovala u pacientov s reumatoidnou artritídou a psoriatickou artritídou, liečených v monoterapii a v kombinácii s metotrexátom. Pri podávaní Trudexy spolu s metotrexátom bola tvorba protilátok nižšia v porovnaní s monoterapiou. Podávanie Trudexy bez metotrexátu viedlo k zvýšenej tvorbe protilátok, zvýšenému klírensu a zníženej účinnosti adalimumabu (pozri časť 5.1).

4.6 Gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku Trudexy.

V štúdiách vývojovej toxicity, uskutočnených na opiciach, neboli zistené náznaky toxicity u matky, embryotoxicity alebo teratogenity. Predklinické údaje o účinku adalimumabu na postnatálnu toxicitu a plodnosť nie sú dostupné (pozri časť 5.3).

Adalimumab, podávaný v tehotenstve, môže vzhľadom na inhibíciu TNF α ovplyvniť normálne imunitné odpovede novorodenca. Podávanie adalimumabu počas tehotenstva sa neodporúča. Ženám vo fertilnom veku sa striktne odporúča používať primeranú antikoncepciu, aby sa predišlo gravidite, a pokračovať v jej používaní aspoň päť mesiacov po poslednom podaní Trudexy.

Používanie počas laktácie

Nie je známe, či sa adalimumab vylučuje do materského mlieka, alebo či sa po podaní systémovo absorbuje.

Pretože sa však ľudské imunoglobulíny vylučujú do mlieka, ženy nesmú dojčiť aspoň päť mesiacov po poslednom podaní Trudexy.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Klinické skúšky

Trudexa sa študovala u 5293 pacientov v kontrolovaných a otvorených štúdiách počas 60 mesiacov. Tieto štúdie zahŕňali pacientov s krátkodobým a dlhodobým ochorením na reumatoidnú artritídu, ako aj pacientov s psoriatickou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou a Crohnovou chorobou. Údaje v tabuľke 1 sú založené na kontrolovaných štúdiách (I – IX, CLASSIC I, GAIN a CHARM) (popísaných v časti 5.1) zahŕňajúcich 3271 pacientov užívajúcich Trudexu a 1809 pacientov užívajúcich placebo alebo účinný komparátor počas kontrolovanej fázy.

Podiel pacientov, ktorí prerušili liečbu v dôsledku vedľajších účinkov počas dvojito zaslepených, kontrolovaných častí štúdií I – IX, CLASSIC I, GAIN a CHARM bol 5,7 % pacientov liečených Trudexou a 5,3 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

Vedľajšie účinky, prinajmenšom s pravdepodobnou kauzálnou súvislosťou s adalimumabom v štúdiách I–IX, CLASSIC I, GAIN a CHARM a to klinické aj laboratórne, sú zoradené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie (veľmi časté $\geq 1/10$; časté $\geq 1/100$ až $< 1/100$; menej časté $\geq 1/1000$ až $\leq 1/100$) a zriedkavé $< 1/1000$ v tabuľke 1. V každej frekvenčnej skupine sú nežiaduce účinky uvedené podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1
Nežiaduce účinky v klinických štúdiách

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Infekcie a nákazy	Časté	infekcie dolných dýchacích ciest (vrátane pneumónie, bronchitídy), vírusové infekcie (vrátane chrípky, herpetických infekcií), kandidózy, bakteriálne infekcie (vrátane infekcií močového traktu), infekcia horných dýchacích ciest
	Menej časté	sepsa, oportúnne infekcie (vrátane tuberkulózy, histoplazmózy), absces, infekcia kĺbu, infekcia rany, kožná infekcia (vrátane celulitídy a impetiga), povrchové hubovité infekcie (vrátane kože, nechty a chodidla)
	Zriedkavé	nekrotizačná fasciitída, vírusová meningitída, divertikulitída
Benígne a malígne nádory (vrátane cýst a polypov)	Menej časté	kožný papilóm
	Zriedkavé	lymfóm, nádory pevných orgánov (vrátane prsníkového, vaječného, semenníkového), skvamózny bunkový karcinóm kože
Ochorenia krvi a lymfatického systému	Časté	lymfopénia

	Menej časté	neutropénia (vrátane agranulocytózy), leukopénia, trombocytopénia, anémia, lymfadenopatia, leukocytóza
	Zriedkavé	pancytopénia, idiopatická trombocytopenická purpura
Poruchy imunitného systému	Menej časté	systémový lupus erythematosus, angioedém, lieková hypersenzitivita, sezónna alergia
	Zriedkavé	sérová choroba
Poruchy endokrinného systému	Zriedkavé	poruchy štítnej žľazy (vrátane strumy)
Poruchy metabolizmu a výživy	Menej časté	hypokalémia, zvýšenie lipidov, poruchy chuti do jedla (vrátane anorexie), hyperurikémia
	Zriedkavé	hyperkalcémia
Psychiatrické poruchy a ochorenia	Menej časté	poruchy nálady, anxióza (vrátane nervozity a agitovanosti)
Poruchy nervového systému	Časté	závrat (vrátane vertiga), bolesť hlavy, neurologické poruchy vnímania (vrátane parestézie)
	Menej časté	synkopa, migréna, tremor, poruchy spánku
	Zriedkavé	skleróza multiplex
Ochorenia oka	Časté	infekcia, podráždenie alebo zápal oka
	Menej časté	zrková porucha, poruchy zrakového vnímania
	Zriedkavé	hnisavý zápal oka, zápal dúhovky, glaukóm
Ochorenia ucha a labyrintu	Menej časté	pískanie v ušiach, nepríjemný pocit v uchu (vrátane bolesti a opuchu)
	Zriedkavé	strata sluchu
Ochorenia srdca a poruchy srdcovej činnosti	Menej časté	arytmie, tachykardia, palpitácie
	Zriedkavé	zástava srdca, nedostatočnosť koronárnej artérie, angina pectoris, perikardiálny výpotok
Cievne poruchy	Menej časté	hypertenzia, nával horúčavy, hematóm
	Zriedkavé	cievna oklúzia, aortálna stenóza, tromboflebitída, aneuryzma aorty
Ochorenia dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	kašeľ, nazofaryngálna bolesť
	Menej časté	astma, dyspnoe, dysfónia, prekrvenie nazálnej sliznice

	Zriedkavé	pľúcny opuch, faryngálny opuch, pleurálny výpotok, zápal pohrudnice
Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu	Časté	hnačka, abdominálna bolesť, stomatitída a vredy v ústach, nauzea
	Menej časté	krvácanie z konečníka, gastritída, vracanie, porucha trávenia, abdominálny meteorizmus, konstipácia
	Zriedkavé	stenóza čriev, kolitída, enteritída, ezofagitída
Ochorenia pečene a žlčových ciest	Časté	zvýšenie pečeňových enzýmov
	Zriedkavé	nekróza pečene, hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	vyrážka, dermatitída a ekzém, svrbenie, vypadávanie vlasov
	Menej časté	urtikária, psoriáza, ekchymóza a zvýšená tvorba modrín, purpura
	Zriedkavé	multiformný erytém, zápal podkožného tuku
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	bolesť kostí a svalov
	Zriedkavé	rabdomyolýza
Poruchy obličiek a močovej sústavy	Menej časté	hematúria, poškodenie funkcie obličiek, podráždenie močového mechúra a uretry
	Zriedkavé	vyučovanie bielkovín močom, obličková bolesť
Ochorenia reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	poruchy menštruačného cyklu a poruchy krvácania z maternice
Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	reakcia v mieste podania injekcie (vrátane bolesti, opuchu, začervenania alebo svrbenia)
	Časté	horúčkovitý stav, únava (vrátane asténie a nekľudu)
	Menej časté	bolesť na hrudníku, opuch, chrípke podobné ochorenie
Abnormálne laboratórne a funkčné vyšetrenia	Menej časté	zvýšenie krvnej kreatínfosfokinázy, predĺžený aktivovaný parciálny tromboplastínový čas, prítomnosť protilátok
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Menej časté	náhodné poranenie, zhoršenie hojenia

Reakcie v mieste podania injekcie

V dvanástich kontrolovaných štúdiách sa u 16 % pacientov liečených Trudexou objavili reakcie v mieste podania injekcie (erytém a/alebo svrbenie, krvácanie, bolesť alebo opuch) v porovnaní s 10 %

pacientov, ktorým sa podávalo placebo alebo účinná kontrola. Reakcie v mieste vpichu všeobecne nevyžadovali prerušenie podávania lieku.

Infekcie

V dvanástich kontrolovaných štúdiách sa u pacientov liečených Trudexou vyskytla infekcia vo frekvencii 1,49 prípadu na pacienta za rok a u pacientov, ktorým sa podávalo placebo a účinná kontrola vo frekvencii 1,42 prípadu na pacienta za rok. Infekcie predstavovali najmä infekcie horných dýchacích ciest, bronchitídu a infekcie močových ciest. Po odznení infekcie väčšina pacientov pokračovala v liečbe Trudexou.

Incidencia závažných infekcií bola 0,03 prípadov na pacienta za rok u pacientov liečených Trudexou a 0,03 prípadu na pacienta za rok u pacientov, ktorým sa podávalo placebo alebo účinná kontrola.

V kontrolovaných a otvorených štúdiách s Trudexou sa hlásili závažné infekcie (vrátane zriedkavo sa vyskytujúcich fatálnych infekcií), ktoré zahŕňali hlásenia o výskyte tuberkulózy (vrátane miliárných a extrapulmonálnych lokácií) a invazívnych oportúnnych infekcií (napr. diseminovaná histoplazmóza, pneumónia spôsobená *Pneumocystis carinii*, aspergilóza a listerióza). Väčšina prípadov tuberkulózy sa vyskytla v priebehu prvých ôsmich mesiacov od začiatku liečby a môže odrážať opätovné vzplanutie latentného ochorenia.

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

Počas kontrolovaných častí desiatich skúšok Trudexy trvajúcich minimálne 12 týždňov (I-IX a CHARM) u pacientov so strednou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, psoriatickou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou a Crohnovou chorobou sa malignity, iné ako lymfóm a nemelanómová rakovina kože, zistili s frekvenciou (95 % interval spoľahlivosti) 5,7 (3,3; 10,1) na 1000 pacient-rokov medzi 2887 pacientmi liečenými Trudexou v porovnaní s 4,1 (1,5; 10,9) na 1000 pacient-rokov medzi 1570 kontrolnými pacientmi (stredná dĺžka trvania liečby Trudexou bola 5,7 mesiacov a v kontrolnej skupine pacientov 5,5 mesiacov). Frekvencia (95 % interval spoľahlivosti) nemelanómového druhu rakoviny kože bola 7,6 (4,7; 12,4) na 1000 pacient-rokov medzi pacientmi liečenými Trudexou a 2,0 (0,5; 8,2) na 1000 pacient-rokov medzi kontrolnými pacientmi.

Z karcinómov kože sa skvamózne bunkové karcinómy vyskytli s frekvenciou (95 % interval spoľahlivosti) 2,4 (1,0; 5,7) na 1000 pacient-rokov medzi pacientmi liečenými Trudexou a 0 na 1000 pacient-rokov medzi kontrolnými pacientmi. Frekvencia (95 % interval spoľahlivosti) lymfómov bola 1,0 (0,2; 3,8) na 1000 pacient-rokov medzi pacientmi liečenými Trudexou a 1,0 (0,1; 7,3) na 1000 pacient-rokov medzi kontrolnými pacientmi.

Ak sa skombinujú kontrolované časti desiatich skúšok (I-IX a CHARM) a prebiehajúce otvorené rozšírené štúdie so strednou dobou trvania približne 2 roky zahrňajúce 4843 pacientov a viac ako 13000 pacient-rokov liečby, pozorovaná frekvencia malignít, iných ako lymfóm a nemelanómový druh rakoviny kože, je približne 13,6 na 1000 pacient-rokov. Pozorovaná frekvencia nemelanómovej rakoviny kože je približne 9,0 na 1000 pacient-rokov a pozorovaná frekvencia lymfómov je približne 1,2 na 1000 pacient-rokov.

V postmarketingovej praxi od januára 2003, prevažne u pacientov s reumatoidnou artritídou, je hlásená frekvencia malignít iných ako lymfómy a nemelanómový druh rakoviny kože približne 1,7 na 1000 pacient-rokov. Hlásené frekvencie nemelanómového druhu rakoviny kože a lymfómov sú približne 0,2 a 0,4 na 1000 pacient-rokov (pozri časť 4.4).

Autoprotilátky

U pacientov sa robilo vyšetrenie vzoriek séra na autoprotiátky v rôznych časových intervaloch v štúdiách I-V s reumatoidnou artritídou. V týchto štúdiách sa u pacientov, ktorí mali negatívne východiskové titry antinukleových protilátok, zistili pozitívne titry v 24 týždni liečby u 11,9% pacientov, liečených Trudexou, a u 8,1% pacientov, ktorým sa podávalo placebo a účinná kontrola. Vo všetkých štúdiách s reumatoidnou artritídou a psoriatickou artritídou sa u dvoch z 3441 pacientov

liečených Trudexou vyvinuli klinické príznaky poukazujúce na novovzniknutý lupusu podobný syndróm.

Po prerušení liečby sa stav pacientov zlepšil. U žiadneho pacienta sa nerozvinula lupózna glomerulonefritída alebo symptómy postihnutia centrálného nervového systému.

Zvýšenie pečeňových enzýmov

Klinické skúšanie s reumatoidnou artritídou: v kontrolovaných klinických skúškach s reumatoidnou artritídou (Štúdie I-IV) bolo zvýšenie ALT podobné u pacientov, ktorým sa podával adalimumab alebo placebo. U pacientov s včasnou reumatoidnou artritídou (dĺžka ochorenia menej ako 3 roky) (Štúdia V) zvýšenie ALT bolo častejšia v ramene s kombinovanou terapiou (Trudexa/metotrexát) v porovnaní so skupinou s monoterapiou metotrexátom alebo skupinou s monoterapiou Trudexou.

Klinické skúšanie s psoriatickou artritídou: zvýšenie hladiny ALT sa vyskytlo častejšie u pacientov s psoriatickou artritídou (Štúdie VI-VII) v porovnaní s pacientmi v klinických štúdiách s reumatoidnou artritídou.

Vo všetkých štúdiách (I-VII) boli pacienti so zvýšenou ALT asymptomatickí a zvýšenia boli vo väčšine prípadov prechodné a upravili sa v priebehu ďalšej liečby.

Klinické skúšanie s Crohnovou chorobou: v kontrolovaných klinických skúškach bolo zvýšenie ALT rovnaké u pacientov, ktorým sa podával adalimumab alebo placebo.

Ďalšie nežiaduce reakcie po uvedení lieku na trh alebo vo fáze IV klinických skúšok

V tabuľke 2 sú uvedené nežiaduce reakcie, ktoré sa hlásili na základe zistení z postmarketingového dohľadu a IV fázy klinických skúšok:

Tabuľka 2
Nežiaduce účinky po uvedení lieku na trh a vo fáze IV klinických skúšok

Trieda orgánového systému	Nežiaduca reakcia
Ochorenia pečene a žlčových ciest	reaktivácia hepatitídy B
Poruchy nervového systému	demyelinizačné poruchy (napr. optická neuritída)
Ochorenia dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	intersticiálna pľúcna choroba vrátane pulmonálnej fibrózy
Poruchy kože a podkožného tkaniva	kutánná vaskulitída
Poruchy imunitného systému	anafylaxia

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách nebola pozorovaná žiadna toxicita, obmedzujúca dávku. Najvyššou hodnotenou dávkou bola opakovaná intravenózna dávka 10 mg/kg.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: selektívne imunosupresívum. ATC kód: L04AA17

Mechanizmus účinku

Adalimumab sa špecificky viaže na TNF a neutralizuje biologickú funkciu TNF blokovaním jeho interakcie s p55 a p75 receptormi TNF na povrchu bunky.

Adalimumab tiež moduluje biologické odpovede, ktoré sú navodené alebo regulované TNF, vrátane zmien hladín adhezívnych molekúl, ktoré zodpovedajú za migráciu leukocytov (ELAM-1, VCAM-1 a ICAM-1 pri $IC_{50} 1 - 2 \times 10^{-10}$ mol/l).

Farmakodynamické účinky

U pacientov s reumatoidnou artritídou sa po liečbe Trudexou pozoroval rýchly pokles hladín reaktantov akútnej fázy zápalu (C-reaktívny proteín (CRP) a sedimentácia erytrocytov (FW)) a sérových cytokínov (IL-6) oproti východiskovému stavu. Po podaní Trudexy sa znížili aj sérové koncentrácie matrixových metaloproteináz (MMP-1 a MMP-3), ktoré vyvolávajú remodeláciu tkaniva, zodpovednú za deštrukciu chrupky. U pacientov liečených Trudexou zvyčajne došlo k zlepšeniu hematologických znakov chronického zápalu.

U pacientov s Crohnovou chorobou sa tiež pozoroval rýchly pokles hladín C-reaktívneho proteínu.

Klinické štúdie

Reumatoidná artritída

Trudexa bola hodnotená vo všetkých klinických štúdiách s reumatoidnou artritídou u viac ako 3000 pacientov. Niektorí pacienti boli liečení až 60 mesiacov. Účinnosť a bezpečnosť Trudexy v liečbe reumatoidnej artritídy bola hodnotená v piatich randomizovaných, dvojito zaslepených a dobre kontrolovaných štúdiách.

V štúdii I bolo hodnotených 271 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, vo veku ≥ 18 rokov, u ktorých zlyhala terapia aspoň jedným chorobu modifikujúcim antireumatickým liekom a liečba metotrexátom v dávkach od 12,5 do 25 mg (10 mg v prípade neznášanlivosti metotrexátu) každý týždeň pri konštantnej dávke 10 až 25 mg každý týždeň mala nedostatočnú účinnosť. Pacienti dostávali dávky 20, 40 alebo 80 mg Trudexy alebo placebo každý druhý týždeň počas 24 týždňov.

V štúdii II sa hodnotilo 544 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ktorí boli vo veku 18 rokov a viac, u ktorých zlyhala terapia aspoň jedným chorobu modifikujúcim antireumatickým liekom. Pacientom boli každý druhý týždeň po dobu 26 týždňov podávané subkutánne dávky 20 alebo 40 mg Trudexy a placebo v týždňoch bez podania aktívnej liečby, alebo bolo rovnakú dobu podávané každý týždeň placebo. Nebolo povolené podávanie žiadneho iného chorobu modifikujúceho antireumatického lieku.

V štúdii III sa hodnotilo 619 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ktorí boli vo veku 18 rokov a viac, u ktorých liečba metotrexátom v dávkach od 12,5 do 25 mg (10 mg v prípade neznášanlivosti metotrexátu) raz týždenne pri konštantnej dávke 10 až 25 mg raz týždenne nebola dostatočne účinná. V tejto štúdii boli tri skupiny. Prvá skupina dostávala injekcie placeba raz týždenne počas 52 týždňov. Druhá skupina dostávala 20 mg Trudexy každý týždeň počas 52 týždňov. Tretia skupina dostávala 40 mg Trudexy každý druhý týždeň a placebo v týždňoch bez podania aktívnej liečby. Potom boli pacienti zaradení do otvorenej predĺženej fázy štúdie, v ktorej sa podávalo 40 mg Trudexy každý druhý týždeň počas 60 mesiacov.

V štúdii IV sa primárne hodnotila bezpečnosť u 636 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ktorí boli vo veku 18 rokov a viac. Štúdie sa zúčastnili pacienti, ktorí ešte neboli liečení chorobu modifikujúcim antireumatickým liekom alebo pacienti s predchádzajúcou reumatoidnou liečbou, v ktorej naďalej pokračovali, pod podmienkou, že liečba bola stabilná minimálne 28 dní. Tieto terapie zahŕňujú metotrexát, leflunomid, hydroxylchlorochín, sulfasalazín a/alebo soli zlata. Pacienti boli randomizovaní na 40 mg Trudexy alebo placebo, ktoré dostávali každý druhý týždeň počas 24 týždňov.

V štúdii V sa hodnotilo 799 dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou včasnou reumatoidnou artritídou doposiaľ neliečených metotrexátom (priemerné trvanie ochorenia menej ako 9

mesiacov). Táto štúdia hodnotila účinnosť 40 mg Trudexy každý druhý týždeň v monoterapii a metotrexátu v monoterapii, na zníženie znakov a príznakov a rýchlosti progresie poškodenia kĺbov u reumatoidnej artritídy počas 104 týždňov.

Primárnym koncovým ukazovateľom v štúdií I, II a III a sekundárnym koncovým ukazovateľom v štúdií IV bolo percento pacientov, u ktorých sa dosiahla odpoveď ACR 20 v 24. alebo 26. týždni. Primárnym koncovým ukazovateľom v štúdií V bolo percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 50 v 52. týždni. Štúdie III a V mali ďalší primárny výsledný ukazovateľ po 52 týždňoch, a to spomalenie progresie ochorenia (hodnotené pomocou výsledkov röntgenu). Štúdia III mala primárny koncový ukazovateľ aj zmenu v kvalite života.

ACR odpoveď

Percento pacientov, liečených Trudexou, u ktorých sa dosiahla odpoveď ACR 20, 50 a 70 boli konzistentné v štúdiách I, II a III. Výsledky pre dávku 40 mg každý druhý týždeň sú zhrnuté v tabuľke 3.

Tabuľka 3: ACR odpovede v placebom kontrolovaných štúdiách (percento pacientov)

Odpoveď	Štúdia I ^{a**}		Štúdia II ^{a**}		Štúdia 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 mesiacov	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 mesiacov	NA	NA	NA	NA	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 mesiacov	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 mesiacov	NA	NA	NA	NA	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 mesiacov	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 mesiacov	NA	NA	NA	NA	4,5 %	23,2 %
^a Štúdia I po 24 týždňoch, štúdia II po 26 týždňoch a štúdia III po 24 a 52 týždňoch						
^b 40 mg Trudexy podávanej každý druhý týždeň						
^c MTX = metotrexát						
^{**} p < 0,01, Trudexa <i>versus</i> placebo						

V štúdiách I - IV sa po 24 alebo po 26 týždňoch v porovnaní s placebom zlepšili všetky jednotlivé zložky kritérií odpovede ACR (počet bolestivých a opuchnutých kĺbov, hodnotenie aktivity ochorenia a bolesti lekárom a pacientom, skóre indexu postihnutia (HAQ) a hodnoty CRP (mg/dl)). V štúdií III tieto zlepšenia pretrvávali počas 52 týždňov. Okrem toho stupeň dosiahnutej odpovede ACR pretrvával u väčšiny pacientov, ktorí boli sledovaní v otvorenej predĺženej fáze štúdie do týždňa 104. 114 pacientom z 207 sa ďalej počas 60 mesiacov podávalo 40 mg Trudexy každý druhý týždeň. V 60 mesiacoch bola odpoveď ACR 20 u 86 pacientov, ACR 50 u 72 pacientov a ACR 70 u 41 pacientov.

V štúdií IV bola odpoveď ACR 20 u pacientov liečených Trudexou spolu so štandardnou liečbou štatisticky významne lepšia ako u pacientov, ktorým sa podávalo placebo spolu so štandardnou liečbou (p < 0,001).

V štúdiách I – IV dosiahli pacienti liečení Trudexou štatisticky významné odpovede ACR 20 a 50 v porovnaní s placebom a to už o jeden až dva týždne od začiatku liečby.

V štúdií V u pacientov s včasnou reumatoidnou artritídou, ktorí doposiaľ neboli liečení metotrexátom, viedla kombinovaná terapia Trudexou a metotrexátom k rýchlejšej a významne väčšej odpovedi ACR

ako monoterapia metotrexátom a monoterapia Trudexou v 52. týždni a odpoveď pretrvávala aj v 104. týždni (pozri tabuľku 4).

**Tabuľka 4: ACR odpoveď v štúdiu V
(percento pacientov)**

Odpoveď	MTX n=257	Trudexa n=274	Trudexa/MT X n=268	Hodnota p ^a	Hodnota p ^b	Hodnota p ^c
ACR 20						
Týždeň 52	62,6 %	54,4 %	72,8 %	0,013	<0,001	0,043
Týždeň 104	56,0 %	49,3 %	69,4 %	0,002	<0,001	0,140
ACR 50						
Týždeň 52	45,9 %	41,2 %	61,6 %	<0,001	<0,001	0,317
Týždeň 104	42,8 %	36,9 %	59,0 %	<0,001	<0,001	0,162
ACR 70						
Týždeň 52	27,2 %	25,9 %	45,5 %	<0,001	<0,001	0,656
Týždeň 104	28,4 %	28,1 %	46,6 %	<0,001	<0,001	0,864
a. Hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie metotrexátom a kombinovanej terapie Trudexa/metotrexát pomocou Mann-Whitneyho U testu. b. Hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie Trudexou a kombinovanej terapie Trudexa/metotrexát pomocou Mann-Whitneyho U testu. c. Hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie Trudexou a monoterapie metotrexátom pomocou Mann-Whitneyho U testu.						

V 52. týždni dosiahlo 42,9 % pacientov liečených kombináciou Trudexa/metotrexát klinickú remisiu (DAS28 < 2,6) v porovnaní s 20,6 % pacientov liečených metotrexátom v monoterapii a 23,4 % pacientov liečených Trudexou v monoterapii. Kombinovaná terapia Trudexa/metotrexát bola klinicky a štatisticky lepšia ako monoterapia metotrexátom ($p < 0,001$) a Trudexou ($p < 0,001$) z hľadiska dosiahnutia stavu nízkej aktivity ochorenia u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou formou reumatoidnej artritídy diagnostikovanej v nedávnom období. Odpoveď v dvoch monoterapeutických ramenách štúdie bola podobná ($p = 0,447$).

Rádiografická odpoveď

V štúdiu III, kde priemerná dĺžka trvania reumatoidnej artritídy u pacientov liečených Trudexou bola približne 11 rokov, bolo štrukturálne poškodenie kĺbov hodnotené rádiograficky a vyjadrené ako zmena modifikovaného celkového Sharpovho skóre a jeho komponentov, skóre erózie a skóre zúženia kĺbovej štrbiny. U pacientov liečených Trudexou/metotrexátom sa zistila významne menšia rádiografická progresia v 6. a 12. mesiaci liečby ako u pacientov liečených metotrexátom v monoterapii (pozri tabuľku 5). Údaje z otvorenej predĺženej fázy ukazujú, že zníženie stupňa progresie štrukturálneho poškodenia pretrváva v podskupinách pacientov 60 mesiacov. 113 z 207 pacientov pôvodne liečených 40 mg Trudexy každý druhý týždeň bolo rádiograficky vyhodnotených po 5 rokoch. Z nich u 66 nedošlo k progresii štrukturálneho poškodenia, čo sa definovalo ako nulová alebo nižšia zmena TSS (Total Sharp Score).

Tabuľka 5: Priemerné rádiografické zmeny po 12 mesiacoch v štúdiu III

	Placebo/MTX ^a	TRUDEXA/MT X 40 mg každý druhý týždeň	Placebo/MTX- TRUDEXA/MT X (95% interval spôľahlivosti ^b)	Hodnota p
Celkové Sharpovo skóre	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^c
Skóre erózie	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001

Skóre JSN ^d	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002
------------------------	-----	-----	----------------	-------

^a metotrexát

^b 95 % intervaly spoľahlivosti pre rozdiely zmeny skóre medzi metotrexátom a Trudexou.

^c na základe analýzy poradia

^d zúženie kĺbovej štrbiny

V štúdiu V bolo štrukturálne poškodenie kĺbov hodnotené rádiograficky a vyjadrené ako zmena upraveného celkového Sharpovho skóre (pozri tabuľku 6).

Tabuľka 6: Rádiografické priemerné zmeny v týždni 52 v štúdiu V

	MTX n=257 (95% interval spoľahlivosti)	Trudexa n=274 (95% interval spoľahlivosti)	Trudexa/MTX n=268 (95% interval spoľahlivosti)	Hodnota p ^a	Hodnota p ^b	Hodnota p ^c
Celkové Sharpovo skóre	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Skóre erózie	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN skóre	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151
a. Hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie metotrexátom a kombinovanej terapie Trudexa/metotrexát pomocou Mann-Whitneyho U testu. b. Hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie Trudexou a kombinovanej terapie Trudexa/metotrexát pomocou Mann-Whitneyho U testu. c. Hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie Trudexou a monoterapie metotrexátom pomocou Mann-Whitneyho U testu.						

Po 52 a 104 týždňoch terapie bolo percento pacientov bez progresie (zmena upraveného Sharpovho skóre oproti východiskovej hodnote $\leq 0,5$) významne vyššie pri kombinovanej terapii Trudexa/metotrexát (63,8 %, resp. 61,2 %) v porovnaní s monoterapiou metotrexátom (37,4 %, resp. 33,5 %, $p < 0,001$) a monoterapiou Trudexou (50,7 %, $p < 0,002$, resp. 44,5 %, $p < 0,001$).

Kvalita života a telesné funkcie

Kvalita života súvisiaca so zdravím a telesné funkcie boli hodnotené v štyroch pôvodných adekvátnych a dobre kontrolovaných štúdiách indexom obmedzenia pomocou Dotazníka na posudzovanie zdravotného stavu (Health Assessment Questionnaire - HAQ). Tento parameter bol v štúdiu III vopred určeným primárnym koncovým ukazovateľom v 52. týždni. U všetkých dávok/schémy podávania Trudexy vo všetkých štyroch štúdiách sa preukázalo štatisticky významné zlepšenie indexu obmedzenia HAQ medzi východiskovými hodnotami a hodnotami v 6. mesiaci v porovnaní s placebom. Rovnaké výsledky boli pozorované v štúdiu III v 52. týždni. Výsledky z dotazníka Krátka forma prieskumu zdravotného stavu (Short Form Health Survey - SF 36) pre všetky dávky/schémy Trudexy vo všetkých štyroch štúdiách podporujú tieto nálezy, so štatisticky významným zlepšením skóre súhrnu telesnej zložky (physical component summary - PCS) a rovnako aj štatisticky významným zlepšením skóre súhrnu zložiek bolesti a vitality pre dávku 40 mg každý druhý týždeň. Vo všetkých troch štúdiách, v ktorých bola posudzovaná únavnosť (štúdie I, III, IV), bolo pozorované štatisticky významné zníženie jej skóre, stanovené Funkčným hodnotením liečby chronickej choroby (Functional assessment of chronic illness therapy - FACIT).

V štúdiu III pretrvávalo zlepšenie fyzických funkcií pri nezaslepenej liečbe až do týždňa 260 (60 mesiacov). Zlepšenie kvality života sa hodnotilo až do týždňa 156 (36 mesiacov) a pretrvávalo počas tejto doby.

V štúdiu V zlepšenie indexu obmedzenia HAQ a skóre súhrnu telesných komponentov v SF 36 preukázali väčšie zlepšenie ($p < 0,001$) pri kombinovanej liečbe Trudexa/metotrexát ako pri monoterapii metotrexátom a monoterapii Trudexou v 52. týždni a zostali väčšie až do 104. týždňa.

Psoriatická artritída

Trudexa 40 mg, podávaná každý druhý týždeň, bola študovaná u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou aktívnou psoriatickou artritídou v dvoch placebom kontrolovaných štúdiách, štúdiách VI a VII. V štúdii VI, trvajúcej 24 týždňov, bolo liečených 313 dospelých pacientov s nedostatočnou odpoveďou na nesteroidové antireumatiká a z nich približne 50 % užívalo metotrexát. V štúdii VII, trvajúcej 12 týždňov, bolo liečených 100 pacientov s nedostatočnou odpoveďou na liečbu DMARD.

V dôsledku nízkeho počtu pacientov s psoriatickou artropatiou podobnou ankylozujúcej spondylitíde v štúdii nie sú k dispozícii dostatočné dôkazy účinnosti Trudexy u týchto pacientov (pozri tabuľku 7).

Tabuľka 7: ACR odpoveď v placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov s psoriatickou artritídou (percento pacientov)

	Štúdia VI		Štúdia VII	
Odpoveď	Placebo N=162	Trudexa N=151	Placebo / Trudexa ^c N=49	Trudexa N=51
ACR 20				
Týždeň 12	14 %	58 % ^{***}	16 %	39 % [*]
Týždeň 24	15 %	57 % ^{***}	N/A	N/A
ACR 50				
Týždeň 12	4 %	36 % ^{***}	2 %	25 % ^{***}
Týždeň 24	6 %	39 % ^{***}	N/A	N/A
ACR 70				
Týždeň 12	1 %	20 % ^{***}	0 %	14 % [*]
Týždeň 24	1 %	23 % ^{***}	N/A	N/A
*** p < 0,001 pre všetky porovnania medzi Trudexou a placebom				
* p < 0,05 pre všetky porovnania medzi Trudexou a placebom				
N/A nevzťahuje sa				

ACR odpovede v štúdii VI boli podobné pri súčasnom podávaní metotrexátu, aj bez neho.

U pacientov liečených Trudexou sa pozorovalo zlepšenie telesných funkcií, čo vyplynulo z výsledkov HAQ a Stručného formulára prieskumu zdravia (SF 36) v období medzi východným stavom a stavom v 24. týždni.

Ankylozujúca spondylitída

V dvoch randomizovaných 24 týždňových, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou (priemerné skóre pred začiatkom liečby [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] vo všetkých skupinách bolo 6,3) sa hodnotilo podávanie Trudexy v dávke 40 mg každý druhý týždeň u 339 pacientov, ktorí neodpovedali adekvátne na konvenčnú liečbu. 79 (20,1 %) pacientov sa liečilo súčasne chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi a 37 (9,4 %) pacientov glukokortikoidmi. Po zaslepenej časti štúdie nasledovala otvorená fáza štúdie, počas ktorej sa pacientom podávala Trudexa 40 mg subkutánne každý druhý týždeň ďalších 28 týždňov. Pacienti (n=215, 54,7 %), ktorí nedosiahli ASAS 20 v týždňoch 12 alebo 16 alebo 20, prešli do otvorenej fázy skôr a podával sa im subkutánne adalimumab 40 mg každý druhý týždeň. Následne boli v dvojito zaslepených štatistických analýzach pokladaní za non-respondérov.

Vo väčšej štúdii (VIII) s 315 pacientmi výsledky ukázali štatisticky významné zlepšenie znakov a príznakov ankylozujúcej spondylitídy u pacientov liečených Trudexou v porovnaní s tými, ktorým sa podávalo placebo. Signifikantná odpoveď sa prvýkrát pozorovala v týždni 2 a pretrvávala počas 24 týždňov (Tabuľka 8).

Tabuľka 8 – Účinnosť v placebom kontrolovanej AS štúdii – Štúdia VIII
Redukcia znakov a príznakov

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

*** ** Štatisticky signifikantné v rozsahu $p < 0,001$, $< 0,01$ pre všetky porovnania medzi Trudexou a placebom v týždňoch 2, 12 a 24

^a ASsessment in Ankylosing Spondylitis

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Pacienti liečení Trudexou vykazovali signifikantne významnejšie zlepšenie v týždni 12 a pretrvávalo do týždňa 24 ako u SF36 tak aj v Dotazníku o kvalite života pri ankylozujúcej spondylitíde (Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire - ASQoL).

Podobné trendy (ale nie štatisticky signifikantné) sa zistili v menšej randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii (IX) u 82 dospelých pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou.

Crohnova choroba

Bezpečnosť a účinnosť Trudexy sa hodnotila u viac ako 1400 pacientov s miernou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou (index aktivity Crohnovej choroby (CDAI) ≥ 220 a ≤ 450) v randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách. Z pacientov zahrnutých do štúdie sa u 478 (32 %) potvrdil výskyt ťažkej formy choroby (CDAI skóre > 300 a súčasná liečba kortikosteroidom a/alebo imunosupresívmi), čo zodpovedá populácii definovanej v indikácii (pozri časť 4.1). Boli povolené súčasné stabilné dávky aminosalicylátov, kortikosteroidov a/alebo imunomodulačných liekov a 79 % pacientov pokračovalo v užívaní najmenej jedného z týchto liekov.

Indukcia klinickej remisie (definovaná ako CDAI < 150) sa hodnotila v dvoch štúdiách, CLASSIC I a GAIN. V štúdii CLASSIC I boli 299 pacienti bez predchádzajúcej liečby antagonistami TNF randomizovaní do jednej zo štyroch liečebných skupín; placebo v týždňoch 0 a 2, 160 mg Trudexy v týždni 0 a 80 mg v týždni 2, 80 mg v týždni 0 a 40 mg v týždni 2, a 40 mg v týždni 0 a 20 mg v týždni 2. V štúdii GAIN boli 325 pacienti, ktorí stratili schopnosť odpovedať alebo mali neznášanlivosť infliximabu, randomizovaní tak, že dostávali buď 160 mg Trudexy v týždni 0 a 80 mg v týždni 2 alebo placebo v týždňoch 0 a 2. Primárne na liečbu neodpovedajúci pacienti boli zo štúdií vylúčení a preto neboli ďalej hodnotení.

Pretrvávajúce klinickej remisie sa hodnotilo v štúdii CHARM. V otvorenej fáze štúdie CHARM dostalo 854 pacientov 80 mg v týždni 0 a 40 mg v týždni 2. V týždni 4 boli pacienti v štúdii s celkovým

trvaním 56 týždňov randomizovaní do skupín so 40 mg každý druhý týždeň, 40 mg každý týždeň alebo placebo. Pacienti s klinickou odpoveďou na liečbu v týždni 4 (pokles v CDAI $\geq$ 70) boli stratifikovaní a analyzovaní oddelene od tých, ktorí boli do týždňa 4 bez klinickej odpovede. Znižovanie kortikosteroidu bolo povolené po týždni 8.

Indukcia remisie a percento odpovede v štúdiách CLASSIC I a GAIN sú uvedené v tabuľke 9.

**Tabuľka 9: Indukcia klinickej remisie a odpovede
(Percento pacientov)**

	CLASSIC I: Pacienti doteraz neliečení infiximabom			GAIN: Pacienti s predchádzajúcou liečbou infiximabom	
	Placebo N=74	Trudexa 80/40 mg N = 75	Trudexa 160/80 mg N=76	Placebo N=166	Trudexa 160/80 mg N=159
Týždeň 4					
Klinická remisia	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinická odpoveď (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Všetky hodnoty p sú párové porovnania Trudexa *versus* placebo

* p< 0.001

** p< 0.01

V oboch úvodných dávkovacích režimoch, 160/80 mg a 80/40 mg, sa do týždňa 8 pozorovali podobné počty remisií a nežiaduce účinky boli častejšie pozorované v skupine so 160/80 mg.

V štúdií CHARM malo 58 % (499/854) pacientov v týždni 4 klinickú odpoveď a boli hodnotení v primárnej analýze. Z tých s klinickou odpoveďou na liečbu v týždni 4 bolo inej anti-TNF liečbe predtým vystavených 48 %. Doba trvania remisie a počty pacientov s odpoveďou na liečbu sú uvedené v tabuľke 10. Výsledky klinickej remisie zostali pomerne stále bez ohľadu na predchádzajúcu expozíciu TNF antagonistovi.

**Tabuľka 10: Pretrvávanie klinickej remisie a odpovede
(Percento pacientov)**

	Placebo	Trudexa 40 mg každý druhý týždeň	Trudexa 40 mg každý týždeň
Týždeň 26	N=170	N=172	N=157
Klinická remisia	17 %	40 %*	47 %*
Klinická odpoveď (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Pacienti v remisii bez steroidov počas $\geq$ 90 dní ^a	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
Týždeň 56	N=170	N=172	N=157
Klinická remisia	12 %	36 %*	41 %*
Klinická odpoveď (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Pacienti v remisii bez steroidov počas $\geq$ 90 dní ^a	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

* p< 0.001 pre Trudexu *versus* placebo, porovnania párových hodnôt

** p< 0.02 pre Trudexa *versus* placebo, porovnania párových hodnôt

^a u tých, ktorí užívali kortikosteroidy na začiatku liečby

Z pacientov, ktorí boli v týždni 4 bez odpovede, do týždňa 12 odpovedalo 43 % pacientov liečených Trudexou v porovnaní s 30 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo. Tieto výsledky naznačujú, že niektorí pacienti, ktorí neodpovedajú na liečbu do týždňa 4, majú prínos z pokračujúcej udržiavacej liečby do týždňa 12. Liečba, pokračujúca po 12 týždni, nevedla k signifikantne vyššiemu počtu odpovedí (pozri časť 4.2).

Kvalita života

V štúdiách CLASSIC I a GAIN sa v týždni 4 dosiahlo štatisticky signifikantného zlepšenie celkového skóre v dotazníku pre zápalového ochorenia čreva (IBDQ) u pacientov randomizovaných do skupín Trudexa 80/40 mg a Trudexa 160/80 mg v porovnaní s placebom a v týždňoch 26 a 56 sa pozorovalo v štúdii CHARM vo všetkých skupinách liečených adalimumabom v porovnaní so skupinou s placebom.

Imunogenicitá

Tvorba protilátok proti adalimumabu je spojená so zvýšeným klírensom a zníženou účinnosťou adalimumabu. Nie je zrejmy vzťah medzi prítomnosťou protilátok proti adalimumabu a nežiaducimi účinkami.

Pacienti v štúdiách I, II a III boli testovaní na protilátky proti adalimumabu v rôznych časových intervaloch počas 6 až 12 mesiacov. V pilotných štúdiách sa zistili protilátky proti adalimumabu u 58/1053 (5,5 %) pacientov liečených adalimumabom v porovnaní s 2/370 (0,5 %) u placeba. U pacientov, ktorí nedostávali súčasne metotrexát, bol výskyt 12,4 % v porovnaní s 0,6 %, keď sa adalimumab používal spolu s metotrexátom.

U pacientov so psoriatickou artritídou sa protilátky proti adalimumabu zistili u 38/376 subjektov (10 %) liečených adalimumabom. U pacientov, ktorým sa súčasne nepodával metotrexát, bol výskyt 13,5 % (24/178 subjektov) v porovnaní so 7 % (14 zo 198 subjektov), keď sa adalimumab používal spolu s metotrexátom.

U pacientov s ankylozujúcou spondylitídou sa protilátky zistili u 17/204 subjektov (8,3 %) liečených adalimumabom. U pacientov, ktorým sa súčasne nepodával metotrexát, bol výskyt 16/185 (8,6 %) v porovnaní s 1/19 (5,3 %), keď sa adalimumab používal spolu s metotrexátom.

U pacientov s Crohnovou chorobou boli protilátky proti adalimumabu zistené u 7/269 subjektov (2,6 %) liečených adalimumabom.

Pretože analýzy imunogenicity sú pre každý produkt špecifické, nie je vhodné porovnanie s výskytom protilátok proti iným liekom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po subkutánnom podaní jednorazovej dávky 40 mg bola absorpcia a distribúcia adalimumabu pomalá. Maximálne sérové koncentrácie sa dosiahli asi 5 dní po podaní. Priemerná absolútna biologická dostupnosť adalimumabu, na základe troch štúdií, bola 64 % po podaní jednorazovej subkutánnej dávky 40 mg. Po jednorazových intravenózných dávkach v rozpätí od 0,25 do 10 mg/kg boli koncentrácie lieku úmerné dávke. Po dávkach 0,5 mg/kg (~ 40 mg) bol klírens v rozsahu od 11 do 15 ml/hodinu, distribučný objem (V_{ss}) v rozsahu od 5 do 6 litrov a priemerný polčas terminálnej fázy bol približne dva týždne. Koncentrácie adalimumabu v synoviálnej tekutine, stanovené u niekoľkých pacientov s ťažkou reumatoidnou artritídou, boli v rozsahu od 31 do 96 % sérových koncentrácií.

Po subkutánnom podávaní 40 mg Trudexy každý druhý týždeň u pacientov s reumatoidnou artritídou (RA) boli najnižšie priemerné rovnovážne koncentrácie približne 5 µg/ml (bez súčasnej liečby metotrexátom) a 8 až 9 µg/ml (pri súčasnej liečbe metotrexátom). Najnižšie sérové hladiny

adalimumabu v rovnovážnom stave sa zvyšovali približne úmerne s dávkou pri subkutánnom podávaní 20, 40 a 80 mg každý druhý týždeň aj každý týždeň.

U pacientov s Crohnovou chorobou úvodná dávka 80 mg Trudexy v týždni 0 nasledovaná dávkou 40 mg Trudexy v týždni 2 dosahuje počas indukčného obdobia najnižšiu hodnotu sérových koncentrácií adalimumabu približne 5,5 µg/ml. Úvodná dávka 160 mg Trudexy v týždni 0 nasledovaná 80 mg Trudexy v týždni 2 dosahuje počas indukčného obdobia najnižšiu hodnotu sérových koncentrácií adalimumabu približne 12 µg/ml. U tých pacientov s Crohnovou chorobou, ktorí dostávali udržiavaciu dávku 40 mg Trudexy každý druhý týždeň, sa pozorovali priemerné rovnovážne najnižšie hladiny približne 7 µg/ml.

Populačná farmakokinetická analýza údajov od viac ako 1300 pacientov s RA odhalila tendenciu k vyššiemu zdanlivému klírensu adalimumabu so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou. Po úprave vzhľadom na hmotnostné rozdiely, pohlavie a vek preukázal minimálny vplyv na klírens adalimumabu. Sérové hladiny voľného adalimumabu (neviazaného na anti-adalimumabové protilátky, AAA) boli nižšie u pacientov s merateľným AAA. Účinky Trudexy sa neštudovali u detí ani u pacientov so zníženou funkciou pečene alebo obličiek.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje, na základe štúdií toxicity po jednorazovej dávke, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity, neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V štúdií embryofetálnej toxicity/perinatálneho vývoja, uskutočnenej u opíc rodu Cynomolgus, ktorým sa podávali dávky 0, 30 a 100 mg/kg (9 - 17 opíc/skupina), sa nezistil žiadny dôkaz poškodenia plodov, spôsobený adalimumabom. Štúdie karcinogenity a štandardné hodnotenie fertility a postnatálnej toxicity adalimumabu sa neuskutočnili pre nedostatok vhodných modelov pre protilátku s obmedzenou skríženou reaktivitou na TNF hlodavcov a na rozvoj neutralizačných protilátok u hlodavcov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Manitol
Monohydrát kyseliny citrónovej
Trinátriumcitrát
Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Hydroxid sodný
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

18 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke pri teplote 2°C - 8°C. Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšej skladačke. Neuchovávať v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Trudexa 40 mg injekčný roztok v jednodávkovej injekčnej liekovke (sklo typu I) na jednorazové použitie, uzatvorenej gumovou zátkou, hliníkovým krytom a vyklápacím uzáverom.

Balenie obsahuje:

1 injekčnú liekovku (0,8 ml sterilného roztoku), 1 prázdnu sterilnú injekčnú striekačku v púzdre a 2 alkoholom napustené tampóny, všetko v blistri.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/03/257/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

1. september 2003

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

{MM/RRRR}

1. NÁZOV LIEKU

Trudexa 40 mg injekčný roztok naplnený v striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá 0,8 ml jednodávková naplnená striekačka obsahuje 40 mg adalimumabu.

Adalimumab je rekombinantná ľudská monoklonálna protilátka, produkovaná ovariálnymi bunkami čínskeho škrečka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Reumatoidná artritída

Trudexa je indikovaná v kombinácii s metotrexátom na:

- liečbu stredne ťažkej až ťažkej formy reumatoidnej artritídy u dospelých pacientov, u ktorých bola nedostatočná odpoveď na liečbu chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi, vrátane metotrexátu.
- liečbu ťažkej, aktívnej a progresívnej formy reumatoidnej artritídy u dospelých pacientov, ktorí v minulosti neboli liečení metotrexátom.

Trudexa sa môže podávať v monoterapii v prípade neznášanlivosti metotrexátu, alebo ak je pokračovanie liečby metotrexátom nevhodné.

Röntgenovým vyšetrovaním sa preukázalo, že Trudexa znižuje rýchlosť progresie poškodenia kĺbov a zlepšuje fyzické funkcie, keď sa podáva v kombinácii s metotrexátom.

Psoriatická artritída

Trudexa je indikovaná na liečbu aktívnej a progresívnej formy psoriatickej artritídy u dospelých pacientov, u ktorých odpoveď na predchádzajúcu liečbu chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi nebola dostatočná.

Ankylozujúca spondylitída

Trudexa je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s ťažkou aktívnou ankylozujúcou spondylitídou, ktorí neodpovedali adekvátne na konvenčnú liečbu.

Crohnova choroba

Trudexa je indikovaná na liečbu ťažkej aktívnej Crohnovej choroby u pacientov, ktorí napriek úplnej a primeranej liečbe kortikosteroidom a/alebo imunosupresívom na túto liečbu neodpovedali; alebo ktorí túto liečbu netolerujú alebo je u nich táto liečba z liečebných dôvodov kontraindikovaná.

Na úvod liečby sa má Trudexa podávať v kombinácii s kortikosteroidmi. Trudexa sa môže podať ako monoterapia v prípade neznášanlivosti kortikosteroidov alebo keď pokračovanie liečby kortikosteroidmi nie je vhodné (pozri časť 4.2).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Trudexou má začať a monitorovať odborný lekár, skúsený v diagnostike a liečbe reumatoidnej artritídy, psoriatickej artritídy, ankylozujúcej spondylitídy alebo Crohnovej choroby. Pacientom, ktorí sú liečení Trudexou, sa má poskytnúť špeciálna informačná kartička.

Po riadnom zácviku v injekčnej technike si pacienti môžu sami podávať Trudexu, ak ich lekár rozhodne, že je to vhodné a ak je v prípade potreby zaistená lekárska pomoc.

Počas liečby Trudexou sa má optimalizovať iná sprievodná liečba (napr. kortikosteroidy a/alebo imunomodulačné lieky).

Dospelí

Reumatoidná artritída

Odporúčaná dávka Trudexy pre dospelých s reumatoidnou artritídou je 40 mg adalimumabu, podávaného subkutánnou injekciou v jednej dávke každý druhý týždeň. Počas liečby Trudexou má pokračovať liečba metotrexátom.

Počas liečby Trudexou sa môže pokračovať v podávaní glukokortikoidov, salicylátov, nesteroidových antiflogistík alebo analgetík. Kombinácie s chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi, okrem metotrexátu, pozri časti 4.4 a 5.1.

U pacientov, u ktorých došlo pri monoterapii k zníženiu odpovede, môže byť prospešné zvýšenie dávkovacieho režimu na 40 mg adalimumabu každý týždeň.

Psoriatická artritída a ankylozujúca spondylitída

Odporúčaná dávka Trudexy u pacientov s psoriatickou artritídou a ankylozujúcou spondylitídou je 40 mg adalimumabu, podávaného subkutánnou injekciou v jednej dávke každý druhý týždeň.

Údaje, ktoré sú k dispozícii, naznačujú, že pri všetkých horeuvedených indikáciách sa klinická odpoveď na liečbu dosiahne zvyčajne v priebehu 12 týždňov liečby. Pokračovanie liečby sa má starostlivo prehodnotiť u pacienta, ktorý v priebehu tohto obdobia na liečbu neodpovedá.

Crohnova choroba

Odporúčaný úvodný dávkovací režim Trudexy u dospelých pacientov s ťažkou Crohnovou chorobou je 80 mg v týždni 0 nasledovaný 40 mg v týždni 2. V prípade, že je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu, môže sa s vedomím možnosti výskytu vyššieho rizika nežiaducich účinkov na začiatku liečby použiť režim 160 mg v týždni 0 a 80 mg v týždni 2 (dávka môže byť podaná ako štyri injekcie v jeden deň alebo ako dve injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní).

Odporúčaná dávka po úvodnej liečbe je 40 mg každý druhý týždeň, podaná subkutánnou injekciou. Ak pacient ukončil liečbu Trudexou a znaky a príznaky choroby sa znova objavia, Trudexa sa môže aj v takom prípade znova podať. Je málo skúsenosti s opakovaným podaním po viac ako 8 týždňoch od predchádzajúcej dávky.

Počas udržiavacej liečby sa môžu kortikosteroidy postupne znižovať v súlade s postupmi zavedenými v klinickej praxi.

Niektorí pacienti, u ktorých došlo k poklesu odpovede na liečbu, môžu mať prínos zo zvýšenia dávky na 40 mg Trudexy každý týždeň.

Niektorí pacienti, ktorí neodpovedali na liečbu do 4 týždňa, môžu mať prínos z udržiavacej liečby pokračujúcej až do 12 týždňa. Pokračovanie liečby sa má znova starostlivo zvážiť u pacienta, ktorý v priebehu tohto obdobia na liečbu neodpovedal.

Starší pacienti

Nie je potrebná úprava dávky.

Deti a mladiství

Nie sú žiadne skúsenosti u detí.

Pacienti so zníženou funkciou obličiek a/alebo pečene

Účinky Trudexy sa neskúšali u týchto skupín pacientov. Nie je preto možné uviesť žiadne odporúčania pre dávkovanie.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok.

Aktívna tuberkulóza alebo iné závažné infekcie, ako je sepsa a príležitostné infekcie (pozri časť 4.4).

Stredne ťažké až ťažké srdcové zlyhanie (trieda III/IV podľa NYHA) (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Infekcie

Pacienti musia byť dôkladne sledovaní z hľadiska výskytu infekcií vrátane tuberkulózy, a to pred, počas a po ukončení liečby Trudexou. Vzhľadom na to, že vylučovanie adalimumabu môže trvať až päť mesiacov, sledovanie má pokračovať počas celého tohto obdobia.

Liečba Trudexou sa nemá začať u pacientov s aktívnymi infekciami, vrátane chronických alebo lokalizovaných infekcií, až kým nie sú tieto infekcie zvládnuté.

Pacienti, u ktorých sa počas liečby Trudexou objaví nová infekcia, majú byť dôkladne sledovaní. Ak sa u pacienta rozvinie nová závažná infekcia, podávanie Trudexy sa má prerušiť dovtedy, kým sa infekcia nezvládne. Lekári majú byť opatrní pri zvažovaní použitia Trudexy u pacientov s anamnézou rekurentnej infekcie alebo za podmienok, ktoré predisponujú k vzniku infekcie, vrátane použitia súčasnej imunosupresívnej liečby.

Pri liečbe Trudexou boli hlásené závažné infekcie, sepsa, tuberkulóza a iné príležitostné infekcie, vrátane úmrtí.

Ťažké infekcie

V klinických skúškach sa u pacientov, ktorým sa podávala Trudexa, zistilo zvýšené riziko ťažkých infekcií a hlásenia po uvedení lieku na trh podporujú toto zistenie. Obzvlášť závažné sú infekcie ako zápal pľúc, pyelonefritída, septická artritída a septikémia.

Tuberkulóza

U pacientov, ktorým sa podáva Trudexa, sa hlásila tuberkulóza. Je nutné poznamenať, že vo väčšine z týchto hlásení sa jednalo o extrapulmonálnu tuberkulózu, t. j. diseminovanú.

Pred začatím liečby Trudexou musia byť všetci pacienti vyšetrení na aktívnu aj neaktívnu (latentnú) tuberkulóznu infekciu. Toto vyšetrenie má pozostávať z podrobnej lekárskej anamnézy zameranej na výskyt tuberkulózy alebo na možný predchádzajúci kontakt s pacientmi s aktívnou tuberkulózou a na predchádzajúcu a/alebo súčasnú imunosupresívnu liečbu. U všetkých pacientov sa majú urobiť príslušné skriningové vyšetrenia, t.j. kožný tuberkulínový test a röntgen hrudníka (môžu sa použiť lokálne odporúčania). Odporúča sa, aby sa vykonanie týchto testov zaznamenalo do informačnej kartačky pacienta. Predpisujúcim lekárom je potrebné pripomenúť riziko falošne negatívnych výsledkov kožného tuberkulínového testu, zvlášť u ťažko chorých alebo imunokompromitovaných pacientov.

Liečba Trudexou sa nesmie začať u pacientov s diagnostikovanou aktívnou tuberkulózou (pozri časť 4.3).

V prípade diagnózy latentnej tuberkulózy sa musí ešte pred začatím liečby Trudexou začať príslušná antituberkulózná profylaxia v súlade s lokálnymi odporúčaniami. V tejto situácii treba veľmi starostlivo zvážiť pomer prínosu a rizika liečby Trudexou.

Pacientov je potrebné poučiť o tom, aby vyhľadali lekára, ak sa počas liečby Trudexou, alebo po jej ukončení objavia znaky/príznaky, ktoré poukazujú na tuberkulózu (napríklad pretrvávajúci kašeľ, chradnutie/úbytok telesnej hmotnosti, mierna horúčka).

Iné oportúnne infekcie

V súvislosti s liečbou Trudexou sa vyskytli hlásenia vážnych a ťažkých oportúnnych infekcií, napríklad pneumónia spôsobená *Pneumocystis carinii*, diseminovaná histoplazmóza, listerióza a aspergilóza.

Ak pacient, ktorému sa podáva Trudexa, javí dlhodobé/atypické príznaky/znaky infekcií alebo celkového zhoršenia, musia sa zhodnotiť prevládajúce oportúnne stavy.

Reaktivácia hepatitídy B

U pacientov, ktorí sú chronickí nosiči vírusu hepatitídy B (HBV), sa pri podávaní TNF-antagonistov, vrátane Trudexy, vyskytla reaktivácia hepatitídy B. Niektoré prípady sa skončili smrteľne. U pacientov s rizikom infekcie HBV sa má vyhodnotiť prítomnosť infekcie HBV ešte pred začiatkom liečby Trudexou. U nosičov HBV, u ktorých je potrebná liečba Trudexou, sa majú podrobne sledovať znaky a príznaky aktívnej infekcie HBV počas liečby a počas niekoľkých mesiacov po ukončení liečby. Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o liečbe pacientov, ktorí sú nosičmi HBV, antivirotikami spolu s TNF-antagonistami na zabránenie reaktivácie HBV. U pacientov s reaktiváciou HBV sa má ukončiť podávanie Trudexy a má sa začať účinná antivírusová liečba s primeranou podpornou liečbou.

Neurologické príhody

Podávanie antagonistov TNF vrátane Trudexy bolo v zriedkavých prípadoch spojené s novým objavením sa alebo exacerbáciou klinických príznakov a/alebo rádiografickým nálezom demyelinizačného ochorenia. Predpisujúci lekári majú opatrne postupovať pri zvažovaní použitia Trudexy u pacientov s už existujúcimi alebo novovzniknutými demyelinizačnými poruchami centrálného nervového systému.

Alergické reakcie

Pri subkutánnom podávaní Trudexy v klinických štúdiách neboli hlásené závažné nežiaduce alergické reakcie. V klinických štúdiách s Trudexou sa menej často vyskytli nezávažné alergické reakcie. Po uvedení lieku na trh boli závažné alergické reakcie vrátane anafylaxie po podaní Trudexy hlásené

veľmi zriedkavo. Ak sa vyskytne anafylaktická reakcia alebo iná závažná alergická reakcia, treba okamžite prerušiť liečbu Trudexou a začať príslušnú liečbu.

Ochranný kryt ihly injekčnej striekačky obsahuje prírodnú gumu (latex). U pacientov citlivých na latex to môže spôsobiť ťažké alergické reakcie.

Imunosupresia

V štúdiu u 64 pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli liečení Trudexou, nebolo dokázané potlačenie oneskoreného typu precitlivenosti, zníženie hladín imunoglobulínov alebo zmena v počte efektorových T a B buniek a NK buniek, monocytov/makrofágov a neutrofilov.

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

V kontrolovaných častiach klinických skúšok s TNF-antagonistami bolo medzi pacientmi užívajúcimi TNF-antagonistov pozorovaných viac prípadov malignít, vrátane lymfómov v porovnaní s kontrolnou skupinou. Napriek tomu bol tento výskyt zriedkavý. Okrem toho existuje zvýšené riziko vzniku lymfómu u pacientov s reumatoidnou artritídou s dlhodobým, vysoko aktívnym zápalovým ochorením, ktoré ovplyvňuje závažnosť rizika. Podľa súčasných poznatkov nemôže byť eventúálne riziko vzniku lymfómov alebo iných malignít u pacientov liečených TNF-antagonistami vylúčené.

Neboli vykonané žiadne štúdie, zahŕňujúce pacientov s malignitou v anamnéze alebo pacientov, u ktorých sa pokračovalo liečbou s Trudexou po rozvinutí malignity. Preto sa má pri zvažovaní liečby Trudexou u týchto pacientov postupovať s mimoriadnou opatrnosťou (pozri časť 4.8).

Vo výskumnej klinickej skúške hodnotiacej používanie inej anti-TNF látky, infliximabu, sa hlásilo u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP) viac malignít, predovšetkým v pľúcach alebo hlave a hrdle, u pacientov liečených infliximabom v porovnaní s pacientmi v kontrolnej skupine. U všetkých pacientov sa v anamnéze uvádzalo silné fajčenie. Preto je potrebná obozretnosť pri používaní akéhokoľvek TNF-antagonistu u pacientov s CHOCHP, ako aj u pacientov so zvýšeným rizikom malignity kvôli silnému fajčeniu.

Hematologické reakcie

S TNF blokujúcimi látkami sa zriedkavo hlásila pancytopenia vrátane aplastickej anémie. Pri podávaní Trudexy boli zriedkavo hlásené nežiaduce účinky hematologického systému vrátane liečebne významnej cytopenie (napr. trombocytopenia, leukopénia). Všetci pacienti užívajúci Trudexu musia byť upozornení na nutnosť ihneď vyhľadať lekársku pomoc, ak spozorujú znaky a príznaky naznačujúce krvnú dyskráziu (napr. pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť). U pacientov s potvrdenými významnými hematologickými abnormalitami sa má zvážiť ukončenie liečby Trudexou.

Očkovanie

Podobné protilátkové odpovede po očkovaní štandardnou 23-zložkovou pneumokokovou vakcínou a trojzložkovou chrípkovou vakcínou sa pozorovali v štúdiu u 226 dospelých jedincov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli liečení adalimumabom alebo placebom. Nie sú dostupné žiadne údaje o sekundárnom prenose infekcie živými vakcínami u pacientov, ktorým sa podáva Trudexa. Pacientov, užívajúcich Trudexu, je možné súčasne očkovať, s výnimkou živých vakcín.

Kongestívne srdcové zlyhanie

V klinickej štúdiu s ďalším antagonistom TNF sa pozorovalo zhoršenie kongestívneho srdcového zlyhania a zvýšenie úmrtnosti na srdcové zlyhanie. U pacientov užívajúcich Trudexu boli hlásené tiež prípady zhoršenia kongestívneho srdcového zlyhania. U pacientov s miernym srdcovým zlyhaním (trieda I/II podľa NYHA) sa má Trudexa použiť s opatrnosťou. Trudexa je kontraindikovaná pri

stredne ťažkom alebo ťažkom srdcovom zlyhaní (pozri časť 4.3). U pacientov, u ktorých sa rozvinuli nové, alebo sa zhoršili príznaky kongestívneho srdcového zlyhania, sa musí liečba Trudexou prerušiť.

Autoimúnne procesy

Liečba Trudexou môže viesť k tvorbe autoimúnnych protilátok. Účinok dlhodobej liečby na rozvoj autoimúnnych ochorení nie je známy. Ak sa u pacienta po liečbe Trudexou rozvinú príznaky naznačujúce syndróm podobný lupusu a má pozitívne protilátky proti dvojreťazcovej DNA, nemá sa Trudexa ďalej podávať (pozri časť 4.8).

Súčasné podávanie antagonistov TNF a anakinry

V klinických štúdiách sa pri súčasnom použití anakinry a etanerceptu, antagonistu TNF, vyskytli závažné infekcie bez dosiahnutia ďalšieho klinického prínosu v porovnaní so samotným etanerceptom. Vzhľadom na povahu nežiaducich účinkov pozorovaných pri kombinovanej terapii etanerceptom a anakinrou sa podobné toxicity môžu vyskytnúť aj pri kombinácii anakinry a iného antagonistu TNF. Preto sa neodporúča kombinácia adalimumabu a anakinry.

Chirurgické zákroky

Je k dispozícii len limitované množstvo údajov o bezpečnosti pri chirurgických zákrokoch u pacientov liečených Trudexou. Ak je naplánovaný chirurgický zákrok, treba vziať do úvahy dlhý biologický polčas adalimumabu. Pacient, ktorý užíva Trudexu a vyžaduje chirurgický zákrok, sa musí kvôli infekciám dôkladne monitorovať a prípadne sa majú vykonať vhodné opatrenia. U pacientov užívajúcich Trudexu a podstupujúcich artroplastiku je k dispozícii minimálne množstvo údajov o bezpečnosti.

Obštrukcia tenkého čreva

Nedostatočná odpoveď pri liečbe Crohnovej choroby môže naznačovať výskyt fixovanej fibrotickej striktúry, ktorá môže vyžadovať chirurgickú liečbu. Údaje, ktoré sú k dispozícii, naznačujú, že Trudexa nezhoršuje alebo nespôsobuje striktúry.

4.5 Liekové a iné interakcie

Trudexa sa študovala u pacientov s reumatoidnou artritídou a psoriatickou artritídou, liečených v monoterapii a v kombinácii s metotrexátom. Pri podávaní Trudexy spolu s metotrexátom bola tvorba protilátok nižšia v porovnaní s monoterapiou. Podávanie Trudexy bez metotrexátu viedlo k zvýšenej tvorbe protilátok, zvýšenému klírensu a zníženej účinnosti adalimumabu (pozri časť 5.1).

4.6 Gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku Trudexy.

V štúdiách vývojovej toxicity, uskutočnených na opiciach, neboli zistené náznaky toxicity u matky, embryotoxicity alebo teratogenity. Predklinické údaje o účinku adalimumabu na postnatálnu toxicitu a plodnosť nie sú dostupné (pozri časť 5.3).

Adalimumab, podávaný v tehotenstve, môže vzhľadom na inhibíciu TNF α ovplyvniť normálne imunitné odpovede novorodenca. Podávanie adalimumabu počas tehotenstva sa neodporúča. Ženám vo fertilnom veku sa striktne odporúča používať primeranú antikoncepciu, aby sa predišlo gravidite, a pokračovať v jej používaní aspoň päť mesiacov po poslednom podaní Trudexy.

Používanie počas laktácie

Nie je známe, či sa adalimumab vylučuje do materského mlieka, alebo či sa po podaní systémovo absorbuje.

Pretože sa však ľudské imunoglobulíny vylučujú do mlieka, ženy nesmú dojčiť aspoň päť mesiacov po poslednom podaní Trudexy.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Klinické skúšky

Trudexa sa študovala u 5293 pacientov v kontrolovaných a otvorených štúdiách počas 60 mesiacov. Tieto štúdie zahŕňali pacientov s krátkodobým a dlhodobým ochorením na reumatoidnú artritídu, ako aj pacientov s psoriatickou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou a Crohnovou chorobou. Údaje v tabuľke 1 sú založené na kontrolovaných štúdiách (I – IX, CLASSIC I, GAIN a CHARM) (popísaných v časti 5.1) zahŕňajúcich 3271 pacientov užívajúcich Trudexu a 1809 pacientov užívajúcich placebo alebo účinný komparátor počas kontrolovanej fázy.

Podiel pacientov, ktorí prerušili liečbu v dôsledku vedľajších účinkov počas dvojito-zaslepených, kontrolovaných častí štúdií I – IX, CLASSIC a CHARM bol 5,7 % u pacientov liečených Trudexou a 5,3 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

Vedľajšie účinky, prinajmenšom s pravdepodobnou kauzálnou súvislosťou s adalimumabom v štúdiách I – IX, CLASSIC I, GAIN a CHARM a to klinické aj laboratórne, sú zoradené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie (veľmi časté $\geq 1/10$; časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$; menej časté $\geq 1/1000$ až $\leq 1/100$) a zriedkavé $< 1/1000$ v tabuľke 1. V každej frekvenčnej skupine sú nežiaduce účinky uvedené podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1
Nežiaduce účinky v klinických štúdiách

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Infekcie a nákazy	Časté	infekcie dolných dýchacích ciest (vrátane pneumónie, bronchitídy), vírusové infekcie (vrátane chrípky, herpetických infekcií), kandidózy, bakteriálne infekcie (vrátane infekcií močového traktu), infekcia horných dýchacích ciest
	Menej časté	sepsa, oportúnne infekcie (vrátane tuberkulózy, histoplazmózy), absces, infekcia kĺbu, infekcia rany, kožná infekcia (vrátane celulitídy a impetiga), povrchové hubovité infekcie (vrátane kože, nechty a chodidla)
	Zriedkavé	nekrotizačná fasciitída, vírusová meningitída, divertikulitída
Benígne a malígne nádory (vrátane cýst a polypov)	Menej časté	kožný papilóm
	Zriedkavé	lymfóm, nádory pevných orgánov (vrátane prsníkového, vaječníkového, semenníkového), skvamózny bunkový karcinóm kože
Ochorenia krvi a lymfatického systému	Časté	lymfopénia

	Menej časté	neutropénia (vrátane agranulocytózy), leukopénia, trombocytopénia, anémia, lymfadenopatia, leukocytóza
	Zriedkavé	pancytopénia, idiopatická trombocytopenická purpura
Poruchy imunitného systému	Menej časté	systémový lupus erythematosus, angioedém, lieková hypersenzitivita, sezónna alergia
	Zriedkavé	sérová choroba
Poruchy endokrinného systému	Zriedkavé	poruchy štítnej žľazy (vrátane strumy)
Poruchy metabolizmu a výživy	Menej časté	hypokalémia, zvýšenie lipidov, poruchy chuti do jedla (vrátane anorexie), hyperurikémia
	Zriedkavé	hyperkalcémia
Psychiatrické poruchy a ochorenia	Menej časté	poruchy nálady, anxióza (vrátane nervozity a agitovanosti)
Poruchy nervového systému	Časté	závrat (vrátane vertiga), bolesť hlavy, neurologické poruchy vnímania (vrátane parestézie)
	Menej časté	synkopa, migréna, tremor, poruchy spánku
	Zriedkavé	skleróza multiplex
Ochorenia oka	Časté	infekcia, podráždenie alebo zápal oka
	Menej časté	zrková porucha, poruchy zrakového vnímania
	Zriedkavé	hnisavý zápal oka, zápal dúhovky, glaukóm
Ochorenia ucha a labyrintu	Menej časté	pískanie v ušiach, nepríjemný pocit v uchu (vrátane bolesti a opuchu)
	Zriedkavé	strata sluchu
Ochorenia srdca a poruchy srdcovej činnosti	Menej časté	arytmie, tachykardia, palpitácie
	Zriedkavé	zástava srdca, nedostatočnosť koronárnej artérie, angina pectoris, perikardiálny výpotok
Cievne poruchy	Menej časté	hypertenzia, nával horúčavy, hematóm
	Zriedkavé	cievna oklúzia, aortálna stenóza, tromboflebitída, aneuryzma aorty
Ochorenia dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	kašeľ, nazofaryngálna bolesť
	Menej časté	astma, dyspnoe, dysfónia, prekrvenie nazálnej sliznice

	Zriedkavé	pľúcny opuch, faryngálny opuch, pleurálny výpotok, zápal pohrudnice
Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu	Časté	hnačka, abdominálna bolesť, stomatitída a vredy v ústach, nauzea
	Menej časté	krvácanie z konečníka, gastritída, vracanie, porucha trávenia, abdominálny meteorizmus, konstipácia
	Zriedkavé	stenóza čriev, kolitída, enteritída, ezofagitída
Ochorenia pečene a žlčových ciest	Časté	zvýšenie pečeňových enzýmov
	Zriedkavé	nekróza pečene, hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	vyrážka, dermatitída a ekzém, svrbenie, vypadávanie vlasov
	Menej časté	urtikária, psoriáza, ekchymóza a zvýšená tvorba modrín, purpura
	Zriedkavé	multiformný erytém, zápal podkožného tuku
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	bolesť kostí a svalov
	Zriedkavé	rabdomyolýza
Poruchy obličiek a močovej sústavy	Menej časté	hematúria, poškodenie funkcie obličiek, dráždenie močového mechúra a uretry
	Zriedkavé	vyučovanie bielkovín močom, obličková bolesť
Ochorenia reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	poruchy menštruačného cyklu a poruchy krvácania z maternice
Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	reakcia v mieste podania injekcie (vrátane bolesti, opuchu, začervenania alebo svrbenia)
	Časté	horúčkovitý stav, únava (vrátane asténie a nekľudu)
	Menej časté	bolesť na hrudníku, opuch, chrípke podobné ochorenie
Abnormálne laboratórne a funkčné vyšetrenia	Menej časté	zvýšenie krvnej kreatínfosfokinázy, predĺžený aktivovaný parciálny tromboplastínový čas, prítomnosť protilátok
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Menej časté	náhodné poranenia, zhoršenie hojenia

Reakcie v mieste podania injekcie

V siedmich kontrolovaných štúdiách sa u 16 % pacientov liečených Trudexou objavili reakcie v mieste podania injekcie (erytém a/alebo svrbenie, krvácanie, bolesť alebo opuch) v porovnaní s 10 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo alebo účinná kontrola. Reakcie v mieste vpichu všeobecne nevyžadovali prerušenie podávania lieku.

Infekcie

V dvanástich kontrolovaných štúdiách sa u pacientov liečených Trudexou vyskytla infekcia vo frekvencii 1,49 prípadu na pacienta za rok a u pacientov, ktorým sa podávalo placebo alebo účinná kontrola vo frekvencii 1,42 prípadu na pacienta za rok. Infekcie predstavovali najmä infekcie horných dýchacích ciest, bronchitídu a infekcie močových ciest. Po odznení infekcie väčšina pacientov pokračovala v liečbe Trudexou.

Incidencia závažných infekcií bola 0,03 prípadov na pacienta za rok u pacientov liečených Trudexou a 0,03 prípadu na pacienta za rok u pacientov, ktorým sa podávalo placebo a účinná kontrola.

V kontrolovaných a otvorených štúdiách s Trudexou sa hlásili závažné infekcie (vrátane zriedkavo sa vyskytujúcich fatálnych infekcií), ktoré zahŕňali hlásenia o výskyte tuberkulózy (vrátane miliárnych a extrapulmonálnych lokácií) a invazívnych oportúnnych infekcií (napr. diseminovaná histoplazmóza, pneumocystová pneumónia, aspergilóza a listerióza). Väčšina prípadov tuberkulózy sa vyskytla v priebehu prvých ôsmich mesiacov od začiatku liečby a môže odrážať opätovné vzplanutie latentného ochorenia.

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

Počas kontrolovaných častí desiatich skúšok Trudexy trvajúcich minimálne 12 týždňov (I-IX a CHARM) u pacientov so strednou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, psoriatickou artritídou alebo ankylozujúcou spondylitídou a Crohnovou chorobou sa malignity, iné ako lymfóm a nemelanómová rakovina kože, zistili s frekvenciou (95 % interval spoľahlivosti) 5,7 (3,3; 10,1) na 1000 pacient-rokov medzi 2887 pacientmi liečenými Trudexou v porovnaní s 4,1 (1,5; 10,9) na 1000 pacient-rokov medzi 1570 kontrolnými pacientmi (stredná dĺžka trvania liečby Trudexou bola 5,7 mesiacov a v kontrolnej skupine pacientov 5,5 mesiacov). Frekvencia (95 % interval spoľahlivosti) nemelanómového druhu rakoviny kože bola 7,6 (4,7; 12,4) na 1000 pacient-rokov medzi pacientmi liečenými Trudexou a 2,0 (0,5; 8,2) na 1000 pacient-rokov medzi kontrolnými pacientmi. Z karcinómov kože sa skvamózne bunkové karcinómy vyskytli s frekvenciou (95 % interval spoľahlivosti) 2,4 (1,0; 5,7) na 1000 pacient-rokov medzi pacientmi liečenými Trudexou a 0 na 1000 pacient-rokov medzi kontrolnými pacientmi. Frekvencia (95 % interval spoľahlivosti) lymfómov bola 1,0 (0,2; 3,8) na 1000 pacient-rokov medzi pacientmi liečenými Trudexou a 1,0 (0,1; 7,3) na 1000 pacient-rokov medzi kontrolnými pacientmi.

Ak sa skombinujú kontrolované časti desiatich skúšok (I-IX a CHARM) a prebiehajúce otvorené rozšírené štúdie so strednou dobou trvania približne 2 roky zahrňajúce 4843 pacientov a viac ako 13000 pacient-rokov liečby, pozorovaná frekvencia malignít, iných ako lymfóm a nemelanómový druh rakoviny kože, je približne 13,6 na 1000 pacient-rokov. Pozorovaná frekvencia nemelanómovej rakoviny kože je približne 9,0 na 1000 pacient-rokov a pozorovaná frekvencia lymfómov je približne 1,2 na 1000 pacient-rokov.

V postmarketingovej praxi od januára 2003, prevažne u pacientov s reumatoidnou artritídou, je hlásená frekvencia malignít iných ako lymfómy a nemelanómový druh rakoviny kože približne 1,7 na 1000 pacient-rokov. Hlásené frekvencie nemelanómového druhu rakoviny kože a lymfómov sú približne 0,2 a 0,4 na 1000 pacient-rokov (pozri časť 4.4).

Autoprotilátky

U pacientov sa robilo vyšetrenie vzoriek séra na autoprotilátky v rôznych časových intervaloch v štúdiách I-V s reumatoidnou artritídou. V týchto štúdiách sa u pacientov, ktorí mali negatívne východiskové titre antinukleových protilátok, zistili pozitívne titre v 24 týždni liečby u 11,9 %

pacientov liečených Trudexou a u 8,1 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo a aktívna kontrola. Vo všetkých štúdiách s reumatoidnou artritídou a psoriatickou artritídou sa vyvinuli u dvoch z 3441 pacientov liečených Trudexou klinické príznaky poukazujúce na novovzniknutý lupusu podobný syndróm. Po prerušení liečby sa stav pacientov zlepšil. U žiadneho pacienta sa nerozvinula lupózna glomerulonefritída alebo symptómy postihnutia centrálného nervového systému.

Zvýšenie pečeňových enzýmov

Klinické skúšanie s reumatoidnou artritídou: v kontrolovaných klinických skúškach s reumatoidnou artritídou (Štúdie I-IV) bolo zvýšenie ALT podobné u pacientov, ktorým sa podával adalimumab alebo placebo. U pacientov s včasnou reumatoidnou artritídou (dĺžka ochorenia menej ako 3 roky) (Štúdia V) zvýšenie ALT bolo častejšia v ramene s kombinovanou terapiou (Trudexa/metotrexát) v porovnaní so skupinou s monoterapiou metotrexátom alebo skupinou s monoterapiou Trudexou.

Klinické skúšanie s psoriatickou artritídou: zvýšenie hladiny ALT sa vyskytlo častejšie u pacientov s psoriatickou artritídou (Štúdie VI-VII) v porovnaní s pacientmi v klinických štúdiách s reumatoidnou artritídou.

Vo všetkých štúdiách (I-VII) boli pacienti so zvýšenou ALT asymptomatickí a zvýšenia boli vo väčšine prípadov prechodné a upravili sa v priebehu ďalšej liečby.

Klinické skúšanie s Crohnovou chorobou: v kontrolovaných klinických skúškach bolo zvýšenie ALT podobné u pacientov, ktorým sa podával adalimumab alebo placebo.

Ďalšie nežiaduce reakcie po uvedení lieku na trh alebo vo fáze IV klinických skúšok

V tabuľke 2 sú uvedené nežiaduce reakcie, ktoré sa hlásili na základe postmarketingového dohľadu alebo IV fázy klinických skúšok:

Tabuľka 2
Nežiaduce účinky po uvedení lieku na trh a vo fáze IV klinických skúšok

Trieda orgánového systému	Nežiaduca reakcia
Ochorenia pečene a žlčových ciest	reaktivácia hepatitídy B
Poruchy nervového systému	demyelinizačné poruchy (napr. optická neuritída)
Ochorenia dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	intersticiálna pľúcna choroba vrátane pulmonálnej fibrózy
Poruchy kože a podkožného tkaniva	kutánná vaskulitída
Poruchy imunitného systému	anafylaxia

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách nebola pozorovaná žiadna toxicita, obmedzujúca dávku. Najvyššou hodnotenou dávkou bola opakovaná intravenózna dávka 10 mg/kg.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: selektívne imunosupresívum. ATC kód: L04AA17

Mechanizmus účinku

Adalimumab sa špecificky viaže na TNF a neutralizuje biologickú funkciu TNF blokovaním jeho interakcie s p55 and p75 receptormi TNF na povrchu bunky.

Adalimumab tiež moduluje biologické odpovede, ktoré sú navodené alebo regulované TNF, vrátane zmien hladín adhezívnych molekúl, ktoré zodpovedajú za migráciu leukocytov (ELAM-1, VCAM-1 a ICAM-1 pri $IC_{50} 1 - 2 \times 10^{-10}$ mol/l).

Farmakodynamické účinky

U pacientov s reumatoidnou artritídou sa po liečbe Trudexou pozoroval rýchly pokles hladín reaktantov akútnej fázy zápalu (C-reaktívny proteín (CRP) a sedimentácia erytrocytov (FW)) a sérových cytokínov (IL-6) oproti východiskovému stavu. Po podaní Trudexy sa znížili aj sérové koncentrácie matrixových metaloproteináz (MMP-1 a MMP-3), ktoré vyvolávajú remodeláciu tkaniva, zodpovednú za deštrukciu chrupky. U pacientov liečených Trudexou zvyčajne došlo k zlepšeniu hematologických znakov chronického zápalu.

U pacientov s Crohnovou chorobou sa tiež pozoroval rýchly pokles hladín C-reaktívneho proteínu.

Klinické štúdie

Reumatoidná artritída

Trudexa bola hodnotená vo všetkých klinických štúdiách s reumatoidnou artritídou u viac ako 3000 pacientov. Niektorí pacienti boli liečení až 60 mesiacov. Účinnosť a bezpečnosť Trudexy v liečbe reumatoidnej artritídy bola hodnotená v piatich randomizovaných, dvojito zaslepených a dobre kontrolovaných štúdiách.

V štúdii I bolo hodnotených 271 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, vo veku ≥ 18 rokov, u ktorých zlyhala terapia aspoň jedným chorobu modifikujúcim antireumatickým liekom a liečba metotrexátom v dávkach od 12,5 do 25 mg (10 mg v prípade neznášanlivosti metotrexátu) každý týždeň pri konštantnej dávke 10 až 25 mg každý týždeň mala nedostatočnú účinnosť. Pacienti dostávali dávky 20, 40 alebo 80 mg Trudexy alebo placebo každý druhý týždeň počas 24 týždňov.

V štúdii II sa hodnotilo 544 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ktorí boli vo veku 18 rokov a viac, u ktorých zlyhala terapia aspoň jedným chorobu modifikujúcim antireumatickým liekom. Pacientom boli každý druhý týždeň po dobu 26 týždňov podávané subkutánne dávky 20 alebo 40 mg Trudexy a placebo v týždňoch bez podania aktívnej liečby, alebo bolo rovnakú dobu podávané každý týždeň placebo. Nebolo povolené podávanie žiadneho iného chorobu modifikujúceho antireumatického lieku.

V štúdii III sa hodnotilo 619 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ktorí boli vo veku 18 rokov a viac, u ktorých liečba metotrexátom v dávkach od 12,5 do 25 mg (10 mg v prípade neznášanlivosti metotrexátu) raz týždenne pri konštantnej dávke 10 až 25 mg raz týždenne nebola dostatočne účinná. V tejto štúdii boli tri skupiny. Prvá skupina dostávala injekcie placebo raz týždenne počas 52 týždňov. Druhá skupina dostávala 20 mg Trudexy každý týždeň počas 52 týždňov. Tretia skupina dostávala 40 mg Trudexy každý druhý týždeň a placebo v týždňoch bez podania aktívnej liečby. Potom boli pacienti zaradení do otvorenej predĺženej fázy štúdie, v ktorej sa podávalo 40 mg Trudexy každý druhý týždeň počas 60 mesiacov.

V štúdii IV sa primárne hodnotila bezpečnosť u 636 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ktorí boli vo veku 18 rokov a viac. Štúdie sa zúčastnili pacienti, ktorí ešte neboli liečení chorobu modifikujúcim antireumatickým liekom alebo pacienti s predchádzajúcou reumatoidnou liečbou, v ktorej naďalej pokračovali, pod podmienkou, že liečba bola stabilná minimálne 28 dní. Tieto terapie zahŕňujú metotrexát, leflunomid, hydroxylchlorochín, sulfasalazín a/alebo soli zlata. Pacienti boli randomizovaní na 40 mg Trudexy alebo placebo, ktoré dostávali každý druhý týždeň počas 24 týždňov.

V štúdii V sa hodnotilo 799 dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou včasnou reumatoidnou artritídou doposiaľ neliečených metotrexátom (priemerné trvanie ochorenia menej ako 9

mesiacov). Táto štúdia hodnotila účinnosť 40 mg Trudexy každý druhý týždeň v monoterapii a metotrexátu v monoterapii, na zníženie znakov a príznakov a rýchlosti progresie poškodenia kĺbov u reumatoidnej artritídy počas 104 týždňov.

Primárnym koncovým ukazovateľom v štúdiu I, II a III a sekundárnym koncovým ukazovateľom v štúdiu IV bolo percento pacientov, u ktorých sa dosiahla odpoveď ACR 20 v 24. alebo 26. týždni. Primárnym koncovým ukazovateľom v štúdiu V bolo percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 50 v 52. týždni. Štúdie III a V mali ďalší primárny výsledný ukazovateľ po 52 týždňoch, a to spomalenie progresie ochorenia (hodnotené pomocou výsledkov röntgenu). Štúdia III mala primárny koncový ukazovateľ aj zmenu v kvalite života.

ACR odpoveď

Percento pacientov liečených Trudexou, u ktorých sa dosiahla odpoveď ACR 20, 50 a 70, bolo konzistentné v štúdiách I, II a III. Výsledky pre dávku 40 mg každý druhý týždeň sú zhrnuté v tabuľke 3.

Tabuľka 3: ACR odpovede v placebom kontrolovaných štúdiách (percento pacientov)

Odpoveď	Štúdia I ^{a**}		Štúdia II ^{a**}		Štúdia 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 mesiacov	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 mesiacov	NA	NA	NA	NA	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 mesiacov	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 mesiacov	NA	NA	NA	NA	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 mesiacov	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 mesiacov	NA	NA	NA	NA	4,5 %	23,2 %
^a Štúdia I po 24 týždňoch, štúdia II po 26 týždňoch a štúdia III po 24 a 52 týždňoch						
^b 40 mg Trudexy podávanej každý druhý týždeň						
^c MTX = metotrexát						
^{**} p < 0,01, Trudexa <i>versus</i> placebo						

V štúdiách I - IV sa po 24 alebo po 26 týždňoch v porovnaní s placebom zlepšili všetky jednotlivé zložky kritérií odpovede ACR (počet bolestivých a opuchnutých kĺbov, hodnotenie aktivity ochorenia a bolesti lekárom a pacientom, skóre indexu postihnutia (HAQ) a hodnoty CRP (mg/dl)). V štúdiu III tieto zlepšenia pretrvávali počas 52 týždňov. Okrem toho stupeň dosiahnutej odpovede ACR pretrvával u väčšiny pacientov, ktorí boli sledovaní v otvorenej predĺženej fáze štúdie do týždňa 104. 114 pacientom z 207 sa ďalej počas 60 mesiacov podávalo 40 mg Trudexy každý druhý týždeň. V 60 mesiaci bola odpoveď ACR 20 u 86 pacientov, ACR 50 u 72 pacientov a ACR 70 u 41 pacientov.

V štúdiu IV bola odpoveď ACR 20 u pacientov liečených Trudexou spolu so štandardnou liečbou štatisticky signifikantne lepšia ako u pacientov, ktorým sa podávalo placebo spolu so štandardnou liečbou (p < 0,001).

V štúdiách I –IV dosiahli pacienti liečení Trudexou štatisticky významné odpovede ACR 20 a 50 v porovnaní s placebom a to už o jeden až dva týždne od začiatku liečby.

V štúdiu V u pacientov s včasnou reumatoidnou artritídou, ktorí doposiaľ neboli liečení metotrexátom, viedla kombinovaná terapia Trudexou a metotrexátom k rýchlejšej a významne väčšej odpovedi ACR

ako monoterapia metotrexátom a monoterapia Trudexou v 52. týždni a odpoveď pretrvávala aj v 104. týždni (pozri tabuľku 4).

**Tabuľka 4: ACR odpoveď v štúdiu V
(percento pacientov)**

Odpoveď	MTX n=257	Trudexa n=274	Trudexa/MT X n=268	Hodnota p ^a	Hodnota p ^b	Hodnota p ^c
ACR 20						
Týždeň 52	62,6 %	54,4 %	72,8 %	0,013	< 0,001	0,043
Týždeň 104	56,0 %	49,3 %	69,4 %	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
Týždeň 52	45,9 %	41,2 %	61,6 %	< 0,001	< 0,001	0,317
Týždeň 104	42,8 %	36,9 %	59,0 %	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
Týždeň 52	27,2 %	25,9 %	45,5 %	< 0,001	< 0,001	0,656
Týždeň 104	28,4 %	28,1 %	46,6 %	< 0,001	< 0,001	0,864
a. Hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie metotrexátom a kombinovanej terapie Trudexa/metotrexát pomocou Mann-Whitneyho U testu. b. Hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie Trudexou a kombinovanej terapie Trudexa/metotrexát pomocou Mann-Whitneyho U testu. c. Hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie Trudexou a monoterapie metotrexátom pomocou Mann-Whitneyho U testu.						

V 52. týždni dosiahlo 42,9 % pacientov liečených kombináciou Trudexa/metotrexát klinickú remisiu (DAS28 < 2,6) v porovnaní s 20,6 % pacientov liečených metotrexátom v monoterapii a 23,4 % pacientov liečených adalimumabom v monoterapii. Kombinovaná terapia Trudexa/metotrexát bola klinicky a štatisticky lepšia ako monoterapia metotrexátom ($p < 0,001$) a Trudexou ($p < 0,001$) z hľadiska dosiahnutia stavu nízkej aktivity ochorenia u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou formou reumatoidnej artritídy diagnostikovanej v nedávnom období. Odpoveď v dvoch monoterapeutických ramenách štúdie bola podobná ($p = 0,447$).

Rádiografická odpoveď

V štúdiu III, kde priemerná dĺžka trvania reumatoidnej artritídy u pacientov liečených Trudexou bola približne 11 rokov, bolo štrukturálne poškodenie kĺbov hodnotené rádiograficky a vyjadrené ako zmena modifikovaného celkového Sharpovho skóre a jeho komponentov, skóre erózie a skóre zúženia kĺbovej štrbiny. U pacientov liečených Trudexou/metotrexátom sa zistila významne menšia rádiografická progresia v 6. a 12. mesiaci liečby ako u pacientov liečených metotrexátom v monoterapii (pozri tabuľku 5). Údaje z otvorenej predĺženej fázy ukazujú, že zníženie stupňa progresie štrukturálneho poškodenia pretrváva v podskupinách pacientov 60 mesiacov. 113 z 207 pacientov pôvodne liečených 40 mg Trudexy každý druhý týždeň bolo rádiograficky vyhodnotených po 5 rokoch. Z nich u 66 nedošlo k progresii štrukturálneho poškodenia, čo sa definovalo ako nulová alebo nižšia zmena TSS (Total Sharp Score).

Tabuľka 5: Priemerné rádiografické zmeny po 12 mesiacoch v štúdiu III

	Placebo/MTX ^a	TRUDEXA/MT X 40 mg každý druhý týždeň	Placebo/MTX- TRUDEXA/MT X (95 % interval spôľahlivosti ^b)	Hodnota p
Celkové Sharpovo skóre	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^c
Skóre erózie	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001

Skóre JSN ^d	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002
------------------------	-----	-----	----------------	-------

^a metotrexát

^b 95 % intervaly spoľahlivosti pre rozdiely zmeny skóre medzi metotrexátom a Trudexou.

^c na základe analýzy poradia

^d zúženie kĺbovej štrbiny

V štúdií V bolo štrukturálne poškodenie kĺbov hodnotené rádiograficky a vyjadrené ako zmena upraveného celkového Sharpovho skóre (pozri tabuľku 6).

Tabuľka 6: Rádiografické priemerné zmeny v týždni 52 v štúdií V

	MTX n=257 (95% interval spoľahlivosti)	Trudexa n=274 (95% interval spoľahlivosti)	Trudexa/MTX n=268 (95% interval spoľahlivosti)	Hodnota p ^a	Hodnota p ^b	Hodnota p ^c
Celkové Sharpovo skóre	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Skóre erózie	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN skóre	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151
a. Hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie metotrexátom a kombinovanej terapie Trudexa/metotrexát pomocou Mann-Whitneyho U testu. b. Hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie Trudexou a kombinovanej terapie Trudexa/metotrexát pomocou Mann-Whitneyho U testu. c. Hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie Trudexou a monoterapie metotrexátom pomocou Mann-Whitneyho U testu.						

Po 52 a 104 týždňoch terapie bolo percento pacientov bez progresie (zmena upraveného Sharpovho skóre oproti východiskovej hodnote $\leq 0,5$) významne vyššie pri kombinovanej terapii Trudexa/metotrexát (63,8 %, resp. 61,2 %) v porovnaní s monoterapiou metotrexátom (37,4 %, resp. 33,5 %, $p < 0,001$) a monoterapiou Trudexou (50,7 %, $p < 0,002$, resp. 44,5 %, $p < 0,001$).

Kvalita života a telesné funkcie

Kvalita života súvisiaca so zdravím a telesné funkcie boli hodnotené v štyroch pôvodných adekvátnych a dobre kontrolovaných štúdiách indexom obmedzenia pomocou Dotazníka na posudzovanie zdravotného stavu (Health Assessment Questionnaire - HAQ). Tento parameter bol v štúdií III primárnym koncovým ukazovateľom v 52. týždni. U všetkých dávok/schém podávania Trudexy vo všetkých štyroch štúdiách sa preukázalo štatisticky významné zlepšenie indexu obmedzenia HAQ medzi východiskovými hodnotami a hodnotami v 6. mesiaci v porovnaní s placebom. Rovnaké výsledky boli pozorované v štúdií III v 52 týždni. Výsledky z dotazníka Krátka forma prieskumu zdravotného stavu (Short Form Health Survey - SF 36) pre všetky dávky/schémy Trudexy vo všetkých štyroch štúdiách podporujú tieto nálezy, so štatisticky významným zlepšením skóre súhrnu telesnej zložky (physical component summary - PCS) a rovnako aj štatisticky významným zlepšením skóre súhrnu zložiek bolesti a vitality pre dávku 40 mg každý druhý týždeň. Vo všetkých troch štúdiách, v ktorých bola posudzovaná únavnosť (štúdie I, III, IV), bolo pozorované štatisticky významné zníženie jej skóre, stanovené Funkčným hodnotením liečby chronickej choroby (Functional assessment of chronic illness therapy - FACIT).

V štúdií III pretrvávalo zlepšenie fyzických funkcií pri nezaslepenej liečbe až do týždňa 260 (60 mesiacov). Zlepšenie kvality života sa hodnotilo až do týždňa 156 (36 mesiacov) a pretrvávalo počas tejto doby.

V štúdií V zlepšenie indexu obmedzenia HAQ a skóre súhrnu telesných komponentov v SF 36 preukázalo väčšie zlepšenie ($p < 0,001$) pri kombinovanej liečbe Trudexa/metotrexát ako pri monoterapii metotrexátom a monoterapii Trudexou v 52. týždni a zostalo väčšie až do 104. týždňa.

Psoriatická artritída

Trudexa 40 mg, podávaná každý druhý týždeň, bola študovaná u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou aktívnou psoriatickou artritídou v dvoch placebom kontrolovaných štúdiách, štúdiách VI a VII. V štúdii VI, trvajúcej 24 týždňov, bolo liečených 313 dospelých pacientov s nedostatočnou odpoveďou na nesteroidové antireumatiká a z nich približne 50 % užívalo metotrexát. V štúdii VII, trvajúcej 12 týždňov, bolo liečených 100 pacientov s nedostatočnou odpoveďou na liečbu DMARD.

V dôsledku nízkeho počtu pacientov s psoriatickou artropatiou podobnou ankylozujúcej spondylitíde v štúdii nie sú k dispozícii dostatočné dôkazy účinnosti Trudexy u týchto pacientov (pozri tabuľku 7).

Tabuľka 7: ACR odpoveď v placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov s psoriatickou artritídou (percento pacientov)

	Štúdia VI		Štúdia VII	
Odpoveď	Placebo N=162	Trudexa N=151	Placebo/ Trudexa ^c N=49	Trudexa N=51
ACR 20				
Týždeň 12	14 %	58 % ^{***}	16 %	39 % [*]
Týždeň 24	15 %	57 % ^{***}	N/A	N/A
ACR 50				
Týždeň 12	4 %	36 % ^{***}	2 %	25 % ^{***}
Týždeň 24	6 %	39 % ^{***}	N/A	N/A
ACR 70				
Týždeň 12	1 %	20 % ^{***}	0 %	14 % [*]
Týždeň 24	1 %	23 % ^{***}	N/A	N/A
*** p < 0,001 pre všetky porovnania medzi Trudexou a placebom				
* p < 0,05 pre všetky porovnania medzi Trudexou a placebom				
N/A nevzťahuje sa				

ACR odpovede v štúdii VI boli podobné pri súčasnom podávaní metotrexátu, aj bez neho.

U pacientov liečených Trudexou sa pozorovalo zlepšenie telesných funkcií, čo vyplynulo z výsledkov HAQ a Stručného formulára prieskumu zdravia (SF 36) v období medzi východným stavom a stavom v 24. týždni.

Ankylozujúca spondylitída

V dvoch randomizovaných 24 týždňových, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou (priemerné skóre pred začiatkom liečby [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] vo všetkých skupinách bolo 6,3) sa hodnotilo podávanie Trudexy v dávke 40 mg každý druhý týždeň u 339 pacientov, ktorí neodpovedali adekvátne na konvenčnú liečbu. 79 (20,1 %) pacientov sa liečilo súčasne chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi a 37 (9,4 %) pacientov glukokortikoidmi. Po zaslepenej časti štúdie nasledovala otvorená fáza štúdie, počas ktorej sa pacientom podávala Trudexa 40 mg subkutánne každý druhý týždeň ďalších 28 týždňov. Pacienti (n=215, 54,7 %), ktorí nedosiahli ASAS 20 v týždňoch 12 alebo 16 alebo 20, prešli do otvorenej fázy skôr a podával sa im subkutánne adalimumab 40 mg každý druhý týždeň. Následne boli v dvojito zaslepených štatistických analýzach pokladaní za non-respondérov.

Vo väčšej štúdii (VIII) s 315 pacientmi výsledky ukázali štatisticky významné zlepšenie znakov a príznakov ankylozujúcej spondylitídy u pacientov liečených Trudexou v porovnaní s tými, ktorým sa podávalo placebo. Signifikantná odpoveď sa prvýkrát pozorovala v týždni 2 a pretrvávala počas 24 týždňov (Tabuľka 8).

Tabuľka 8 – Účinnosť v placebom kontrolovanej AS štúdii – Štúdia VIII
Redukcia znakov a príznakov

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

***, ** Štatisticky signifikantné v rozsahu $p < 0.001$, < 0.01 pre všetky porovnania medzi Trudexou a placebom v týždňoch 2, 12 a 24

^a ASsessment in Ankylosing Spondylitis

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Pacienti liečení Trudexou vykazovali signifikantne významnejšie zlepšenie v týždni 12 a pretrvávalo do týždňa 24 ako u SF36 tak aj v Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL).

Podobné trendy (ale nie štatisticky signifikantné) sa zistili v menšej randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii (IX) u 82 dospelých pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou.

Crohnova choroba

Bezpečnosť a účinnosť Trudexy sa hodnotila u viac ako 1400 pacientov s miernou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou (index aktivity Crohnovej choroby (CDAI) ≥ 220 a ≤ 450) v randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách. Z pacientov zahrnutých do štúdie sa u 478 (32 %) potvrdil výskyt ťažkej formy choroby (CDAI skóre > 300 a súčasná liečba kortikosteroidom a/alebo imunosupresívami), čo zodpovedá populácii definovanej v indikácii (pozri časť 4.1). Boli povolené súčasné stabilné dávky aminosalicylátov, kortikosteroidov a/alebo imunomodulačných liekov a 79 % pacientov pokračovalo v užívaní najmenej jedného z týchto liekov.

Indukcia klinickej remisie (definovaná ako CDAI < 150) sa hodnotila v dvoch štúdiách, CLASSIC I a GAIN. V štúdii CLASSIC I boli 299 pacienti bez predchádzajúcej liečby antagonistami TNF randomizovaní do jednej zo štyroch liečebných skupín; placebo v týždňoch 0 a 2, 160 mg Trudexy v týždni 0 a 80 mg v týždni 2, 80 mg v týždni 0 a 40 mg v týždni 2, a 40 mg v týždni 0 a 20 mg v týždni 2. V štúdii GAIN boli 325 pacienti, ktorí stratili schopnosť odpovedať alebo mali neznášanlivosť infliximabu, randomizovaní tak, že dostávali buď 160 mg Trudexy v týždni 0 a 80 mg v týždni 2 alebo placebo v týždňoch 0 a 2. Primárne na liečbu neodpovedajúci pacienti boli zo štúdií vylúčení a preto neboli ďalej hodnotení.

Pretrvávajúce klinickej remisie sa hodnotilo v štúdii CHARM. V otvorenej fáze štúdie CHARM dostalo 854 pacientov 80 mg v týždni 0 a 40 mg v týždni 2. V týždni 4 boli pacienti v štúdii s celkovým trvaním 56 týždňov randomizovaní do skupín so 40 mg každý druhý týždeň, 40 mg každý týždeň alebo placebo. Pacienti s klinickou odpoveďou na liečbu v týždni 4 (pokles v CDAI ≥ 70) boli

stratifikovaní a analyzovaní oddelene od tých, ktorí boli do týždňa 4 bez klinickej odpovede. Znižovanie kortikosteroidu bolo povolené po týždni 8.

Indukcia remisie a percento odpovede v štúdiách CLASSIC I a GAIN sú uvedené v tabuľke 9.

**Tabuľka 9: Indukcia klinickej remisie a odpovede
(Percento pacientov)**

	CLASSIC I: Pacienti doteraz neliečení infiximabom			GAIN: Pacienti s predchádzajúcou liečbou infiximabom	
	Placebo N=74	Trudexa 80/40 mg N = 75	Trudexa 160/80 mg N=76	Placebo N=166	Trudexa 160/80 mg N=159
Týždeň 4					
Klinická remisia	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinická odpoveď (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Všetky hodnoty p sú párové porovnania Trudexa *versus* placebo

* p< 0.001

** p< 0.01

V oboch úvodných dávkovacích režimoch, 160/80 mg a 80/40 mg, sa do týždňa 8 pozorovali podobné počty remisií a nežiaduce účinky boli častejšie pozorované v skupine so 160/80 mg.

V štúdií CHARM malo 58 % (499/854) pacientov v týždni 4 klinickú odpoveď a boli hodnotení v primárnej analýze. Z tých s klinickou odpoveďou na liečbu v týždni 4 bolo inej anti-TNF liečbe predtým vystavených 48 %. Doba trvania remisie a počty pacientov s odpoveďou na liečbu sú uvedené v tabuľke 10. Výsledky klinickej remisie zostali pomerne nemenné bez ohľadu na predchádzajúcu expozíciu TNF antagonistovi.

**Tabuľka 10: Pretrvávajúce klinickej remisie a odpovede
(Percento pacientov)**

	Placebo	Trudexa 40 mg každý druhý týždeň	Trudexa 40 mg každý týždeň
Týždeň 26	N=170	N=172	N=157
Klinická remisia	17 %	40 %*	47 %*
Klinická odpoveď (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Pacienti v remisii bez steroidov počas ≥90 dní ^a	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
Týždeň 56	N=170	N=172	N=157
Klinická remisia	12 %	36 %*	41 %*
Klinická odpoveď (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Pacienti v remisii bez steroidov počas ≥90 dní ^a	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

* p< 0.001 pre Trudexu *versus* placebo, porovnania párových hodnôt

** p< 0.02 pre Trudexa *versus* placebo, porovnania párových hodnôt

^a u tých, ktorí užívali kortikosteroidy na začiatku liečby

Z pacientov, ktorí boli v týždni 4 bez odpovede, do týždňa 12 odpovedalo 43 % pacientov liečených Trudexou v porovnaní s 30 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo. Tieto výsledky naznačujú, že niektorí pacienti, ktorí neodpovedajú na liečbu do týždňa 4, majú prínos z pokračujúcej udržiavacej

liečby do týždňa 12. Liečba, pokračujúca po 12 týždni, nevedla k signifikantne vyššiemu počtu odpovedí (pozri časť 4.2).

Kvalita života

V štúdiách CLASSIC I a GAIN sa v týždni 4 dosiahlo štatisticky signifikantného zlepšenie celkového skóre v dotazníku pre zápalového ochorenia čreva (IBDQ) u pacientov randomizovaných do skupín Trudexa 80/40 mg a Trudexa 160/80 mg v porovnaní s placebom a v týždňoch 26 a 56 sa pozorovalo v štúdiu CHARM vo všetkých skupinách liečených adalimumabom v porovnaní so skupinou s placebom.

Imunogenicitá

Tvorba protilátok proti adalimumabu je spojená so zvýšeným klírensom a zníženou účinnosťou adalimumabu. Nie je zrejмый vzťah medzi prítomnosťou protilátok proti adalimumabu a nežiaducimi účinkami.

Pacienti v štúdiách I, II a III boli testovaní na protilátky proti adalimumabu v rôznych časových intervaloch počas 6 až 12 mesiacov. V pilotných štúdiách sa zistili protilátky proti adalimumabu u 58/1053 (5,5 %) pacientov liečených adalimumabom v porovnaní s 2/370 (0,5 %) u placeba. U pacientov, ktorí nedostávali súčasne metotrexát, bol výskyt 12,4 % v porovnaní s 0,6 %, keď sa adalimumab používal spolu s metotrexátom.

U pacientov so psoriatickou artritídou sa protilátky proti adalimumabu zistili u 38/376 subjektov (10 %) liečených adalimumabom. U pacientov, ktorým sa súčasne nepodával metotrexát, bol výskyt 13,5 % (24/178 subjektov) v porovnaní so 7 % (14 zo 198 subjektov), keď sa adalimumab používal spolu s metotrexátom.

U pacientov s ankylozujúcou spondylitídou sa protilátky zistili u 17/204 subjektov (8,3 %) liečených adalimumabom. U pacientov, ktorým sa súčasne nepodával metotrexát, bol výskyt 16/185 (8,6 %) v porovnaní s 1/19 (5,3 %), keď sa adalimumab používal spolu s metotrexátom.

U pacientov s Crohnovou chorobou boli protilátky proti adalimumabu zistené u 7/269 subjektov (2,6 %) liečených adalimumabom.

Pretože analýzy imunogenicity sú pre každý produkt špecifické, nie je vhodné porovnanie s výskytom protilátok proti iným liekom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po subkutánnom podaní jednorazovej dávky 40 mg bola absorpcia a distribúcia adalimumabu pomalá. Maximálne sérové koncentrácie sa dosiahli asi 5 dní po podaní. Priemerná absolútna biologická dostupnosť adalimumabu, na základe troch štúdií, bola 64 % po podaní jednorazovej subkutánnej dávky 40 mg. Po jednorazových intravenózných dávkach v rozpätí od 0,25 do 10 mg/kg boli koncentrácie lieku úmerné dávke. Po dávkach 0,5 mg/kg (~ 40 mg) bol klírens v rozsahu od 11 do 15 ml/hodinu, distribučný objem (V_{ss}) v rozsahu od 5 do 6 litrov a priemerný polčas terminálnej fázy bol približne dva týždne. Koncentrácie adalimumabu v synoviálnej tekutine, stanovené u niekoľkých pacientov s ťažkou reumatoidnou artritídou, boli v rozsahu od 31 do 96 % sérových koncentrácií.

Po subkutánnom podávaní 40 mg Trudexy každý druhý týždeň u pacientov s reumatoidnou artritídou (RA) boli najnižšie priemerné rovnovážne koncentrácie približne 5 µg/ml (bez súčasnej liečby metotrexátom) a 8 až 9 µg/ml (pri súčasnej liečbe metotrexátom). Najnižšie sérové koncentrácie adalimumabu v rovnovážnom stave sa zvyšovali približne úmerne s dávkou pri subkutánnom podávaní 20, 40 a 80 mg každý druhý týždeň aj každý týždeň.

U pacientov s Crohnovou chorobou úvodná dávka 80 mg Trudexy v týždni 0 nasledovaná dávkou 40 mg Trudexy v týždni 2 dosahuje počas indukčného obdobia najnižšiu hodnotu sérových

koncentrácií adalimumabu približne 5,5 µg/ml. Úvodná dávka 160 mg Trudexy v týždni 0 nasledovaná 80 mg Trudexy v týždni 2 dosahuje počas indukčného obdobia najnižšiu hodnotu sérových koncentrácií adalimumabu približne 12 µg/ml. U tých pacientov s Crohnovou chorobou, ktorí dostávali udržiavaciu dávku 40 mg Trudexy každý druhý týždeň, sa pozorovali priemerné rovnovážne najnižšie hladiny približne 7 µg/ml.

Populačná farmakokinetická analýza údajov od viac ako 1300 pacientov s RA odhalila tendenciu k vyššiemu zdanlivému klírensu adalimumabu so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou. Po úprave vzhľadom na hmotnostné rozdiely, pohlavie a vek preukázal minimálny vplyv na klírens adalimumabu. Sérové hladiny voľného adalimumabu (neviazaného na anti-adalimumabové protilátky, AAA) boli nižšie u pacientov s merateľným AAA. Účinky Trudexy sa neštudovali u detí ani u pacientov so zníženou funkciou pečene alebo obličiek.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje, na základe štúdií toxicity po jednorazovej dávke, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity, neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V štúdií embryofetálnej toxicity/perinatálneho vývoja, uskutočnenej u opíc rodu *Cynomolgus*, ktorým sa podávali dávky 0, 30 a 100 mg/kg (9 - 17 opíc/skupina), sa nezistil žiadny dôkaz poškodenia plodov, spôsobený adalimumabom. Štúdie karcinogenity a štandardné hodnotenie fertility a postnatálnej toxicity adalimumabu sa neuskutočnili pre nedostatok vhodných modelov pre protilátku s obmedzenou skríženou reaktivitou na TNF hlodavcov a na rozvoj neutralizačných protilátok u hlodavcov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Manitol
Monohydrát kyseliny citrónovej
Trinátriumpitrát
Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Dihydrát hydrogenufosforečnanu sodného
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Hydroxid sodný
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, a preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

18 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke pri teplote 2 °C - 8 °C. Striekačku uchovávať vo vonkajšej skladačke. Neuchovávať v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Trudexa 40 mg injekčný roztok naplnený v striekačke na jednorazové použitie (sklo typu I) pre použitie pacientom.

Balenie obsahuje:

- 1 naplnenú injekčnú striekačku (0,8 ml sterilného roztoku) s 1 alkoholom napusteným tampónom, v blistri.
- 2 naplnené injekčné striekačky (0,8 ml sterilného roztoku), každá s 1 alkoholom napusteným tampónom, v blistri.
- 4 naplnené injekčné striekačky (0,8 ml sterilného roztoku), každá s 1 alkoholom napusteným tampónom, v blistri.
- 6 naplnených injekčných striekačiek (0,8 ml sterilného roztoku), každá s 1 alkoholom napusteným tampónom, v blistri.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

1. september 2003

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

{MM/RRRR}

1. NÁZOV LIEKU

Trudexa 40 mg injekčný roztok naplnený v striekačke s ochranným krytom ihly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá 0,8 ml jednodávková naplnená striekačka obsahuje 40 mg adalimumabu.

Adalimumab je rekombinantná ľudská monoklonálna protilátka, produkovaná ovariálnymi bunkami čínskeho škrečka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok naplnený v striekačke s ochranným krytom

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Reumatoidná artritída

Trudexa je indikovaná v kombinácii s metotrexátom na:

- liečbu stredne ťažkej až ťažkej formy aktívnej reumatoidnej artritídy u dospelých pacientov, u ktorých bola nedostatočná odpoveď na liečbu chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi, vrátane metotrexátu.
- liečbu ťažkej, aktívnej a progresívnej formy reumatoidnej artritídy u dospelých pacientov, ktorí v minulosti neboli liečení metotrexátom.

Trudexa sa môže podávať v monoterapii v prípade neznášanlivosti metotrexátu, alebo ak je pokračovanie liečby metotrexátom nevhodné.

Röntgenovým vyšetrovaním sa preukázalo, že Trudexa znižuje rýchlosť progresie poškodenia kĺbov a zlepšuje fyzické funkcie, keď sa podáva v kombinácii s metotrexátom.

Psoriatická artritída

Trudexa je indikovaná na liečbu aktívnej a progresívnej formy psoriatickej artritídy u dospelých pacientov, u ktorých odpoveď na predchádzajúcu liečbu chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi nebola dostatočná.

Ankylozujúca spondylitída

Trudexa je indikovaná na liečbu dospelých pacientov so závažnou aktívnou ankylozujúcou spondylitídou, ktorí neodpovedali adekvátne na konvenčnú liečbu.

Crohnova choroba

Trudexa je indikovaná na liečbu ťažkej aktívnej Crohnovej choroby u pacientov, ktorí napriek úplnej a primeranej liečbe kortikosteroidom a/alebo imunosupresívom na túto liečbu neodpovedali; alebo ktorí túto liečbu netolerujú alebo je u nich táto liečba z liečebných dôvodov kontraindikovaná.

Na úvod liečby sa má Trudexa podávať v kombinácii s kortikosteroidmi. Trudexa sa môže podať ako monoterapia v prípade neznášanlivosti kortikosteroidov alebo keď pokračovanie liečby kortikosteroidmi nie je vhodné (pozri časť 4.2).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Trudexou má začať a monitorovať odborný lekár, skúsený v diagnostike a liečbe reumatoidnej artritídy, psoriatickej artritídy, ankylozujúcej spondylitídy alebo Crohnovej choroby. Pacientom, ktorí sú liečení Trudexou, sa má poskytnúť špeciálna informačná kartička.

Po riadnom zácviaku v injekčnej technike si pacienti môžu sami podávať Trudexu, ak ich lekár rozhodne, že je to vhodné a ak je v prípade potreby zaistená lekárska pomoc.

Počas liečby Trudexou sa má optimalizovať iná sprievodná liečba (napr. kortikosteroidy a/alebo imunomodulačné lieky).

Dospelí

Reumatoidná artritída

Odporúčaná dávka Trudexy pre dospelých s reumatoidnou artritídou je 40 mg adalimumabu, podávaného subkutánnou injekciou v jednej dávke každý druhý týždeň. Počas liečby Trudexou má pokračovať liečba metotrexátom.

Počas liečby Trudexou sa môže pokračovať v podávaní glukokortikoidov, salicylátov, nesteroidových antiflogistík alebo analgetík. Kombinácie s chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi, okrem metotrexátu, pozri časti 4.4 a 5.1.

U pacientov, u ktorých došlo pri monoterapii k zníženiu odpovede, môže byť prospešné zvýšenie dávkovacieho režimu na 40 mg adalimumabu každý týždeň.

Psoriatická artritída a ankylozujúca spondylitída

Odporúčaná dávka Trudexy u pacientov s psoriatickou artritídou a ankylozujúcou spondylitídou je 40 mg adalimumabu, podávaného subkutánnou injekciou v jednej dávke každý druhý týždeň.

Údaje, ktoré sú k dispozícii, naznačujú, že pri všetkých horeuvedených indikáciách sa klinická odpoveď na liečbu dosiahne zvyčajne v priebehu 12 týždňov liečby. Pokračovanie liečby sa má starostlivo prehodnotiť u pacienta, ktorý v priebehu tohto obdobia na liečbu neodpovedá.

Crohnova choroba

Odporúčaný úvodný dávkovací režim Trudexy u dospelých pacientov s ťažkou Crohnovou chorobou je 80 mg v týždni 0 nasledovaný 40 mg v týždni 2. V prípade, že je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu, môže sa s vedomím možnosti výskytu vyššieho rizika nežiaducich účinkov na začiatku liečby použiť režim 160 mg v týždni 0 a 80 mg v týždni 2 (dávka môže byť podaná ako štyri injekcie v jeden deň alebo ako dve injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní).

Odporúčaná dávka po úvodnej liečbe je 40 mg každý druhý týždeň, podaná subkutánnou injekciou. Ak pacient ukončil liečbu Trudexou a znaky a príznaky choroby sa znova objavia, Trudexa sa môže aj v takom prípade znova podať. Je málo skúsenosti s opakovaným podaním po viac ako 8 týždňoch od predchádzajúcej dávky.

Počas udržiavacej liečby sa môžu kortikosteroidy postupne znižovať v súlade s postupmi zavedenými v klinickej praxi.

Niektorí pacienti, u ktorých došlo k poklesu odpovede na liečbu, môžu mať prínos zo zvýšenia dávky na 40 mg Trudexy každý týždeň.

Niektorí pacienti, ktorí neodpovedali na liečbu do 4 týždňa, môžu mať prínos z udržiavacej liečby pokračujúcej až do 12 týždňa. Pokračovanie liečby sa má znova starostlivo zvážiť u pacienta, ktorý v priebehu tohto obdobia na liečbu neodpovedal.

Starší pacienti

Nie je potrebná úprava dávky.

Deti a mladiství

Nie sú žiadne skúsenosti u detí.

Pacienti so zhoršenou funkciou obličiek a/alebo pečene

Účinky Trudexysa neskúšali u týchto skupín pacientov. Nie je preto možné uviesť žiadne odporúčania pre dávkovanie.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok.

Aktívna tuberkulóza alebo iné závažné infekcie, ako je sepsa a príležitostné infekcie (pozri časť 4.4).

Stredne ťažké až ťažké srdcové zlyhanie (trieda III/IV podľa NYHA) (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Infekcie

Pacienti musia byť dôkladne sledovaní z hľadiska výskytu infekcií vrátane tuberkulózy, a to pred, počas a po ukončení liečby Trudexou. Vzhľadom na to, že vylučovanie adalimumabu môže trvať až päť mesiacov, sledovanie má pokračovať počas celého tohto obdobia.

Liečba Trudexou sa nemá začať u pacientov s aktívnymi infekciami, vrátane chronických alebo lokalizovaných infekcií, až kým nie sú tieto infekcie zvládnuté.

Pacienti, u ktorých sa počas liečby Trudexou objaví nová infekcia, majú byť dôkladne sledovaní. Ak sa u pacienta rozvinie nová závažná infekcia, podávanie Trudexy sa má prerušiť dovtedy, kým sa infekcia nezvládne. Lekári majú byť opatrní pri zvažovaní použitia Trudexy u pacientov s anamnézou rekurentnej infekcie alebo u pacientov za podmienok, ktoré predisponujú k vzniku infekcie, vrátane použitia súčasnej imunosupresívnej liečby.

Pri liečbe Trudexou boli hlásené závažné infekcie, sepsa, tuberkulóza a iné príležitostné infekcie, niektoré s fatálnym priebehom.

Ťažké infekcie

V klinických skúškach sa u pacientov, ktorým sa podávala Trudexa, zistilo zvýšené riziko ťažkých infekcií a hlásenia po uvedení lieku na trh podporujú toto zistenie. Obzvlášť závažné sú infekcie ako zápal pľúc, pyelonefritída, septická artritída a septikémia.

Tuberkulóza

U pacientov, ktorým sa podáva Trudexa, sa hlásila tuberkulóza. Je nutné poznamenať, že vo väčšine z týchto hlásení sa jednalo o extrapulmonálnu tuberkulózu, t. j. diseminovanú.

Pred začatím liečby Trudexou musia byť všetci pacienti vyšetrení na aktívnu aj neaktívnu (latentnú) tuberkulóznu infekciu. Toto vyšetrenie má pozostávať z podrobnej lekárskej anamnézy zameranej na výskyt tuberkulózy alebo na možný predchádzajúci kontakt s pacientmi s aktívnou tuberkulózou a na predchádzajúcu a/alebo súčasnú imunosupresívnu liečbu. U všetkých pacientov sa majú urobiť príslušné skriningové vyšetrenia, t.j. kožný tuberkulínový test a röntgen hrudníka (môžu sa použiť lokálne odporúčania). Odporúča sa, aby sa vykonanie týchto testov zaznamenalo do informačnej kartačky pacienta. Predpisujúcim lekárom je potrebné pripomenúť riziko falošne negatívnych výsledkov kožného tuberkulínového testu, zvlášť u ťažko chorých alebo imunokompromitovaných pacientov.

Liečba Trudexou sa nesmie začať u pacientov s diagnostikovanou aktívnou tuberkulózou (pozri časť 4.3).

V prípade diagnózy latentnej tuberkulózy sa musí ešte pred začatím liečby Trudexou začať príslušná antituberkulózná profylaxia v súlade s lokálnymi odporúčaniami. V tejto situácii treba veľmi starostlivo zvážiť pomer prínosu a rizika liečby Trudexou.

Pacientov je potrebné poučiť o tom, aby vyhľadali lekára, ak sa počas liečby Trudexou alebo po jej ukončení objavia znaky/príznaky, ktoré poukazujú na tuberkulózu (napríklad pretrvávajúci kašeľ, chradnutie/úbytok telesnej hmotnosti, mierna horúčka).

Iné oportúnne infekcie

V súvislosti s liečbou Trudexou sa vyskytli hlásenia vážnych a ťažkých oportúnnych infekcií, napríklad pneumónia spôsobená *Pneumocystis carinii*, diseminovaná histoplazmóza, listerióza a aspergilóza.

Ak pacient, ktorému sa podáva Trudexa, javí dlhodobé/atypické príznaky/znaky infekcií alebo celkového zhoršenia, musia sa zhodnotiť prevládajúce oportúnne stavy.

Reaktivácia hepatitídy B

U pacientov, ktorí sú chronickí nosiči vírusu hepatitídy B (HBV), sa pri podávaní TNF-antagonistov, vrátane Trudexy, vyskytla reaktivácia hepatitídy B. Niektoré prípady sa skončili smrteľne. U pacientov s rizikom infekcie HBV sa má vyhodnotiť prítomnosť infekcie HBV ešte pred začiatkom liečby Trudexou. U nosičov HBV, u ktorých je potrebná liečba Trudexou, sa majú podrobne sledovať znaky a príznaky aktívnej infekcie HBV počas liečby a počas niekoľkých mesiacov po ukončení liečby. Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o liečbe pacientov, ktorí sú nosičmi HBV, antivirotikami spolu s TNF-antagonistami na zabránenie reaktivácie HBV. U pacientov s reaktiváciou HBV sa má ukončiť podávanie Trudexy a má sa začať účinná antivírusová liečba s primeranou podpornou liečbou.

Neurologické príhody

Podávanie antagonistov TNF, vrátane Trudexy, bolo v zriedkavých prípadoch spojené s novým objavením sa alebo exacerbáciou klinických príznakov a/alebo rádiografickým nálezom demyelinizačného ochorenia. Predpisujúci lekári majú opatrne postupovať pri zvažovaní použitia Trudexy u pacientov s už existujúcimi alebo novovzniknutými demyelinizačnými poruchami centrálného nervového systému.

Alergické reakcie

Pri subkutánnom podávaní Trudexy v klinických štúdiách neboli hlásené závažné nežiaduce alergické reakcie. V klinických štúdiách s Trudexou sa občas vyskytli nezávažné alergické reakcie. Po uvedení lieku na trh boli závažné alergické reakcie vrátane anafylaxie po podaní Trudexy hlásené veľmi

zriedkavo. Ak sa vyskytne anafylaktická reakcia alebo iná závažná alergická reakcia, treba okamžite prerušiť podávanie Trudexy a začať príslušnú liečbu.

Ochranný kryt ihly injekčnej striekačky obsahuje prírodnú gumu (latex). U pacientov citlivých na latex to môže spôsobiť ťažké alergické reakcie.

Imunosupresia

V štúdiu u 64 pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli liečení Trudexou, nebolo dokázané potlačenie oneskoreného typu precitlivenosti, zníženie hladín imunoglobulínov alebo zmena v počte efektorových T a B buniek a NK buniek, monocytov/makrofágov a neutrofilov.

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

V kontrolovaných častiach klinických skúšok s TNF-antagonistami bolo medzi pacientmi užívajúcimi TNF-antagonistov pozorovaných viac prípadov malignít vrátane lymfómov v porovnaní s kontrolnou skupinou. Napriek tomu bol tento výskyt zriedkavý. Okrem toho existuje zvýšené riziko vzniku lymfómu u pacientov s reumatoidnou artritídou s dlhodobým, vysoko aktívnym zápalovým ochorením, ktoré ovplyvňuje závažnosť rizika. Podľa súčasných poznatkov nemôže byť eventúálne riziko vzniku lymfómov alebo iných malignít u pacientov liečených TNF-antagonistami vylúčené.

Neboli vykonané žiadne štúdie, zahŕňujúce pacientov s malignitou v anamnéze alebo pacientov, u ktorých sa pokračovalo liečbou s Trudexou po rozvinutí malignity. Preto sa má pri zvažovaní liečby Trudexou u týchto pacientov postupovať s mimoriadnou opatrnosťou (pozri časť 4.8).

Vo výskumnej klinickej skúške hodnotiacej používanie inej anti-TNF látky, infliximabu, sa hlásilo u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP) viac malignít, predovšetkým v pľúcach alebo hlave a hrdle, u pacientov liečených infliximabom v porovnaní s pacientmi v kontrolnej skupine. U všetkých pacientov sa v anamnéze uvádzalo silné fajčenie. Preto je potrebná obozretnosť pri používaní akéhokoľvek TNF-antagonistu u pacientov s CHOCHP, ako aj u pacientov so zvýšeným rizikom malignity kvôli silnému fajčeniu.

Hematologické reakcie

S TNF blokujúcimi látkami sa zriedkavo hlásila pancytopenia vrátane aplastickej anémie. Pri podávaní Trudexy boli zriedkavo hlásené nežiaduce účinky hematologického systému vrátane liečebne významnej cytopenie (napr. trombocytopenia, leukopénia). Všetci pacienti užívajúci Trudexu musia byť upozorení na nutnosť ihneď vyhľadať lekársku pomoc, ak spozorujú znaky a príznaky naznačujúce krvnú dyskráziu (napr. pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť). U pacientov s potvrdenými významnými hematologickými abnormalitami sa má zvážiť ukončenie liečby Trudexou.

Očkovanie

Podobné protilátkové odpovede po očkovaní štandardnou 23-zložkovou pneumokokovou vakcínou a trojzložkovou chrípkovou vakcínou sa pozorovali v štúdiu u 226 dospelých jedincov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli liečení adalimumabom alebo placebom. Nie sú dostupné žiadne údaje o sekundárnom prenose infekcie živými vakcínami u pacientov, ktorým sa podáva Trudexa. Pacientov, užívajúcich Trudexu, je možné súčasne očkovať, s výnimkou živých vakcín.

Kongestívne srdcové zlyhanie

V klinickej štúdiu s ďalším antagonistom TNF sa pozorovalo zhoršenie kongestívneho srdcového zlyhania a zvýšenie úmrtnosti na srdcové zlyhanie. U pacientov užívajúcich Trudexu boli hlásené tiež prípady zhoršenia kongestívneho srdcového zlyhania. U pacientov s miernym srdcovým zlyhaním (trieda I/II podľa NYHA) sa má Trudexa použiť s opatrnosťou. Trudexa je kontraindikovaná pri stredne ťažkom alebo ťažkom srdcovom zlyhaní (pozri časť 4.3). U pacientov, u ktorých sa

rozvinuli nové, alebo sa zhoršili príznaky kongestívneho srdcového zlyhania, sa musí liečba Trudexou prerušiť.

Autoimúnne procesy

Liečba Trudexou môže viesť k tvorbe autoimúnnych protilátok. Účinok dlhodobej liečby na rozvoj autoimúnnych ochorení nie je známy. Ak sa u pacienta po liečbe Trudexou rozvinú príznaky naznačujúce syndróm podobný lupusu a má pozitívne protilátky proti dvojreťazcovej DNA, nemá sa Trudexa ďalej podávať (pozri časť 4.8).

Súčasné podávanie antagonistov TNF a anakinry

V klinických štúdiách sa pri súčasnom použití anakinry a etanerceptu, antagonistu TNF, vyskytli závažné infekcie bez dosiahnutia ďalšieho klinického prínosu v porovnaní so samotným etanerceptom. Vzhľadom na povahu nežiaducich účinkov pozorovaných pri kombinovanej terapii etanerceptom a anakinrou sa podobné toxicity môžu vyskytnúť aj pri kombinácii anakinry a iného antagonistu TNF. Preto sa neodporúča kombinácia adalimumabu a anakinry.

Chirurgické zákroky

Je k dispozícii len limitované množstvo údajov o bezpečnosti pri chirurgických zákrokoch u pacientov liečených Trudexou. Ak je naplánovaný chirurgický zákrok, treba vziať do úvahy dlhý biologický polčas adalimumabu. Pacient, ktorý užíva Trudexu a vyžaduje chirurgický zákrok, sa musí kvôli infekciám dôkladne monitorovať a prípadne sa majú vykonať vhodné opatrenia. U pacientov užívajúcich Trudexu a podstupujúcich artroplastiku je k dispozícii minimálne množstvo údajov o bezpečnosti.

Obštrukcia tenkého čreva

Nedostatočná odpoveď pri liečbe Crohnovej choroby môže naznačovať výskyt fixovanej fibrotickej striktúry, ktorá môže vyžadovať chirurgickú liečbu. Údaje, ktoré sú k dispozícii, naznačujú, že Trudexa nezhoršuje alebo nespôsobuje striktúry.

4.5 Liekové a iné interakcie

Trudexa sa študovala u pacientov s reumatoidnou artritídou a psoriatickou artritídou, liečených v monoterapii a v kombinácii s metotrexátom. Pri podávaní Trudexy spolu s metotrexátom bola tvorba protilátok nižšia v porovnaní s monoterapiou. Podávanie Trudexy bez metotrexátu viedlo k zvýšenej tvorbe protilátok, zvýšenému klírensu a zníženej účinnosti adalimumabu (pozri časť 5.1).

4.6 Gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku Trudexy.

V štúdiách vývojovej toxicity, uskutočnených na opiciach, neboli zistené náznaky toxicity u matky, embryotoxicity alebo teratogenity. Predklinické údaje o účinku adalimumabu na postnatálnu toxicitu a plodnosť nie sú dostupné (pozri časť 5.3).

Adalimumab, podávaný v tehotenstve, môže vzhľadom na inhibíciu TNF α ovplyvniť normálne imunitné odpovede novorodenca. Podávanie adalimumabu počas tehotenstva sa neodporúča. Ženám vo fertilnom veku sa striktne odporúča používať primeranú antikoncepciu, aby sa predišlo gravidite, a pokračovať v jej používaní aspoň päť mesiacov po poslednom podaní Trudexy.

Používanie počas laktácie

Nie je známe, či sa adalimumab vylučuje do materského mlieka, alebo či sa po podaní systémovo absorbuje.

Pretože sa však ľudské imunoglobulíny vylučujú do mlieka, ženy nesmú dojčiť aspoň päť mesiacov po poslednom podaní Trudexy.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Klinické skúšky

Trudexa sa študovala u 5293 pacientov v kontrolovaných a otvorených štúdiách počas 60 mesiacov. Tieto štúdie zahŕňali pacientov s krátkodobým a dlhodobým ochorením na reumatoidnú artritídu, ako aj pacientov s psoriatickou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou a Crohnovou chorobou. Údaje v tabuľke 1 sú založené na kontrolovaných štúdiách (I – IX, CLASSIC I, GAIN a CHARM) (popísaných v časti 5.1) zahŕňajúcich 3271 pacientov užívajúcich Trudexu a 1809 pacientov užívajúcich placebo alebo účinný komparátor počas kontrolovanej fázy.

Podiel pacientov, ktorí prerušili liečbu v dôsledku vedľajších účinkov počas dvojito zaslepených, kontrolovaných častí štúdií I – IX, CLASSIC I, GAIN a CHARM bol 5,7 % pacientov liečených Trudexou a 5,3 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

Vedľajšie účinky, prinajmenšom s pravdepodobnou kauzálnou súvislosťou s adalimumabom v štúdiách I – IX, CLASSIC I, GAIN a CHARM a to klinické aj laboratórne, sú zoradené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie (veľmi časté $\geq 1/10$; časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$; menej časté $\geq 1/1000$ až $\leq 1/100$) a zriedkavé $< 1/1000$ v tabuľke 1. V každej frekvenčnej skupine sú nežiaduce účinky uvedené podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1
Nežiaduce účinky v klinických štúdiách

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Infekcie a nákazy	Časté	infekcie dolných dýchacích ciest (vrátane pneumónie, bronchitídy), vírusové infekcie (vrátane chrípky, herpetických infekcií), kandidózy, bakteriálne infekcie (vrátane infekcií močového traktu), infekcia horných dýchacích ciest
	Menej časté	sepsa, oportúnne infekcie (vrátane tuberkulózy, histoplazmózy), absces, infekcia kĺbu, infekcia rany, kožná infekcia (vrátane celulitídy a impetiga), povrchové hubovité infekcie (vrátane kože, nechtu, a chodidla)
	Zriedkavé	nekrotizačná fasciitída, vírusová meningitída, diverkultída
Benígne a malígne nádory (vrátane cýst a polypov)	Menej časté	kožný papilóm
	Zriedkavé	lymfóm, nádory pevných orgánov (vrátane prsníkového, vaječníkového, semenníkového), skvamózny bunkový karcinóm kože
Ochorenia krvi a lymfatického systému	Časté	lymfopénia

	Menej časté	neutropénia (vrátane agranulocytózy), leukopénia, trombocytopénia, anémia, lymfadenopatia, leukocytóza,
	Zriedkavé	pancytopénia, idiopatická trombocytopenická purpura
Poruchy imunitného systému	Menej časté	systémový lupus erythematosus, angioedém, lieková hypersenzitivita, sezónna alergia
	Zriedkavé	sérová choroba
Poruchy endokrinného systému	Zriedkavé	poruchy štítnej žľazy (vrátane strumy)
Poruchy metabolizmu a výživy	Menej časté	hypokalémia, zvýšenie lipidov, poruchy chuti do jedla (vrátane anorexie), hyperurikémia
	Zriedkavé	hyperkalcémia
Psychiatrické poruchy a ochorenia	Menej časté	poruchy nálady, anxióza (vrátane nervozity a agitovanosti)
Poruchy nervového systému	Časté	závrat (vrátane vertiga), bolesť hlavy, neurologické poruchy vnímania (vrátane parestézie)
	Menej časté	synkopa, migréna, tremor, poruchy spánku
	Zriedkavé	skleróza multiplex
Ochorenia oka	Časté	infekcia, podráždenie alebo zápal
	Menej časté	zrková porucha, poruchy zrakového vnímania
	Zriedkavé	hnisavý zápal oka, zápal dúhovky, glaukóm
Ochorenia ucha a labyrintu	Menej časté	pískanie v ušiach, nepríjemný pocit v uchu (vrátane bolesti a opuchu)
	Zriedkavé	strata sluchu
Ochorenia srdca a poruchy srdcovej činnosti	Menej časté	arytmie, tachykardia, palpitácie
	Zriedkavé	zástava srdca, nedostatočnosť koronárnej artérie, angina pectoris, perikardiálny výpotok
Cievne poruchy	Menej časté	hypertenzia, nával horúčavy, hematóm
	Zriedkavé	cievna oklúzia, aortálna stenóza, tromboflebitída, aneuryzma aorty
Ochorenia dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	kašeľ, nazofaryngálna bolesť
	Menej časté	astma, dyspnoe, dysfónia, prekrvenie nazálnej sliznice

	Zriedkavé	pľúcny opuch, faryngálny opuch, pleurálny výpotok, zápal pohrudnice
Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu	Časté	hnačka, abdominálna bolesť, stomatitída a vredy v ústach, nauzea
	Menej časté	krvácanie z konečníka, gastritída, vracanie, porucha trávenia, abdominálny meteorizmus, konstipácia
	Zriedkavé	stenóza čriev, kolitída, enteritída, ezofagitída
Ochorenia pečene a žlčových ciest	Časté	zvýšenie pečeňových enzýmov
	Zriedkavé	nekróza pečene, hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	vyrážka, dermatitída a ekzém, svrbenie, vypadávanie vlasov
	Menej časté	urtikária, psoriáza, ekchymóza a zvýšená tvorba modrín, purpura
	Zriedkavé	multiformný erytém, zápal podkožného tuku
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	bolesť kostí a svalov
	Zriedkavé	rabdomyolýza
Poruchy obličiek a močovej sústavy	Menej časté	hematúria, poškodenie funkcie obličiek, podráždenie močového mechúra a uretry
	Zriedkavé	vyučovanie bielkovín močom, obličková bolesť
Ochorenia reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	poruchy menštruačného cyklu a poruchy krvácania z maternice
Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	reakcia v mieste podania injekcie (vrátane bolesti, opuchu, začervenania alebo svrbenia)
	Časté	horúčkovitý stav, únava (vrátane asténie a nekľudu)
	Menej časté	bolesť na hrudníku, opuch, chrípke podobné ochorenie
Abnormálne laboratórne a funkčné vyšetrenia	Menej časté	zvýšenie krvnej kreatínfosfokinázy, predĺžený aktivovaný parciálny tromboplastínový čas, prítomnosť protilátok
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Menej časté	náhodné poranenie, zhoršenie hojenia

Reakcie v mieste podania injekcie

V dvanástich kontrolovaných štúdiách sa u 16 % pacientov liečených Trudexou objavili reakcie v mieste podania injekcie (erytém a/alebo svrbenie, krvácanie, bolesť alebo opuch) v porovnaní s 10 %

pacientov, ktorým sa podávalo placebo alebo účinná kontrola. Reakcie v mieste vpichu všeobecne nevyžadovali prerušenie podávania lieku.

Infekcie

V dvanástich kontrolovaných štúdiách sa u pacientov liečených Trudexou vyskytla infekcia vo frekvencii 1,49 prípadu na pacienta za rok a u pacientov, ktorým sa podávalo placebo a účinná kontrola vo frekvencii 1,42 prípadu na pacienta za rok. Infekcie predstavovali najmä infekcie horných dýchacích ciest, bronchitídu a infekcie močových ciest. Po odznení infekcie väčšina pacientov pokračovala v liečbe Trudexou.

Incidencia závažných infekcií bola 0,03 prípadov na pacienta za rok u pacientov liečených Trudexou a 0,03 prípadu na pacienta za rok u pacientov, ktorým sa podávalo placebo a účinná kontrola.

V kontrolovaných a otvorených štúdiách s Trudexou sa hlásili závažné infekcie (vrátane zriedkavo sa vyskytujúcich fatálnych infekcií), ktoré zahŕňali hlásenia o výskyte tuberkulózy (vrátane miliárných a extrapulmonálnych lokácií) a invazívnych oportúnnych infekcií (napr. diseminovaná histoplazmóza, pneumónia spôsobená *Pneumocystis carinii*, aspergilóza a listerióza). Väčšina prípadov tuberkulózy sa vyskytla v priebehu prvých ôsmich mesiacov od začiatku liečby a môže odrážať opätovné vzplanutie latentného ochorenia.

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

Počas kontrolovaných častí desiatich skúšok Trudexy trvajúcich minimálne 12 týždňov (I-IX a CHARM) u pacientov so strednou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, psoriatickou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou a Crohnovou chorobou sa malignity, iné ako lymfóm a nemelanómová rakovina kože, zistili s frekvenciou (95 % interval spoľahlivosti) 5,7 (3,3; 10,1) na 1000 pacient-rokov medzi 2887 pacientmi liečenými Trudexou v porovnaní s 4,1 (1,5; 10,9) na 1000 pacient-rokov medzi 1570 kontrolnými pacientmi (stredná dĺžka trvania liečby Trudexou bola 5,7 mesiacov a v kontrolnej skupine pacientov 5,5 mesiacov). Frekvencia (95 % interval spoľahlivosti) nemelanómového druhu rakoviny kože bola 7,6 (4,7; 12,4) na 1000 pacient-rokov medzi pacientmi liečenými Trudexou a 2,0 (0,5; 8,2) na 1000 pacient-rokov medzi kontrolnými pacientmi. Z karcinómov kože sa skvamózne bunkové karcinómy vyskytli s frekvenciou (95 % interval spoľahlivosti) 2,4 (1,0; 5,7) na 1000 pacient-rokov medzi pacientmi liečenými Trudexou a 0 na 1000 pacient-rokov medzi kontrolnými pacientmi. Frekvencia (95 % interval spoľahlivosti) lymfómov bola 1,0 (0,2; 3,8) na 1000 pacient-rokov medzi pacientmi liečenými Trudexou a 1,0 (0,1; 7,3) na 1000 pacient-rokov medzi kontrolnými pacientmi.

Ak sa skombinujú kontrolované časti desiatich skúšok (I-IX a CHARM) a prebiehajúce otvorené rozšírené štúdie so strednou dobou trvania približne 2 roky zahrňajúce 4843 pacientov a viac ako 13000 pacient-rokov liečby, pozorovaná frekvencia malignít, iných ako lymfóm a nemelanómový druh rakoviny kože, je približne 13,6 na 1000 pacient-rokov. Pozorovaná frekvencia nemelanómovej rakoviny kože je približne 9,0 na 1000 pacient-rokov a pozorovaná frekvencia lymfómov je približne 1,2 na 1000 pacient-rokov.

V postmarketingovej praxi od januára 2003, prevažne u pacientov s reumatoidnou artritídou, je hlásená frekvencia malignít iných ako lymfómy a nemelanómový druh rakoviny kože približne 1,7 na 1000 pacient-rokov. Hlásené frekvencie nemelanómového druhu rakoviny kože a lymfómov sú približne 0,2 a 0,4 na 1000 pacient-rokov (pozri časť 4.4).

Autoprotilátky

U pacientov sa robilo vyšetrenie vzoriek séra na autoprotiátky v rôznych časových intervaloch v štúdiách I-V s reumatoidnou artritídou. V týchto štúdiách sa u pacientov, ktorí mali negatívne východiskové titry antinukleových protilátok, zistili v 24 týždni liečby u 11,9 % pacientov liečených Trudexou a u 8,1 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo a účinná kontrola. Vo všetkých štúdiách s reumatoidnou artritídou a psoriatickou artritídou sa u dvoch z 3441 pacientov liečených Trudexou

vyvinuli klinické príznaky poukazujúce na novovzniknutý lupusu podobný syndróm. Po prerušení liečby sa stav pacientov zlepšil. U žiadneho pacienta sa nerozvinula lupózna glomerulonefritída alebo symptómy postihnúť centrálneho nervového systému.

Zvýšenie pečeňových enzýmov

Klinické skúšanie s reumatoidnou artritídou: v kontrolovaných klinických skúškach s reumatoidnou artritídou (Štúdie I-IV) bolo zvýšenie ALT podobné u pacientov, ktorým sa podával adalimumab alebo placebo. U pacientov s včasnou reumatoidnou artritídou (dĺžka ochorenia menej ako 3 roky) (Štúdia V) zvýšenie ALT bolo častejšia v ramene s kombinovanou terapiou (Trudexa/metotrexát) v porovnaní so skupinou s monoterapiou metotrexátom alebo skupinou s monoterapiou Trudexou.

Klinické skúšanie s psoriatickou artritídou: zvýšenie hladiny ALT sa vyskytlo častejšie u pacientov s psoriatickou artritídou (Štúdie VI-VII) v porovnaní s pacientmi v klinických štúdiách s reumatoidnou artritídou.

Vo všetkých štúdiách (I-VII) boli pacienti so zvýšenou ALT asymptomatickí a zvýšenia boli vo väčšine prípadov prechodné a upravili sa v priebehu ďalšej liečby.

Klinické skúšanie s Crohnovou chorobou: v kontrolovaných klinických skúškach bolo zvýšenie ALT podobné u pacientov, ktorým sa podával adalimumab alebo placebo.

Ďalšie nežiaduce reakcie po uvedení lieku na trh alebo vo fáze IV klinických skúšok

V tabuľke 2 sú uvedené nežiaduce reakcie, ktoré sa hlásili na základe postmarketingového dohľadu alebo IV fázy klinických skúšok:

Tabuľka 2
Nežiaduce účinky po uvedení lieku na trh a vo fáze IV klinických skúšok

Trieda orgánového systému	Nežiaduca reakcia
Ochorenia pečene a žlčových ciest	reaktivácia hepatitídy B
Poruchy nervového systému	demyelinizačné poruchy (napr. optická neuritída)
Ochorenia dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	intersticiálna pľúcna choroba, vrátane pulmonálnej fibrózy
Poruchy kože a podkožného tkaniva	kutánná vaskulitída
Poruchy imunitného systému	anafylaxia

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách nebola pozorovaná žiadna toxicita, obmedzujúca dávku. Najvyššou hodnotenou dávkou bola opakovaná intravenózna dávka 10 mg/kg.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: selektívne imunosupresívum. ATC kód: L04AA17

Mechanizmus účinku

Adalimumab sa špecificky viaže na TNF a neutralizuje biologickú funkciu TNF blokovaním jeho interakcie s p55 and p75 receptormi TNF na povrchu bunky.

Adalimumab tiež moduluje biologické odpovede, ktoré sú navodené alebo regulované TNF, vrátane zmien hladín adhezívnych molekúl, ktoré zodpovedajú za migráciu leukocytov (ELAM-1, VCAM-1 a ICAM-1 pri $IC_{50} 1 - 2 \times 10^{-10}$ mol/l).

Farmakodynamické účinky

U pacientov s reumatoidnou artritídou sa po liečbe Trudexou pozoroval rýchly pokles hladín reaktantov akútnej fázy zápalu (C-reaktívny proteín (CRP) a sedimentácia erytrocytov (FW)) a sérových cytokínov (IL-6) oproti východiskovému stavu. Po podaní Trudexy sa znížili aj sérové koncentrácie matrixových metaloproteináz (MMP-1 a MMP-3), ktoré vyvolávajú remodeláciu tkaniva, zodpovednú za deštrukciu chrupky. U pacientov liečených Trudexou zvyčajne došlo k zlepšeniu hematologických znakov chronického zápalu.

U pacientov s Crohnovou chorobou sa tiež pozoroval rýchly pokles hladín C-reaktívneho proteínu.

Klinické štúdie

Reumatoidná artritída

Trudexa bola hodnotená vo všetkých klinických štúdiách s reumatoidnou artritídou u viac ako 3000 pacientov. Niektorí pacienti boli liečení až 60 mesiacov. Účinnosť a bezpečnosť Trudexy v liečbe reumatoidnej artritídy bola hodnotená v piatich randomizovaných, dvojito zaslepených a dobre kontrolovaných štúdiách.

V štúdii I bolo hodnotených 271 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, vo veku ≥ 18 rokov, u ktorých zlyhala terapia aspoň jedným chorobu modifikujúcim antireumatickým liekom a liečba metotrexátom v dávkach od 12,5 do 25 mg (10 mg v prípade neznášanlivosti metotrexátu) každý týždeň pri konštantnej dávke 10 až 25 mg každý týždeň mala nedostatočnú účinnosť. Pacienti dostávali dávky 20, 40 alebo 80 mg Trudexy alebo placebo každý druhý týždeň počas 24 týždňov.

V štúdii II sa hodnotilo 544 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ktorí boli vo veku 18 rokov a viac, u ktorých zlyhala terapia aspoň jedným chorobu modifikujúcim antireumatickým liekom. Pacientom boli každý druhý týždeň po dobu 26 týždňov podávané subkutánne dávky 20 alebo 40 mg Trudexy a placebo v týždňoch bez podania aktívnej liečby, alebo bolo rovnakú dobu podávané každý týždeň placebo. Nebolo povolené podávanie žiadneho iného chorobu modifikujúceho antireumatického lieku.

V štúdii III sa hodnotilo 619 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ktorí boli vo veku 18 rokov a viac, u ktorých liečba metotrexátom v dávkach od 12,5 do 25 mg (10 mg v prípade neznášanlivosti metotrexátu) raz týždenne pri konštantnej dávke 10 až 25 mg raz týždenne nebola dostatočne účinná. V tejto štúdii boli tri skupiny. Prvá skupina dostávala injekcie placeba raz týždenne počas 52 týždňov. Druhá skupina dostávala 20 mg Trudexy každý týždeň počas 52 týždňov. Tretia skupina dostávala 40 mg Trudexy každý druhý týždeň a placebo v týždňoch bez podania aktívnej liečby. Potom boli pacienti zaradení do otvorenej predĺženej fázy štúdie, v ktorej sa podávalo 40 mg Trudexy každý druhý týždeň počas 60 mesiacov.

V štúdii IV sa primárne hodnotila bezpečnosť u 636 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ktorí boli vo veku 18 rokov a viac. Štúdie sa zúčastnili pacienti, ktorí ešte neboli liečení chorobu modifikujúcim antireumatickým liekom alebo pacienti s predchádzajúcou reumatoidnou liečbou, v ktorej naďalej pokračovali, pod podmienkou, že liečba bola stabilná minimálne 28 dní. Tieto terapie zahŕňujú metotrexát, leflunomid, hydroxychlorochín, sulfasalazín a/alebo soli zlata. Pacienti boli randomizovaní na 40 mg Trudexy alebo placebo, ktoré dostávali každý druhý týždeň počas 24 týždňov.

V štúdii V sa hodnotilo 799 dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou včasnou reumatoidnou artritídou doposiaľ neliečených metotrexátom (priemerné trvanie ochorenia menej ako 9

mesiacov). Táto štúdia hodnotila účinnosť 40 mg Trudexy každý druhý týždeň v monoterapii a metotrexátu v monoterapii, na zníženie znakov a príznakov a rýchlosti progresie poškodenia kĺbov u reumatoidnej artritídy počas 104 týždňov.

Primárnym koncovým ukazovateľom v štúdií I, II a III a sekundárnym ukazovateľom v štúdií IV bolo percento pacientov, u ktorých sa dosiahla odpoveď ACR 20 v 24. alebo 26. týždni. Primárnym koncovým ukazovateľom v štúdií V bolo percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 50 v 52. týždni. Štúdie III a V mali ďalší primárny výsledný ukazovateľ po 52 týždňoch, a to spomalenie progresie ochorenia (hodnotené pomocou výsledkov röntgenu). Štúdia III mala primárny koncový ukazovateľ aj zmenu v kvalite života.

ACR odpoveď

Percento pacientov, liečených Trudexou, u ktorých sa dosiahla odpoveď ACR 20, 50 a 70 bolo konzistentné v štúdiách I, II a III. Výsledky pre dávku 40 mg každý druhý týždeň sú zhrnuté v tabuľke 3.

Tabuľka 3: ACR odpovede v placebom kontrolovaných štúdiách (percento pacientov)

Odpoveď	Štúdia I ^{a**}		Štúdia II ^{a**}		Štúdia 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 mesiacov	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 mesiacov	NA	NA	NA	NA	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 mesiacov	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 mesiacov	NA	NA	NA	NA	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 mesiacov	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 mesiacov	NA	NA	NA	NA	4,5 %	23,2 %
^a Štúdia I po 24 týždňoch, štúdia II po 26 týždňoch a štúdia III po 24 a 52 týždňoch						
^b 40 mg Trudexy podávanej každý druhý týždeň						
^c MTX = metotrexát						
^{**} p < 0,01, Trudexa <i>versus</i> placebo						

V štúdiách I - IV sa po 24 alebo po 26 týždňoch v porovnaní s placebom zlepšili všetky jednotlivé zložky kritérií odpovede ACR (počet bolestivých a opuchnutých kĺbov, hodnotenie aktivity ochorenia a bolesti lekárom a pacientom, skóre indexu postihnutia (HAQ) a hodnoty CRP (mg/dl)). V štúdií III tieto zlepšenia pretrvávali počas 52 týždňov. Okrem toho stupeň dosiahnutej odpovede ACR pretrvával u väčšiny pacientov, ktorí boli sledovaní v otvorenej predĺženej fáze štúdie do týždňa 104. 114 pacientom z 207 sa ďalej počas 60 mesiacov podávalo 40 mg Trudexy každý druhý týždeň. V 60 mesiaci bola odpoveď ACR 20 u 86 pacientov, ACR 50 u 72 pacientov a ACR 70 u 41 pacientov.

V štúdií IV bola odpoveď ACR 20 u pacientov liečených Trudexou spolu so štandardnou liečbou štatisticky signifikantne lepšia ako u pacientov, ktorým sa podávalo spolu so štandardnou liečbou (p < 0,001).

V štúdiách I – IV dosiahli pacienti, liečení Trudexou, štatisticky významné odpovede ACR 20 a 50 v porovnaní s placebom a to už o jeden až dva týždne od začiatku liečby.

V štúdií V u pacientov s včasnou reumatoidnou artritídou, ktorí doposiaľ neboli liečení metotrexátom, viedla kombinovaná terapia Trudexou a metotrexátom k rýchlejšej a významne väčšej odpovedi ACR

ako monoterapia metotrexátom a monoterapia Trudexou v 52. týždni a odpoveď pretrvávala aj v 104. týždni (pozri tabuľku 4).

**Tabuľka 4: ACR odpoveď v štúdiu V
(percento pacientov)**

Odpoveď	MTX n=257	Trudexa n=274	Trudexa/MT X n=268	Hodnota p ^a	Hodnota p ^b	Hodnota p ^c
ACR 20						
Týždeň 52	62,6 %	54,4 %	72,8 %	0,013	< 0,001	0,043
Týždeň 104	56,0 %	49,3 %	69,4 %	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
Týždeň 52	45,9 %	41,2 %	61,6 %	< 0,001	< 0,001	0,317
Týždeň 104	42,8 %	36,9 %	59,0 %	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
Týždeň 52	27,2 %	25,9 %	45,5 %	< 0,001	< 0,001	0,656
Týždeň 104	28,4 %	28,1 %	46,6 %	< 0,001	< 0,001	0,864
a. Hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie metotrexátom a kombinovanej terapie Trudexa/metotrexát pomocou Mann-Whitneyho U testu. b. Hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie Trudexou a kombinovanej terapie Trudexa/metotrexát pomocou Mann-Whitneyho U testu. c. Hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie Trudexou a monoterapie metotrexátom pomocou Mann-Whitneyho U testu.						

V 52. týždni dosiahlo 42,9 % pacientov liečených kombináciou Trudexa/metotrexát klinickú remisiu (DAS28 < 2,6) v porovnaní s 20,6 % pacientov liečených metotrexátom v monoterapii a 23,4 % pacientov liečených Trudexou v monoterapii. Kombinovaná terapia Trudexa/metotrexát bola klinicky a štatisticky lepšia ako monoterapia metotrexátom ($p < 0,001$) a Trudexou ($p < 0,001$) z hľadiska dosiahnutia stavu nízkej aktivity ochorenia u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou formou reumatoidnej artritídy diagnostikovanej v nedávnom období. Odpoveď v dvoch monoterapeutických ramenách štúdie bola podobná ($p = 0,447$).

Rádiografická odpoveď

V štúdiu III, kde priemerná dĺžka trvania reumatoidnej artritídy u pacientov liečených Trudexou bola približne 11 rokov, bolo štrukturálne poškodenie kĺbov hodnotené rádiograficky a vyjadrené ako zmena modifikovaného celkového Sharpovho skóre a jeho komponentov, skóre erózie a skóre zúženia kĺbovej štrbiny. U pacientov liečených Trudexou/metotrexátom sa zistila významne menšia rádiografická progresia v 6. a 12. mesiaci liečby ako u pacientov liečených metotrexátom v monoterapii (pozri tabuľku 5). Údaje z otvorenej predĺženej fázy ukazujú, že zníženie stupňa progresie štrukturálneho poškodenia pretrváva v podskupinách pacientov 60 mesiacov. 113 z 207 pacientov pôvodne liečených 40 mg Trudexy každý druhý týždeň bolo rádiograficky vyhodnotených po 5 rokoch. Z nich u 66 nedošlo k progresii štrukturálneho poškodenia, čo sa definovalo ako nulová alebo nižšia zmena TSS (Total Sharp Score).

Tabuľka 5: Priemerné rádiografické zmeny po 12 mesiacoch v štúdiu III

	Placebo/MTX ^a	TRUDEXA/MT X 40 mg každý druhý týždeň	Placebo/MTX- TRUDEXA/MT X (95 % interval spôľahlivosti ^b)	Hodnota p
Celkové Sharpovo skóre	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^c
Skóre erózie	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001

Skóre JSN ^d	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002
------------------------	-----	-----	----------------	-------

^a metotrexát

^b 95 % intervaly spoľahlivosti pre rozdiely zmeny skóre medzi metotrexátom a Trudexou.

^c na základe analýzy poradia

^d zúženie kĺbovej štrbiny

V štúdiu V bolo štrukturálne poškodenie kĺbov hodnotené rádiograficky a vyjadrené ako zmena upraveného celkového Sharpovho skóre (pozri tabuľku 6).

Tabuľka 6: Rádiografické priemerné zmeny v týždni 52 v štúdiu V

	MTX n=257 (95% interval spoľahlivosti)	Trudexa n=274 (95% interval spoľahlivosti)	Trudexa/MTX n=268 (95% interval spoľahlivosti)	Hodnota p ^a	Hodnota p ^b	Hodnota p ^c
Celkové Sharpovo skóre	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Skóre erózie	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN skóre	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151
a. Hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie metotrexátom a kombinovanej terapie Trudexa/metotrexát pomocou Mann-Whitneyho U testu. b. Hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie Trudexou a kombinovanej terapie Trudexa/metotrexát pomocou Mann-Whitneyho U testu. c. Hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie Trudexou a monoterapie metotrexátom pomocou Mann-Whitneyho U testu.						

Po 52 a 104 týždňoch terapie bolo percento pacientov bez progresie (zmena upraveného Sharpovho skóre oproti východiskovej hodnote $\leq 0,5$) významne vyššie pri kombinovanej terapii Trudexa/metotrexát (63,8 %, resp. 61,2 %) v porovnaní s monoterapiou metotrexátom (37,4 %, resp. 33,5 %, $p < 0,001$) a monoterapiou Trudexou (50,7 %, $p < 0,002$, resp. 44,5 %, $p < 0,001$).

Kvalita života a telesné funkcie

Kvalita života súvisiaca so zdravím a telesné funkcie boli hodnotené v štyroch pôvodných adekvátnych a dobre kontrolovaných štúdiách indexom obmedzenia pomocou Dotazníka na posudzovanie zdravotného stavu (Health Assessment Questionnaire - HAQ). Tento parameter bol v štúdiu III primárnym koncovým ukazovateľom v 52. týždni. U všetkých dávok/schém podávania Trudexy vo všetkých štyroch štúdiách sa preukázalo štatisticky významné zlepšenie indexu obmedzenia HAQ medzi východiskovými hodnotami a hodnotami v 6. mesiaci v porovnaní s placebom. Rovnaké výsledky boli pozorované v štúdiu III v 52 týždni. Výsledky z dotazníka Krátka forma prieskumu zdravotného stavu (Short Form Health Survey - SF 36) pre všetky dávky/schémy Trudexy vo všetkých štyroch štúdiách podporujú tieto nálezy, so štatisticky významným zlepšením skóre súhrnu telesnej zložky (physical component summary - PCS) a rovnako aj štatisticky významným zlepšením skóre súhrnu zložiek bolesti a vitality pre dávku 40 mg každý druhý týždeň. Vo všetkých troch štúdiách, v ktorých bola posudzovaná únavnosť (štúdie I, III, IV), bolo pozorované štatisticky významné zníženie jej skóre, stanovené Funkčným hodnotením liečby chronickej choroby (Functional assessment of chronic illness therapy - FACIT).

V štúdiu III pretrvávalo zlepšenie fyzických funkcií pri nezaslepenej liečbe až do týždňa 260 (60 mesiacov). Zlepšenie kvality života sa hodnotilo až do týždňa 156 (36 mesiacov) a pretrvávalo počas tejto doby.

V štúdiu V zlepšenie indexu obmedzenia HAQ a skóre súhrnu telesných komponentov v SF 36 preukázali väčšie zlepšenie ($p < 0,001$) pri kombinovanej liečbe Trudexa/metotrexát ako pri monoterapii metotrexátom a monoterapii Trudexou v 52. týždni a zostali väčšie až do 104. týždňa.

Psoriatická artritída

Trudexa 40 mg, podávaná každý druhý týždeň, bola študovaná u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou aktívnou psoriatickou artritídou v dvoch placebom kontrolovaných štúdiách, štúdiách VI a VII. V štúdii VI, trvajúcej 24 týždňov, bolo liečených 313 dospelých pacientov s nedostatočnou odpoveďou na nesteroidové antireumatiká a z nich približne 50 % užívalo metotrexát. V štúdii VII, trvajúcej 12 týždňov, bolo liečených 100 pacientov s nedostatočnou odpoveďou na liečbu DMARD.

V dôsledku nízkeho počtu pacientov s psoriatickou artropatiou podobnou ankylozujúcej spondylitíde v štúdii nie sú k dispozícii dostatočné dôkazy účinnosti Trudexy u týchto pacientov (pozri tabuľku 7).

Tabuľka 7: Odpoveď ACR v placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov s psoriatickou artritídou (percento pacientov)

	Štúdia VI		Štúdia VII	
Odpoveď	Placebo N=162	Trudexa N=151	Placebo / Trudexa ^c N=49	Trudexa N=51
ACR 20				
Týždeň 12	14 %	58 %***	16 %	39 %*
Týždeň 24	15 %	57 %***	N/A	N/A
ACR 50				
Týždeň 12	4 %	36 %***	2 %	25 %***
Týždeň 24	6 %	39 %***	N/A	N/A
ACR 70				
Týždeň 12	1 %	20 %***	0 %	14 %*
Týždeň 24	1 %	23 %***	N/A	N/A
***	p<0,001 pre všetky porovnania medzi Trudexou a placebom			
*	p<0,05 pre všetky porovnania medzi Trudexou a placebom			
N/A	nevzťahuje sa			

ACR odpovede v štúdii VI boli podobné pri súčasnom podávaní metotrexátu, aj bez neho.

U pacientov liečených Trudexou sa pozorovalo zlepšenie telesných funkcií, čo vyplynulo z výsledkov HAQ a Stručného formulára prieskumu zdravia (SF 36) v období medzi východzím stavom a stavom v 24. týždni.

Ankylozujúca spondylitída

V dvoch randomizovaných 24 týždňových, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou (priemerné skóre pred začiatkom liečby [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] vo všetkých skupinách bolo 6,3) sa hodnotilo podávanie Trudexy v dávke 40 mg každý druhý týždeň u 339 pacientov, ktorí neodpovedali adekvátne na konvenčnú liečbu. 79 (20,1 %) pacientov sa liečilo súčasne chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi a 37 (9,4 %) pacientov glukokortikoidmi. Po zaslepení časti štúdie nasledovala otvorená fáza štúdie, počas ktorej sa pacientom podávala Trudexa 40 mg subkutánne každý druhý týždeň ďalších 28 týždňov. Pacienti (n=215, 54,7 %), ktorí nedosiahli ASAS 20 v týždňoch 12 alebo 16 alebo 20, prešli do otvorenej fázy skôr a podával sa im subkutánne adalimumab 40 mg každý druhý týždeň. Následne boli v dvojito zaslepených štatistických analýzach pokladaní za non-respondérov.

Vo väčšej štúdii (VIII) s 315 pacientmi výsledky ukázali štatisticky významné zlepšenie znakov a príznakov ankylozujúcej spondylitídy u pacientov liečených Trudexou v porovnaní s tými, ktorým sa podávalo placebo. Signifikantná odpoveď sa prvýkrát pozorovala v týždni 2 a pretrvávala počas 24 týždňov (Tabuľka 8).

Tabuľka 8 – Účinnosť v placebom kontrolovanej AS štúdii – Štúdia VIII
Redukcia znakov a príznakov

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

***, ** Štatisticky signifikantné v rozsahu $p < 0.001$, < 0.01 pre všetky porovnania medzi Trudexou a placebom v týždňoch 2, 12 a 24

^a ASsessment in Ankylosing Spondylitis

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Pacienti liečení Trudexou vykazovali signifikantne významnejšie zlepšenie v týždni 12 a pretrvávalo do týždňa 24 ako u SF36 tak aj v Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL).

Podobné trendy (ale nie štatisticky signifikantné) sa zistili v menšej randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii (IX) u 82 dospelých pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou.

Crohnova choroba

Bezpečnosť a účinnosť Trudexy sa hodnotila u viac ako 1400 pacientov s miernou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou (index aktivity Crohnovej choroby (CDAI) ≥ 220 a ≤ 450) v randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách. Z pacientov zahrnutých do štúdie sa u 478 (32 %) potvrdil výskyt ťažkej formy choroby (CDAI skóre > 300 a súčasná liečba kortikosteroidom a/alebo imunosupresívami), čo zodpovedá populácii definovanej v indikácii (pozri časť 4.1). Boli povolené súčasné stabilné dávky aminosalicylátov, kortikosteroidov a/alebo imunomodulačných liekov a 79 % pacientov pokračovalo v užívaní najmenej jedného z týchto liekov.

Indukcia klinickej remisie (definovaná ako CDAI < 150) sa hodnotila v dvoch štúdiách, CLASSIC I a GAIN. V štúdii CLASSIC I boli 299 pacienti bez predchádzajúcej liečby antagonistami TNF randomizovaní do jednej zo štyroch liečebných skupín; placebo v týždňoch 0 a 2, 160 mg Trudexy v týždni 0 a 80 mg v týždni 2, 80 mg v týždni 0 a 40 mg v týždni 2, a 40 mg v týždni 0 a 20 mg v týždni 2. V štúdii GAIN boli 325 pacienti, ktorí stratili schopnosť odpovedať alebo mali neznášanlivosť infliximabu, randomizovaní tak, že dostávali buď 160 mg Trudexy v týždni 0 a 80 mg v týždni 2 alebo placebo v týždňoch 0 a 2. Primárne na liečbu neodpovedajúci pacienti boli zo štúdií vylúčení a preto neboli ďalej hodnotení.

Pretrvávajúce klinickej remisie sa hodnotilo v štúdii CHARM. V otvorenej fáze štúdie CHARM dostalo 854 pacientov 80 mg v týždni 0 a 40 mg v týždni 2. V týždni 4 boli pacienti v štúdii s celkovým trvaním 56 týždňov randomizovaní do skupín so 40 mg každý druhý týždeň, 40 mg každý týždeň alebo placebo. Pacienti s klinickou odpoveďou na liečbu v týždni 4 (pokles v CDAI ≥ 70) boli

stratifikovaní a analyzovaní oddelene od tých, ktorí boli do týždňa 4 bez klinickej odpovede. Znižovanie kortikosteroidu bolo povolené po týždni 8.

Indukcia remisie a percento odpovede v štúdiách CLASSIC I a GAIN sú uvedené v tabuľke 9.

**Tabuľka 9: Indukcia klinickej remisie a odpovede
(Percento pacientov)**

	CLASSIC I: Pacienti doteraz neliečení infiximabom			GAIN: Pacienti s predchádzajúcou liečbou infiximabom	
	Placebo N=74	Trudexa 80/40 mg N = 75	Trudexa 160/80 mg N=76	Placebo N=166	Trudexa 160/80 mg N=159
Týždeň 4					
Klinická remisia	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinická odpoveď (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Všetky hodnoty p sú párové porovnania Trudexa *versus* placebo

* p<0.001

** p<0.01

V oboch úvodných dávkovacích režimoch, 160/80 mg a 80/40 mg, sa do týždňa 8 pozorovali podobné počty remisií a nežiaduce účinky boli častejšie pozorované v skupine so 160/80 mg.

V štúdií CHARM malo 58 % (499/854) pacientov v týždni 4 klinickú odpoveď a boli hodnotení v primárnej analýze. Z tých s klinickou odpoveďou na liečbu v týždni 4 bolo inej anti-TNF liečbe predtým vystavených 48 %. Doba trvania remisie a počty pacientov s odpoveďou na liečbu sú uvedené v tabuľke 10. Výsledky klinickej remisie zostali pomerne stále bez ohľadu na predchádzajúcu expozíciu TNF antagonistovi.

**Tabuľka 10: Pretrvávajúce klinickej remisie a odpovede
(Percento pacientov)**

	Placebo	Trudexa 40 mg každý druhý týždeň	Trudexa 40 mg každý týždeň
Týždeň 26	N=170	N=172	N=157
Klinická remisia	17 %	40 %*	47 %*
Klinická odpoveď (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Pacienti v remisii bez steroidov počas ≥90 dní ^a	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
Týždeň 56	N=170	N=172	N=157
Klinická remisia	12 %	36 %*	41 %*
Klinická odpoveď (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Pacienti v remisii bez steroidov počas ≥90 dní ^a	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

* p<0.001 pre Trudexu *versus* placebo, porovnania párových hodnôt

** p<0.02 pre Trudexa *versus* placebo, porovnania párových hodnôt

^a u tých, ktorí užívali kortikosteroidy na začiatku liečby

Z pacientov, ktorí boli v týždni 4 bez odpovede, do týždňa 12 odpovedalo 43 % pacientov liečených Trudexou v porovnaní s 30 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo. Tieto výsledky naznačujú, že niektorí pacienti, ktorí neodpovedajú na liečbu do týždňa 4, majú prínos z pokračujúcej udržiavacej

liečby do týždňa 12. Liečba, pokračujúca po 12 týždni, nevedla k signifikantne vyššiemu počtu odpovedí (pozri časť 4.2).

Kvalita života

V štúdiách CLASSIC I a GAIN sa v týždni 4 dosiahlo štatisticky signifikantného zlepšenie celkového skóre v dotazníku pre zápalového ochorenia čreva (IBDQ) u pacientov randomizovaných do skupín Trudexa 80/40 mg a Trudexa 160/80 mg v porovnaní s placebom a v týždňoch 26 a 56 sa pozorovalo v štúdii CHARM vo všetkých skupinách liečených adalimumabom v porovnaní so skupinou s placebom.

Imunogenicitá

Tvorba protilátok proti adalimumabu je spojená so zvýšeným klírensom a zníženou účinnosťou adalimumabu. Nie je zrejмый vzťah medzi prítomnosťou protilátok proti adalimumabu a nežiaducimi účinkami.

Pacienti v štúdiách I, II a III boli testovaní na protilátky proti adalimumabu v rôznych časových intervaloch počas 6 až 12 mesiacov. V pilotných štúdiách sa zistili protilátky proti adalimumabu u 58/1053 (5,5 %) pacientov liečených adalimumabom v porovnaní s 2/370 (0,5 %) u placeba. U pacientov, ktorí nedostávali súčasne metotrexát, bol výskyt 12,4 % v porovnaní s 0,6 %, keď sa adalimumab používal spolu s metotrexátom.

U pacientov so psoriatickou artritídou sa protilátky proti adalimumabu zistili u 38/376 subjektov (10 %) liečených adalimumabom. U pacientov, ktorým sa súčasne nepodával metotrexát, bol výskyt 13,5 % (24/178 subjektov) v porovnaní so 7 % (14 zo 198 subjektov), keď sa adalimumab používal spolu s metotrexátom.

U pacientov s ankylozujúcou spondylitídou sa protilátky zistili u 17/204 subjektov (8,3 %) liečených adalimumabom. U pacientov, ktorým sa súčasne nepodával metotrexát, bol výskyt 16/185 (8,6 %) v porovnaní s 1/19 (5,3 %), keď sa adalimumab používal spolu s metotrexátom.

U pacientov s Crohnovou chorobou boli protilátky proti adalimumabu zistené u 7/269 subjektov (2,6 %) liečených adalimumabom.

Pretože analýzy imunogenicity sú pre každý produkt špecifické, nie je vhodné porovnanie s výskytom protilátok proti iným liekom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po subkutánnom podaní jednorazovej dávky 40 mg bola absorpcia a distribúcia adalimumabu pomalá. Maximálne sérové koncentrácie sa dosiahli asi 5 dní po podaní. Priemerná absolútna biologická dostupnosť adalimumabu, na základe troch štúdií, bola 64 % po podaní jednorazovej subkutánnej dávky 40 mg. Po jednorazových intravenózných dávkach v rozpätí od 0,25 do 10 mg/kg boli koncentrácie lieku úmerné dávke. Po dávkach 0,5 mg/kg (~ 40 mg) bol klírens v rozsahu od 11 do 15 ml/hodinu, distribučný objem (V_{ss}) v rozsahu od 5 do 6 litrov a priemerný polčas terminálnej fázy bol približne dva týždne. Koncentrácie adalimumabu v synoviálnej tekutine, stanovené u niekoľkých pacientov s ťažkou reumatoidnou artritídou, boli v rozsahu od 31 do 96 % sérových koncentrácií.

Po subkutánnom podávaní 40 mg Trudexy každý druhý týždeň u pacientov s reumatoidnou artritídou (RA) boli priemerné rovnovážne koncentrácie približne 5 µg/ml (bez súčasnej liečby metotrexátom) a 8 až 9 µg/ml (pri súbežnej liečbe metotrexátom). Najnižšie sérové koncentrácie adalimumabu v rovnovážnom stave sa zvyšovali približne úmerne s dávkou pri subkutánnom podávaní 20, 40 a 80 mg každý druhý týždeň aj každý týždeň.

U pacientov s Crohnovou chorobou úvodná dávka 80 mg Trudexy v týždni 0 nasledovaná dávkou 40 mg Trudexy v týždni 2 dosahuje počas indukčného obdobia najnižšiu hodnotu sérových koncentrácií adalimumabu približne 5,5 µg/ml. Úvodná dávka 160 mg Trudexy v týždni 0 nasledovaná 80 mg Trudexy v týždni 2 dosahuje počas indukčného obdobia najnižšiu hodnotu sérových koncentrácií adalimumabu približne 12 µg/ml. U tých pacientov s Crohnovou chorobou, ktorí dostávali udržiavaciu dávku 40 mg Trudexy každý druhý týždeň, sa pozorovali priemerné rovnovážne najnižšie hladiny približne 7 µg/ml.

Populačná farmakokinetická analýza údajov od viac ako 1300 pacientov s RA; odhalila tendenciu k vyššiemu zdanlivému klírensu adalimumabu so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou. Po úprave vzhľadom na hmotnostné rozdiely, pohlavie a vek preukázal minimálny vplyv na klírens adalimumabu. Sérové hladiny voľného adalimumabu (neviazaného na anti-adalimumabové protilátky, AAA) boli nižšie u pacientov s merateľným AAA. Účinky Trudexy sa neštudovali u detí ani u pacientov so zníženou funkciou pečene alebo obličiek.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje, na základe štúdií toxicity po jednorazovej dávke, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity, neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V štúdií embryofetálnej toxicity/perinatálneho vývoja, uskutočnenej u opíc rodu *Cynomolgus*, ktorým sa podávali dávky 0, 30 a 100 mg/kg (9 - 17 opíc/skupina), sa nezistil žiadny dôkaz poškodenia plodov, spôsobený adalimumabom. Štúdie karcinogenity a štandardné hodnotenie fertility a postnatálnej toxicity adalimumabu sa neuskutočnili pre nedostatok vhodných modelov pre protilátku s obmedzenou skríženou reaktivitou na TNF hlodavcov a na rozvoj neutralizačných protilátok u hlodavcov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Manitol
Monohydrát kyseliny citrónovej
Trinátriumcitrát
Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Dihydrát hydrogenufosforečnanu sodného
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Hydroxid sodný
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

18 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke pri teplote 2°C - 8°C. Striekačku uchovávať vo vonkajšej skladačke. Neuchovávať v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Trudexa 40 mg injekčný roztok naplnený v striekačke na jednorazové použitie (sklo typu I) s ochranným krytom ihly pre použitie v nemocnici a poskytovateľom zdravotnej starostlivosti.

Balenie obsahuje:

1 naplnenú injekčnú striekačku s ochranným krytom ihly (0,8 ml sterilného roztoku) v blistri a 1 alkoholom napustený tampón.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/03/257/006

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

1. september 2003

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

MM/RRRR}

1. NÁZOV LIEKU

Trudexa 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každé 0,8 ml jednodávkové naplnené pero obsahuje 40 mg adalimumabu.

Adalimumab je rekombinantná ľudská monoklonálna protilátka, produkovaná ovariálnymi bunkami čínskeho škrečka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok v naplnenom pere

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Reumatoidná artritída

Trudexa je indikovaná v kombinácii s metotrexátom na:

- liečbu stredne ťažkej až ťažkej formy reumatoidnej artritídy u dospelých pacientov, u ktorých bola nedostatočná odpoveď na liečbu chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi, vrátane metotrexátu.
- liečbu ťažkej, aktívnej a progresívnej formy reumatoidnej artritídy u dospelých pacientov, ktorí v minulosti neboli liečení metotrexátom.

Trudexa sa môže podávať v monoterapii v prípade neznášanlivosti metotrexátu, alebo ak je pokračovanie liečby metotrexátom nevhodné.

Röntgenovým vyšetrovaním sa preukázalo, že Trudexa znižuje rýchlosť progresie poškodenia kĺbov a zlepšuje fyzické funkcie, keď sa podáva v kombinácii s metotrexátom.

Psoriatická artritída

Trudexa je indikovaná na liečbu aktívnej a progresívnej formy psoriatickej artritídy u dospelých pacientov, u ktorých odpoveď na predchádzajúcu liečbu chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi nebola dostatočná.

Ankylozujúca spondylitída

Trudexa je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s ťažkou aktívnou ankylozujúcou spondylitídou, ktorí neodpovedali adekvátne na konvenčnú liečbu.

Crohnova choroba

Trudexa je indikovaná na liečbu ťažkej aktívnej Crohnovej choroby u pacientov, ktorí napriek úplnej a primeranej liečbe kortikosteroidom a/alebo imunosupresívom na túto liečbu neodpovedali; alebo ktorí túto liečbu netolerujú alebo je u nich táto liečba z liečebných dôvodov kontraindikovaná.

Na úvod liečby sa má Trudexa podávať v kombinácii s kortikosteroidmi. Trudexa sa môže podať ako monoterapia v prípade neznášanlivosti kortikosteroidov alebo keď pokračovanie liečby kortikosteroidmi nie je vhodné (pozri časť 4.2).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Trudexou má začať a monitorovať odborný lekár, skúsený v diagnostike a liečbe reumatoidnej artritídy, psoriatickej artritídy, ankylozujúcej spondylitídy alebo Crohnovej choroby. Pacientom, ktorí sú liečení Trudexou, sa má poskytnúť špeciálna informačná kartička.

Po riadnom zácviaku v injekčnej technike si pacienti môžu sami podávať Trudexu, ak ich lekár rozhodne, že je to vhodné a ak je v prípade potreby zaistená lekárska pomoc.

Počas liečby Trudexou sa má optimalizovať iná sprievodná liečba (napr. kortikosteroidy a/alebo imunomodulačné lieky)

Dospelí

Reumatoidná artritída

Odporúčaná dávka Trudexy pre dospelých s reumatoidnou artritídou je 40 mg adalimumabu, podávaného subkutánnou injekciou v jednej dávke každý druhý týždeň. Počas liečby Trudexou má pokračovať liečba metotrexátom.

Počas liečby Trudexou sa môže pokračovať v podávaní glukokortikoidov, salicylátov, nesteroidových antiflogistík alebo analgetík. Kombinácie s chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi, okrem metotrexátu, pozri časti 4.4 a 5.1.

U pacientov, u ktorých došlo pri monoterapii k zníženiu odpovede, môže byť prospešné zvýšenie dávkovacieho režimu na 40 mg adalimumabu každý týždeň.

Psoriatická artritída a ankylozujúca spondylitída

Odporúčaná dávka Trudexy u pacientov s psoriatickou artritídou a ankylozujúcou spondylitídou je 40 mg adalimumabu, podávaného subkutánnou injekciou v jednej dávke každý druhý týždeň.

Údaje, ktoré sú k dispozícii, naznačujú, že pri všetkých horeuvedených indikáciách sa klinická odpoveď na liečbu dosiahne zvyčajne v priebehu 12 týždňov liečby. Pokračovanie liečby sa má starostlivo prehodnotiť u pacienta, ktorý v priebehu tohto obdobia na liečbu neodpovedá.

Crohnova choroba

Odporúčaný úvodný dávkovací režim Trudexy u dospelých pacientov s ťažkou Crohnovou chorobou je 80 mg v týždni 0 nasledovaný 40 mg v týždni 2. V prípade, že je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu, môže sa s vedomím možnosti výskytu vyššieho rizika nežiaducich účinkov na začiatku liečby použiť režim 160 mg v týždni 0 a 80 mg v týždni 2 (dávka môže byť podaná ako štyri injekcie v jeden deň alebo ako dve injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní).

Odporúčaná dávka po úvodnej liečbe je 40 mg každý druhý týždeň, podaná subkutánnou injekciou. Ak pacient ukončil liečbu Trudexou a znaky a príznaky choroby sa znova objavia, Trudexa sa môže aj v takom prípade znova podať. Je málo skúsenosti s opakovaným podaním po viac ako 8 týždňoch od predchádzajúcej dávky.

Počas udržiavacej liečby sa môžu kortikosteroidy postupne znižovať v súlade s postupmi zavedenými v klinickej praxi.

Niektorí pacienti, u ktorých došlo k poklesu odpovede na liečbu, môžu mať prínos zo zvýšenia dávky na 40 mg Trudexy každý týždeň.

Niektorí pacienti, ktorí neodpovedali na liečbu do 4 týždňa, môžu mať prínos z udržiavacej liečby pokračujúcej až do 12 týždňa. Pokračovanie liečby sa má znova starostlivo zvážiť u pacienta, ktorý v priebehu tohto obdobia na liečbu neodpovedal.

Starší pacienti

Nie je potrebná úprava dávky.

Deti a mladiství

Nie sú žiadne skúsenosti u detí.

Pacienti so zníženou funkciou obličiek a/alebo pečene

Účinky Trudexy sa neskúšali u týchto skupín pacientov. Nie je preto možné uviesť žiadne odporúčania pre dávkovanie.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok.

Aktívna tuberkulóza alebo iné závažné infekcie, ako je sepsa a príležitostné infekcie (pozri časť 4.4).

Stredne ťažké až ťažké srdcové zlyhanie (trieda III/IV podľa NYHA) (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Infekcie

Pacienti musia byť dôkladne sledovaní z hľadiska výskytu infekcií vrátane tuberkulózy, a to pred, počas a po ukončení liečby Trudexou. Vzhľadom na to, že vylučovanie adalimumabu môže trvať až päť mesiacov, sledovanie má pokračovať počas celého tohto obdobia.

Liečba Trudexou sa nemá začať u pacientov s aktívnymi infekciami, vrátane chronických alebo lokalizovaných infekcií, až kým nie sú tieto infekcie zvládnuté.

Pacienti, u ktorých sa počas liečby Trudexou objaví nová infekcia, majú byť dôkladne sledovaní. Ak sa u pacienta rozvinie nová závažná infekcia, podávanie Trudexy sa má prerušiť dovtedy, kým sa infekcia nezvládne. Lekári majú byť opatrní pri zvažovaní použitia Trudexy u pacientov s anamnézou rekurentnej infekcie alebo za podmienok, ktoré predisponujú k vzniku infekcie, vrátane použitia súčasnej imunosupresívnej liečby.

Pri liečbe Trudexou boli hlásené závažné infekcie, sepsa, tuberkulóza a iné príležitostné infekcie, vrátane úmrtí.

Ťažké infekcie

V klinických skúškach sa u pacientov, ktorým sa podávala Trudexa, zistilo zvýšené riziko ťažkých infekcií a hlásenia po uvedení lieku na trh podporujú toto zistenie. Obzvlášť závažné sú infekcie ako zápal pľúc, pyelonefritída, septická artritída a septikémia.

Tuberkulóza

U pacientov, ktorým sa podáva Trudexa, sa hlásila tuberkulóza. Je nutné poznamenať, že vo väčšine z týchto hlásení sa jednalo o extrapulmonálnu tuberkulózu, t. j. diseminovanú.

Pred začatím liečby Trudexou musia byť všetci pacienti vyšetrení na aktívnu aj neaktívnu (latentnú) tuberkulóznú infekciu. Toto vyšetrenie má pozostávať z podrobnej lekárskej anamnézy zameranej na výskyt tuberkulózy alebo na možný predchádzajúci kontakt s pacientmi s aktívnou tuberkulózou a na predchádzajúcu a/alebo súčasnú imunosupresívnu liečbu. U všetkých pacientov sa majú urobiť príslušné skriningové vyšetrenia, t.j. kožný tuberkulínový test a röntgen hrudníka (môžu sa použiť lokálne odporúčania). Odporúča sa, aby sa vykonanie týchto testov zaznamenalo do informačnej kartačky pacienta. Predpisujúcim lekárom je potrebné pripomenúť riziko falošne negatívnych výsledkov kožného tuberkulínového testu, zvlášť u ťažko chorých alebo imunokompromitovaných pacientov.

Liečba Trudexou sa nesmie začať u pacientov s diagnostikovanou aktívnou tuberkulózou (pozri časť 4.3).

V prípade diagnózy latentnej tuberkulózy sa musí ešte pred začatím liečby Trudexou začať príslušná antituberkulózná profylaxia v súlade s lokálnymi odporúčaniami. V tejto situácii treba veľmi starostlivo zvážiť pomer prínosu a rizika liečby Trudexou.

Pacientov je potrebné poučiť o tom, aby vyhľadali lekára, ak sa počas liečby Trudexou, alebo po jej ukončení objavia znaky/príznaky, ktoré poukazujú na tuberkulózu (napríklad pretrvávajúci kašeľ, chradnutie/úbytok telesnej hmotnosti, mierna horúčka).

Iné oportúnne infekcie

V súvislosti s liečbou Trudexou sa vyskytli hlásenia vážnych a ťažkých oportúnnych infekcií, napríklad pneumónia spôsobená *Pneumocystis carinii*, diseminovaná histoplazmóza, listerióza a aspergilóza.

Ak pacient, ktorému sa podáva Trudexa, javí dlhodobé/atypické príznaky/znaky infekcií alebo celkového zhoršenia, musia sa zhodnotiť prevládajúce oportúnne stavy.

Reaktivácia hepatitídy B

U pacientov, ktorí sú chronickí nosiči vírusu hepatitídy B (HBV), sa pri podávaní TNF-antagonistov, vrátane Trudexy, vyskytla reaktivácia hepatitídy B. Niektoré prípady sa skončili smrteľne. U pacientov s rizikom infekcie HBV sa má vyhodnotiť prítomnosť infekcie HBV ešte pred začiatkom liečby Trudexou. U nosičov HBV, u ktorých je potrebná liečba Trudexou, sa majú podrobne sledovať znaky a príznaky aktívnej infekcie HBV počas liečby a počas niekoľkých mesiacov po ukončení liečby. Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o liečbe pacientov, ktorí sú nosičmi HBV, antivirotikami spolu s TNF-antagonistami na zabránenie reaktivácie HBV. U pacientov s reaktiváciou HBV sa má ukončiť podávanie Trudexy a má sa začať účinná antivírusová liečba s primeranou podpornou liečbou.

Neurologické príhody

Podávanie antagonistov TNF vrátane Trudexy bolo v zriedkavých prípadoch spojené s novým objavením sa alebo exacerbáciou klinických príznakov a/alebo rádiografickým nálezom demyelinizačného ochorenia. Predpisujúci lekári majú opatrne postupovať pri zvažovaní použitia Trudexy u pacientov s už existujúcimi alebo novovzniknutými demyelinizačnými poruchami centrálného nervového systému.

Alergické reakcie

Pri subkutánnom podávaní Trudexy v klinických štúdiách neboli hlásené závažné nežiaduce alergické reakcie. V klinických štúdiách s Trudexou sa menej často vyskytli nezávažné alergické reakcie. Po uvedení lieku na trh boli závažné alergické reakcie vrátane anafylaxie po podaní Trudexy hlásené

veľmi zriedkavo. Ak sa vyskytne anafylaktická reakcia alebo iná závažná alergická reakcia, treba okamžite prerušiť liečbu Trudexou a začať príslušnú liečbu.

Ochranný kryt ihly injekčnej striekačky obsahuje prírodnú gumu (latex). U pacientov citlivých na latex to môže spôsobiť ťažké alergické reakcie.

Imunosupresia

V štúdiu u 64 pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli liečení Trudexou, nebolo dokázané potlačenie oneskoreného typu precitlivenosti, zníženie hladín imunoglobulínov alebo zmena v počte efektorových T a B buniek a NK buniek, monocytov/makrofágov a neutrofilov.

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

V kontrolovaných častiach klinických skúšok s TNF-antagonistami bolo medzi pacientmi užívajúcimi TNF-antagonistov pozorovaných viac prípadov malignít vrátane lymfómov v porovnaní s kontrolnou skupinou. Napriek tomu bol tento výskyt zriedkavý. Okrem toho existuje zvýšené riziko vzniku lymfómu u pacientov s reumatoidnou artritídou s dlhodobým, vysoko aktívnym zápalovým ochorením, ktoré ovplyvňuje závažnosť rizika. Podľa súčasných poznatkov nemôže byť eventúálne riziko vzniku lymfómov alebo iných malignít u pacientov liečených TNF-antagonistami vylúčené.

Neboli vykonané žiadne štúdie, zahŕňujúce pacientov s malignitou v anamnéze alebo pacientov, u ktorých sa pokračovalo liečbou s Trudexou po rozvinutí malignity. Preto sa má pri zvažovaní liečby Trudexou u týchto pacientov postupovať s mimoriadnou opatrnosťou (pozri časť 4.8).

Vo výskumnej klinickej skúške hodnotiacej používanie inej anti-TNF látky, infliximabu, sa hlásilo u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP) viac malignít, predovšetkým v pľúcach alebo hlave a hrdle, u pacientov liečených infliximabom v porovnaní s pacientmi v kontrolnej skupine. U všetkých pacientov sa v anamnéze uvádzalo silné fajčenie. Preto je potrebná obozretnosť pri používaní akéhokoľvek TNF-antagonistu u pacientov s CHOCHP, ako aj u pacientov so zvýšeným rizikom malignity kvôli silnému fajčeniu.

Hematologické reakcie

S TNF blokujúcimi látkami sa zriedkavo hlásila pancytopenia vrátane aplastickej anémie. Pri podávaní Trudexy boli zriedkavo hlásené nežiaduce účinky hematologického systému vrátane liečebne významnej cytopenie (napr. trombocytopenia, leukopénia). Všetci pacienti užívajúci Trudexu musia byť upozornení na nutnosť ihneď vyhľadať lekársku pomoc, ak spozorujú znaky a príznaky naznačujúce krvnú dyskráziu (napr. pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť). U pacientov s potvrdenými významnými hematologickými abnormalitami sa má zvážiť ukončenie liečby Trudexou.

Očkovanie

Podobné protilátkové odpovede po očkovaní štandardnou 23-zložkovou pneumokokovou vakcínou a trojzložkovou chrípkovou vakcínou sa pozorovali v štúdiu u 226 dospelých jedincov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli liečení adalimumabom alebo placebom. Nie sú dostupné žiadne údaje o sekundárnom prenose infekcie živými vakcínami u pacientov, ktorým sa podáva Trudexa. Pacientov, užívajúcich Trudexu, je možné súčasne očkovať, s výnimkou živých vakcín.

Kongestívne srdcové zlyhanie

V klinickej štúdiu s ďalším antagonistom TNF sa pozorovalo zhoršenie kongestívneho srdcového zlyhania a zvýšenie úmrtnosti na srdcové zlyhanie. U pacientov užívajúcich Trudexu boli hlásené tiež prípady zhoršenia kongestívneho srdcového zlyhania. U pacientov s miernym srdcovým zlyhaním (trieda I/II podľa NYHA) sa má Trudexa použiť s opatrnosťou. Trudexa je kontraindikovaná pri

stredne ťažkom alebo ťažkom srdcovom zlyhaní (pozri časť 4.3). U pacientov, u ktorých sa rozvinuli nové, alebo sa zhoršili príznaky kongestívneho srdcového zlyhania, sa musí liečba Trudexou prerušiť.

Autoimúnne procesy

Liečba Trudexou môže viesť k tvorbe autoimúnnych protilátok. Účinok dlhodobej liečby na rozvoj autoimúnnych ochorení nie je známy. Ak sa u pacienta po liečbe Trudexou rozvinú príznaky naznačujúce syndróm podobný lupusu a má pozitívne protilátky proti dvojreťazcovej DNA, nemá sa Trudexa ďalej podávať (pozri časť 4.8).

Súčasné podávanie antagonistov TNF a anakinry

V klinických štúdiách sa pri súčasnom použití anakinry a etanerceptu, antagonistu TNF, vyskytli závažné infekcie bez dosiahnutia ďalšieho klinického prínosu v porovnaní so samotným etanerceptom. Vzhľadom na povahu nežiaducich účinkov pozorovaných pri kombinovanej terapii etanerceptom a anakinrou sa podobné toxicity môžu vyskytnúť aj pri kombinácii anakinry a iného antagonistu TNF. Preto sa neodporúča kombinácia adalimumabu a anakinry.

Chirurgické zákroky

Je k dispozícii len limitované množstvo údajov o bezpečnosti pri chirurgických zákrokoch u pacientov liečených Trudexou. Ak je naplánovaný chirurgický zákrok, treba vziať do úvahy dlhý biologický polčas adalimumabu. Pacient, ktorý užíva Trudexu a vyžaduje chirurgický zákrok, sa musí kvôli infekciám dôkladne monitorovať a prípadne sa majú vykonať vhodné opatrenia. U pacientov užívajúcich Trudexu a podstupujúcich artroplastiku je k dispozícii minimálne množstvo údajov o bezpečnosti.

Obštrukcia tenkého čreva

Nedostatočná odpoveď pri liečbe Crohnovej choroby môže naznačovať výskyt fixovanej fibrotickej striktúry, ktorá môže vyžadovať chirurgickú liečbu. Údaje, ktoré sú k dispozícii, naznačujú, že Trudexa nezhoršuje ani nespôsobuje striktúry.

4.5 Liekové a iné interakcie

Trudexa sa študovala u pacientov s reumatoidnou artritídou a psoriatickou artritídou, liečených v monoterapii a v kombinácii s metotrexátom. Pri podávaní Trudexy spolu s metotrexátom bola tvorba protilátok nižšia v porovnaní s monoterapiou. Podávanie Trudexy bez metotrexátu viedlo k zvýšenej tvorbe protilátok, zvýšenému klírensu a zníženej účinnosti adalimumabu (pozri časť 5.1).

4.6 Gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku Trudexy.

V štúdiách vývojovej toxicity, uskutočnených na opiciach, neboli zistené náznaky toxicity u matky, embryotoxicity alebo teratogenity. Predklinické údaje o účinku adalimumabu na postnatálnu toxicitu a plodnosť nie sú dostupné (pozri časť 5.3).

Adalimumab, podávaný v tehotenstve, môže vzhľadom na inhibíciu TNF α ovplyvniť normálne imunitné odpovede novorodenca. Podávanie adalimumabu počas tehotenstva sa neodporúča. Ženám vo fertilnom veku sa striktnie odporúča používať primeranú antikoncepciu, aby sa predišlo gravidite, a pokračovať v jej používaní aspoň päť mesiacov po poslednom podaní Trudexy.

Používanie počas laktácie

Nie je známe, či sa adalimumab vylučuje do materského mlieka, alebo či sa po podaní systémovo absorbuje.

Pretože sa však ľudské imunoglobulíny vylučujú do mlieka, ženy nesmú dojčiť aspoň päť mesiacov po poslednom podaní Trudexy.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Klinické skúšky

Trudexa sa študovala u 5293 pacientov v kontrolovaných a otvorených štúdiách počas 60 mesiacov. Tieto štúdie zahŕňali pacientov s krátkodobým a dlhodobým ochorením na reumatoidnú artritídu, ako aj pacientov s psoriatickou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou a Crohnovou chorobou. Údaje v tabuľke 1 sú založené na kontrolovaných štúdiách (I – IX, CLASSIC I, GAIN a CHARM) (popísaných v časti 5.1) zahŕňajúcich 3271 pacientov užívajúcich Trudexu a 1809 pacientov užívajúcich placebo alebo účinný komparátor počas kontrolovanej fázy.

Podiel pacientov, ktorí prerušili liečbu v dôsledku vedľajších účinkov počas dvojito-zaslepených, kontrolovaných častí štúdií I – IX, CLASSIC I, GAIN a CHARM bol 5,7 % u pacientov liečených Trudexou a 5,3 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

Vedľajšie účinky, prinajmenšom s pravdepodobnou kauzálnou súvislosťou s adalimumabom v štúdiách I – IX, CLASSIC I, GAIN a CHARM a to klinické aj laboratórne, sú zoradené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie (veľmi časté $\geq 1/10$; časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$; menej časté $\geq 1/1000$ až $\leq 1/100$) a zriedkavé $< 1/1000$ v tabuľke 1. V každej frekvenčnej skupine sú nežiaduce účinky uvedené podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1
Nežiaduce účinky v klinických štúdiách

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Infekcie a nákazy	Časté	infekcie dolných dýchacích ciest (vrátane pneumónie, bronchitídy), vírusové infekcie (vrátane chrípky, herpetických infekcií), kandidózy, bakteriálne infekcie (vrátane infekcií močového traktu), infekcia horných dýchacích ciest
	Menej časté	sepsa, oportúnne infekcie (vrátane tuberkulózy, histoplazmózy), absces, infekcia kĺbu, infekcia rany, kožná infekcia (vrátane celulitídy a impetiga), povrchové hubovité infekcie (vrátane kože, nehtu a chodidla)
	Zriedkavé	nekrotizačná fasciitída, vírusová meningitída, divertikulitída
Benígne a malígne nádory (vrátane cýst a polypov)	Menej časté	kožný papilóm
	Zriedkavé	lymfóm, nádory pevných orgánov (vrátane prsníkového, vaječníkového, semenníkového), skvamózny bunkový karcinóm kože
Ochorenia krvi a lymfatického systému	Časté	lymfopénia

	Menej časté	neutropénia (vrátane agranulocytózy), leukopénia, trombocytopénia, anémia, lymfadenopatia, leukocytóza
	Zriedkavé	pancytopénia, idiopatická trombocytopenická purpura
Poruchy imunitného systému	Menej časté	systémový lupus erythematosus, angioedém, lieková hypersenzitivita, sezónna alergia
	Zriedkavé	sérová choroba
Poruchy endokrinného systému	Zriedkavé	poruchy štítnej žľazy (vrátane strumy)
Poruchy metabolizmu a výživy	Menej časté	hypokalémia, zvýšenie lipidov, poruchy chuti do jedla (vrátane anorexie), hyperurikémia
	Zriedkavé	hyperkalcémia
Psychiatrické poruchy a ochorenia	Menej časté	poruchy nálady, anxióza (vrátane nervozity a agitovanosti)
Poruchy nervového systému	Časté	závrat (vrátane vertiga), bolesť hlavy, neurologické poruchy vnímania (vrátane parestézie)
	Menej časté	synkopa, migréna, tremor, poruchy spánku
	Zriedkavé	skleróza multiplex
Ochorenia oka	Časté	infekcia, podráždenie alebo zápal oka
	Menej časté	zrková porucha, poruchy zrakového vnímania
	Zriedkavé	hnisavý zápal oka, zápal dúhovky, glaukóm
Ochorenia ucha a labyrintu	Menej časté	pískanie v ušiach, nepríjemný pocit v uchu (vrátane bolesti a opuchu)
	Zriedkavé	strata sluchu
Ochorenia srdca a poruchy srdcovej činnosti	Menej časté	arytmie, tachykardia, palpitácie
	Zriedkavé	zástava srdca, nedostatočnosť koronárnej artérie, angina pectoris, perikardiálny výpotok
Cievne poruchy	Menej časté	hypertenzia, nával horúčavy, hematóm
	Zriedkavé	cievna oklúzia, aortálna stenóza, tromboflebitída, aneuryzma aorty
Ochorenia dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	kašeľ, nazofaryngálna bolesť
	Menej časté	astma, dyspnoe, dysfónia, prekrvenie nazálnej sliznice

	Zriedkavé	pľúcny opuch, faryngálny opuch, pleurálny výpotok, zápal pohrudnice
Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu	Časté	hnačka, abdominálna bolesť, stomatitída a vredy v ústach, nauzea
	Menej časté	krvácanie z konečníka, gastritída, vracanie, porucha trávenia, abdominálny meteorizmus, konstipácia
	Zriedkavé	stenóza čriev, kolitída, enteritída, ezofagitída
Ochorenia pečene a žlčových ciest	Časté	zvýšenie pečeňových enzýmov
	Zriedkavé	nekróza pečene, hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	vyrážka, dermatitída a ekzém, svrbenie, vypadávanie vlasov
	Menej časté	urtikária, psoriáza, ekchymóza a zvýšená tvorba modrín, purpura
	Zriedkavé	multiformný erytém, zápal podkožného tuku
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	bolesť kostí a svalov
	Zriedkavé	rabdomyolýza
Poruchy obličiek a močovej sústavy	Menej časté	hematúria, poškodenie funkcie obličiek, dráždenie močového mechúra a uretry
	Zriedkavé	vyučovanie bielkovín močom, obličková bolesť
Ochorenia reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	poruchy menštruačného cyklu a poruchy krvácania z maternice
Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	reakcia v mieste podania injekcie (vrátane bolesti, opuchu, začervenania alebo svrbenia)
	Časté	horúčkovitý stav, únava (vrátane asténie a nekľudu)
	Menej časté	bolesť na hrudníku, chrípke podobné ochorenie
Abnormálne laboratórne a funkčné vyšetrenia	Menej časté	zvýšenie krvnej kreatínfosfokinázy, predĺžený aktivovaný parciálny tromboplastínový čas, prítomnosť protilátok
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Menej časté	náhodné poranenia, zhoršenie hojenia

Reakcie v mieste podania injekcie

V dvanástich kontrolovaných štúdiách sa u 16 % pacientov liečených Trudexou objavili reakcie v mieste podania injekcie (erytém a/alebo svrbenie, krvácanie, bolesť alebo opuch) v porovnaní s 10 %

pacientov, ktorým sa podávalo placebo alebo účinná kontrola. Reakcie v mieste vpichu všeobecne nevyžadovali prerušenie podávania lieku.

Infekcie

V dvanástich kontrolovaných štúdiách sa u pacientov liečených Trudexou vyskytla infekcia vo frekvencii 1,49 prípadu na pacienta za rok a u pacientov, ktorým sa podávalo placebo alebo účinná kontrola vo frekvencii 1,42 prípadu na pacienta za rok. Infekcie predstavovali najmä infekcie horných dýchacích ciest, bronchitídu a infekcie močových ciest. Po odznení infekcie väčšina pacientov pokračovala v liečbe Trudexou.

Incidencia závažných infekcií bola 0,03 prípadov na pacienta za rok u pacientov liečených Trudexou a 0,03 prípadu na pacienta za rok u pacientov, ktorým sa podávalo placebo a účinná kontrola.

V kontrolovaných a otvorených štúdiách s Trudexou sa hlásili závažné infekcie (vrátane zriedkavo sa vyskytujúcich fatálnych infekcií), ktoré zahŕňali hlásenia o výskyte tuberkulózy (vrátane miliárných a extrapulmonálnych lokácií) a invazívnych oportúnnych infekcií (napr. diseminovaná histoplazmóza, pneumónia spôsobená *Pneumocystis carinii*, aspergilóza a listerióza). Väčšina prípadov tuberkulózy sa vyskytla v priebehu prvých ôsmich mesiacov od začiatku liečby a môže odrážať opätovné vzplanutie latentného ochorenia.

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

Počas kontrolovaných častí desiatich skúšok Trudexy trvajúcich minimálne 12 týždňov (I-IX a CHARM) u pacientov so strednou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, psoriatickou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou a Crohnovou chorobou sa malignity, iné ako lymfóm a nemelanómová rakovina kože, zistili s frekvenciou (95 % interval spoľahlivosti) 5,7 (3,3; 10,1) na 1000 pacient-rokov medzi 2887 pacientmi liečenými Trudexou v porovnaní s 4,1 (1,5; 10,9) na 1000 pacient-rokov medzi 1570 kontrolnými pacientmi (stredná dĺžka trvania liečby Trudexou bola 5,7 mesiacov a v kontrolnej skupine pacientov 5,5 mesiacov). Frekvencia (95 % interval spoľahlivosti) nemelanómového druhu rakoviny kože bola 7,6 (4,7; 12,4) na 1000 pacient-rokov medzi pacientmi liečenými Trudexou a 2,0 (0,5; 8,2) na 1000 pacient-rokov medzi kontrolnými pacientmi.

Z karcinómov kože sa skvamózne bunkové karcinómy vyskytli s frekvenciou (95 % interval spoľahlivosti) 2,4 (1,0; 5,7) na 1000 pacient-rokov medzi pacientmi liečenými Trudexou a 0 na 1000 pacient-rokov medzi kontrolnými pacientmi. Frekvencia (95 % interval spoľahlivosti) lymfómov bola 1,0 (0,2; 3,8) na 1000 pacient-rokov medzi pacientmi liečenými Trudexou a 1,0 (0,1; 7,3) na 1000 pacient-rokov medzi kontrolnými pacientmi.

Ak sa skombinujú kontrolované časti desiatich skúšok (I-IX a CHARM) a prebiehajúce otvorené rozšírené štúdie so strednou dobou trvania približne 2 roky zahrňajúce 4843 pacientov a viac ako 13000 pacient-rokov liečby, pozorovaná frekvencia malignít, iných ako lymfóm a nemelanómový druh rakoviny kože, je približne 13,6 na 1000 pacient-rokov. Pozorovaná frekvencia nemelanómovej rakoviny kože je približne 9,0 na 1000 pacient-rokov a pozorovaná frekvencia lymfómov je približne 1,2 na 1000 pacient-rokov.

V postmarketingovej praxi od januára 2003, prevažne u pacientov s reumatoidnou artritídou, je hlásená frekvencia malignít iných ako lymfómy a nemelanómový druh rakoviny kože približne 1,7 na 1000 pacient-rokov. Hlásené frekvencie nemelanómového druhu rakoviny kože a lymfómov sú približne 0,2 a 0,4 na 1000 pacient-rokov (pozri časť 4.4).

Autoprotilátky

U pacientov sa robilo vyšetrenie vzoriek séra na autoprotiátky v rôznych časových intervaloch v štúdiách I-V s reumatoidnou artritídou. V týchto štúdiách sa u pacientov, ktorí mali negatívne východiskové titry antinukleových protilátok, zistili pozitívne titry v 24 týždni liečby u 11,9 % pacientov liečených Trudexou a u 8,1 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo a aktívna kontrola. Vo všetkých štúdiách s reumatoidnou artritídou a psoriatickou artritídou sa vyvinuli u dvoch z 3441

pacientov liečených Trudexou klinické príznaky poukazujúce na novovzniknutý lupusu podobný syndróm. Po prerušení liečby sa stav pacientov zlepšil. U žiadneho pacienta sa nerozvinula lupózna glomerulonefritída alebo symptómy postihnutia centrálneho nervového systému.

Zvýšenie pečeňových enzýmov

Klinické skúšanie s reumatoidnou artritídou: v kontrolovaných klinických skúškach s reumatoidnou artritídou (Štúdie I-IV) bolo zvýšenie ALT podobné u pacientov, ktorým sa podával adalimumab alebo placebo. U pacientov s včasnou reumatoidnou artritídou (dĺžka ochorenia menej ako 3 roky) (Štúdia V) zvýšenie ALT bolo častejšia v ramene s kombinovanou terapiou (Trudexa/metotrexát) v porovnaní so skupinou s monoterapiou metotrexátom alebo skupinou s monoterapiou Trudexou.

Klinické skúšanie s psoriatickou artritídou: zvýšenie hladiny ALT sa vyskytlo častejšie u pacientov s psoriatickou artritídou (Štúdie VI-VII) v porovnaní s pacientmi v klinických štúdiách s reumatoidnou artritídou.

Vo všetkých štúdiách (I-VII) boli pacienti so zvýšenou ALT asymptomatickí a zvýšenia boli vo väčšine prípadov prechodné a upravili sa v priebehu ďalšej liečby.

Klinické skúšanie s Crohnovou chorobou: v kontrolovaných klinických skúškach bolo zvýšenie ALT podobné u pacientov, ktorým sa podával adalimumab alebo placebo.

Ďalšie nežiaduce reakcie po uvedení lieku na trh alebo vo fáze IV klinických skúšok

V tabuľke 2 sú uvedené nežiaduce reakcie, ktoré sa hlásili na základe postmarketigového dohľadu alebo IV fázy klinických skúšok:

Tabuľka 2
Nežiaduce účinky po uvedení lieku na trh a vo fáze IV klinických skúšok

Trieda orgánového systému	Nežiaduca reakcia
Ochorenia pečene a žlčových ciest	reaktivácia hepatitídy B
Poruchy nervového systému	demyelinizačné poruchy (napr. optická neuritída)
Ochorenia dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	intersticiálna pľúcna choroba vrátane pulmonálnej fibrózy
Poruchy kože a podkožného tkaniva	kutánná vaskulitída
Poruchy imunitného systému	anafylaxia

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách nebola pozorovaná žiadna toxicita, obmedzujúca dávku. Najvyššou hodnotenou dávkou bola opakovaná intravenózna dávka 10 mg/kg.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: selektívne imunosupresívum. ATC kód: L04AA17

Mechanizmus účinku

Adalimumab sa špecificky viaže na TNF a neutralizuje biologickú funkciu TNF blokovaním jeho interakcie s p55 and p75 receptormi TNF na povrchu bunky.

Adalimumab tiež moduluje biologické odpovede, ktoré sú navodené alebo regulované TNF, vrátane zmien hladín adhezívnych molekúl, ktoré zodpovedajú za migráciu leukocytov (ELAM-1, VCAM-1 a ICAM-1 pri $IC_{50} 1 - 2 \times 10^{-10}$ mol/l).

Farmakodynamické účinky

U pacientov s reumatoidnou artritídou sa po liečbe Trudexou pozoroval rýchly pokles hladín reaktantov akútnej fázy zápalu (C-reaktívny proteín (CRP) a sedimentácia erytrocytov (FW)) a sérových cytokínov (IL-6) oproti východiskovému stavu. Po podaní Trudexy sa znížili aj sérové koncentrácie matrixových metaloproteináz (MMP-1 a MMP-3), ktoré vyvolávajú remodeláciu tkaniva, zodpovednú za deštrukciu chrupky. U pacientov liečených Trudexou zvyčajne došlo k zlepšeniu hematologických znakov chronického zápalu.

U pacientov s Crohnovou chorobou sa tiež pozoroval rýchly pokles hladín C-reaktívneho proteínu.

Klinické štúdie

Reumatoidná artritída

Trudexa bola hodnotená vo všetkých klinických štúdiách s reumatoidnou artritídou u viac ako 3000 pacientov. Niektorí pacienti boli liečení až 60 mesiacov. Účinnosť a bezpečnosť Trudexy v liečbe reumatoidnej artritídy bola hodnotená v piatich randomizovaných, dvojito zaslepených a dobre kontrolovaných štúdiách.

V štúdii I bolo hodnotených 271 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, vo veku ≥ 18 rokov, u ktorých zlyhala terapia aspoň jedným chorobu modifikujúcim antireumatickým liekom a liečba metotrexátom v dávkach od 12,5 do 25 mg (10 mg v prípade neznášanlivosti metotrexátu) každý týždeň pri konštantnej dávke 10 až 25 mg každý týždeň mala nedostatočnú účinnosť. Pacienti dostávali dávky 20, 40 alebo 80 mg Trudexy alebo placebo každý druhý týždeň počas 24 týždňov.

V štúdii II sa hodnotilo 544 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ktorí boli vo veku 18 rokov a viac, u ktorých zlyhala terapia aspoň jedným chorobu modifikujúcim antireumatickým liekom. Pacientom boli každý druhý týždeň po dobu 26 týždňov podávané subkutánne dávky 20 alebo 40 mg Trudexy a placebo v týždňoch bez podania aktívnej liečby, alebo bolo rovnakú dobu podávané každý týždeň placebo. Nebolo povolené podávanie žiadneho iného chorobu modifikujúceho antireumatického lieku.

V štúdii III sa hodnotilo 619 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ktorí boli vo veku 18 rokov a viac, u ktorých liečba metotrexátom v dávkach od 12,5 do 25 mg (10 mg v prípade neznášanlivosti metotrexátu) raz týždenne pri konštantnej dávke 10 až 25 mg raz týždenne nebola dostatočne účinná. V tejto štúdii boli tri skupiny. Prvá skupina dostávala injekcie placebo raz týždenne počas 52 týždňov. Druhá skupina dostávala 20 mg Trudexy každý týždeň počas 52 týždňov. Tretia skupina dostávala 40 mg Trudexy každý druhý týždeň a placebo v týždňoch bez podania aktívnej liečby. Potom boli pacienti zaradení do otvorenej predĺženej fázy štúdie, v ktorej sa podávalo 40 mg Trudexy každý druhý týždeň počas 60 mesiacov.

V štúdii IV sa primárne hodnotila bezpečnosť u 636 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ktorí boli vo veku 18 rokov a viac. Štúdie sa zúčastnili pacienti, ktorí ešte neboli liečení chorobu modifikujúcim antireumatickým liekom alebo pacienti s predchádzajúcou reumatoidnou liečbou, v ktorej naďalej pokračovali, pod podmienkou, že liečba bola stabilná minimálne 28 dní. Tieto terapie zahŕňujú metotrexát, leflunomid, hydroxylchlorochín, sulfasalazín a/alebo soli zlata. Pacienti boli randomizovaní na 40 mg Trudexy alebo placebo, ktoré dostávali každý druhý týždeň počas 24 týždňov.

V štúdii V sa hodnotilo 799 dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou včasnou reumatoidnou artritídou doposiaľ neliečených metotrexátom (priemerné trvanie ochorenia menej ako 9

mesiacov). Táto štúdia hodnotila účinnosť 40 mg Trudexy každý druhý týždeň v monoterapii a metotrexátu v monoterapii, na zníženie znakov a príznakov a rýchlosti progresie poškodenia kĺbov u reumatoidnej artritídy počas 104 týždňov.

Primárnym koncovým ukazovateľom v štúdiu I, II a III a sekundárnym koncovým ukazovateľom v štúdiu IV bolo percento pacientov, u ktorých sa dosiahla odpoveď ACR 20 v 24. alebo 26. týždni. Primárnym koncovým ukazovateľom v štúdiu V bolo percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 50 v 52. týždni. Štúdie III a V mali ďalší primárny výsledný ukazovateľ po 52 týždňoch, a to spomalenie progresie ochorenia (hodnotené pomocou výsledkov röntgenu). Štúdia III mala primárny koncový ukazovateľ aj zmenu v kvalite života.

ACR odpoveď

Percento pacientov liečených Trudexou, u ktorých sa dosiahla odpoveď ACR 20, 50 a 70, bolo konzistentné v štúdiách I, II a III. Výsledky pre dávku 40 mg každý druhý týždeň sú zhrnuté v tabuľke 3.

Tabuľka 3: ACR odpovede v placebom kontrolovaných štúdiách (percento pacientov)

Odpoveď	Štúdia I ^{a**}		Štúdia II ^{a**}		Štúdia 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 mesiacov	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 mesiacov	NA	NA	NA	NA	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 mesiacov	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 mesiacov	NA	NA	NA	NA	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 mesiacov	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 mesiacov	NA	NA	NA	NA	4,5 %	23,2 %
^a Štúdia I po 24 týždňoch, štúdia II po 26 týždňoch a štúdia III po 24 a 52 týždňoch						
^b 40 mg Trudexy podávanej každý druhý týždeň						
^c MTX = metotrexát						
^{**} p < 0,01, Trudexa <i>versus</i> placebo						

V štúdiách I - IV sa po 24 alebo po 26 týždňoch v porovnaní s placebom zlepšili všetky jednotlivé zložky kritérií odpovede ACR (počet bolestivých a opuchnutých kĺbov, hodnotenie aktivity ochorenia a bolesti lekárom a pacientom, skóre indexu postihnutia (HAQ) a hodnoty CRP (mg/dl)). V štúdiu III tieto zlepšenia pretrvávali počas 52 týždňov. Okrem toho stupeň dosiahnutej odpovede ACR pretrvával u väčšiny pacientov, ktorí boli sledovaní v otvorenej predĺženej fáze štúdie do týždňa 104. 114 pacientom z 207 sa ďalej počas 60 mesiacov podávalo 40 mg Trudexy každý druhý týždeň. V 60 mesiacoch bola odpoveď ACR 20 u 86 pacientov, ACR 50 u 72 pacientov a ACR 70 u 41 pacientov.

V štúdiu IV bola odpoveď ACR 20 u pacientov liečených Trudexou spolu so štandardnou liečbou štatisticky významne lepšia ako u pacientov, ktorým sa podávalo placebo spolu so štandardnou liečbou (p < 0,001).

V štúdiách I –IV dosiahli pacienti liečení Trudexou štatisticky významné odpovede ACR 20 a 50 v porovnaní s placebom a to už o jeden až dva týždne od začiatku liečby.

V štúdiu V u pacientov s včasnou reumatoidnou artritídou, ktorí doposiaľ neboli liečení metotrexátom, viedla kombinovaná terapia Trudexou a metotrexátom k rýchlejšej a významne väčšej odpovedi ACR

ako monoterapia metotrexátom a monoterapia Trudexou v 52. týždni a odpoveď pretrvávala aj v 104. týždni (pozri tabuľku 4).

**Tabuľka 4: ACR odpoveď v štúdiu V
(percento pacientov)**

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

- Hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie metotrexátom a kombinovanej terapie Trudexa/metotrexát pomocou Mann-Whitneyho U testu.
- Hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie **Trudexou** a kombinovanej terapie **Trudexa**/metotrexát pomocou Mann-Whitneyho U testu.
- Hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie **Trudexou** a monoterapie metotrexátom pomocou Mann-Whitneyho U testu.

V 52. týždni dosiahlo 42,9 % pacientov liečených kombináciou Trudexa/metotrexát klinickú remisiu (DAS28 < 2,6) v porovnaní s 20,6 % pacientov liečených metotrexátom v monoterapii a 23,4 % pacientov liečených adalimumabom v monoterapii. Kombinovaná terapia Trudexa/metotrexát bola klinicky a štatisticky lepšia ako monoterapia metotrexátom ($p < 0,001$) a Trudexou ($p < 0,001$) z hľadiska dosiahnutia stavu nízkej aktivity ochorenia u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou formou reumatoidnej artritídy diagnostikovanej v nedávnom období. Odpoveď v dvoch monoterapeutických ramenách štúdie bola podobná ($p = 0,447$).

Rádiografická odpoveď

V štúdiu III, kde priemerná dĺžka trvania reumatoidnej artritídy u pacientov liečených Trudexou bola približne 11 rokov, bolo štrukturálne poškodenie kĺbov hodnotené rádiograficky a vyjadrené ako zmena modifikovaného celkového Sharpovho skóre a jeho komponentov, skóre erózie a skóre zúženia kĺbovej štrbiny. U pacientov liečených Trudexou/metotrexátom sa zistila významne menšia rádiografická progresia v 6. a 12. mesiaci liečby ako u pacientov liečených metotrexátom v monoterapii (pozri tabuľku 5). Údaje z otvorenej predĺženej fázy ukazujú, že zníženie stupňa progresie štrukturálneho poškodenia pretrváva v podskupinách pacientov 60 mesiacov. 113 z 207 pacientov pôvodne liečených 40 mg Trudexy každý druhý týždeň bolo rádiograficky vyhodnotených po 5 rokoch. Z nich u 66 nedošlo k progresii štrukturálneho poškodenia, čo sa definovalo ako nulová alebo nižšia zmena TSS (Total Sharp Score).

Tabuľka 5: Priemerné rádiografické zmeny po 12 mesiacoch v štúdiu III

	Placebo/MTX ^a	TRUDEXA/MT X 40 mg každý druhý týždeň	Placebo/MTX- TRUDEXA/MT X (95% interval spôľahlivosti ^b)	Hodnota p
Celkové Sharpovo skóre	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^c
Skóre erózie	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001

Skóre JSN ^d	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002
------------------------	-----	-----	----------------	-------

^a metotrexát

^b 95 % intervaly spoľahlivosti pre rozdiely zmeny skóre medzi metotrexátom a Trudexou.

^c na základe analýzy poradia

^d zúženie kĺbovej štrbiny

V štúdiu V bolo štruktúrne poškodenie kĺbov hodnotené rádiograficky a vyjadrené ako zmena upraveného celkového Sharpovho skóre (pozri tabuľku 6).

Tabuľka 6: Rádiografické priemerné zmeny v týždni 52 v štúdiu V

	MTX n=257 (95% interval spoľahlivosti)	Trudexa n=274 (95% interval spoľahlivosti)	Trudexa/MTX n=268 (95% interval spoľahlivosti)	Hodnota p ^a	Hodnota p ^b	Hodnota p ^c
Celkové Sharpovo skóre	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Skóre erózie	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN skóre	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151
a. Hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie metotrexátom a kombinovanej terapie Trudexa/metotrexát pomocou Mann-Whitneyho U testu. b. Hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie Trudexou a kombinovanej terapie Trudexa/metotrexát pomocou Mann-Whitneyho U testu. c. Hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie Trudexou a monoterapie metotrexátom pomocou Mann-Whitneyho U testu.						

Po 52 a 104 týždňoch terapie bolo percento pacientov bez progresie (zmena upraveného Sharpovho skóre oproti východiskovej hodnote $\leq 0,5$) významne vyššie pri kombinovanej terapii Trudexa/metotrexát (63,8 %, resp. 61,2 %) v porovnaní s monoterapiou metotrexátom (37,4 %, resp. 33,5 %, $p < 0,001$) a monoterapiou Trudexou (50,7 %, $p < 0,002$, resp. 44,5 %, $p < 0,001$).

Kvalita života a telesné funkcie

Kvalita života súvisiaca so zdravím a telesné funkcie boli hodnotené v štyroch pôvodných adekvátnych a dobre kontrolovaných štúdiách indexom obmedzenia pomocou Dotazníka na posudzovanie zdravotného stavu (Health Assessment Questionnaire - HAQ). Tento parameter bol v štúdiu III primárnym koncovým ukazovateľom v 52. týždni. U všetkých dávok/schém podávania Trudexy vo všetkých štyroch štúdiách sa preukázalo štatisticky významné zlepšenie indexu obmedzenia HAQ medzi východiskovými hodnotami a hodnotami v 6. mesiaci v porovnaní s placebom. Rovnaké výsledky boli pozorované v štúdiu III v 52 týždni. Výsledky z dotazníka Krátka forma prieskumu zdravotného stavu (Short Form Health Survey - SF 36) pre všetky dávky/schémy Trudexy vo všetkých štyroch štúdiách podporujú tieto nálezy, so štatisticky významným zlepšením skóre súhrnu telesnej zložky (physical component summary - PCS) a rovnako aj štatisticky významným zlepšením skóre súhrnu zložiek bolesti a vitality pre dávku 40 mg každý druhý týždeň. Vo všetkých troch štúdiách, v ktorých bola posudzovaná únavnosť (štúdie I, III, IV), bolo pozorované štatisticky významné zníženie jej skóre, stanovené Funkčným hodnotením liečby chronickej choroby (Functional assessment of chronic illness therapy - FACIT).

V štúdiu III pretrvávalo zlepšenie fyzických funkcií pri nezaslepenej liečbe až do týždňa 260 týždňa (60 mesiacov). Zlepšenie kvality života sa hodnotilo až do týždňa 156 (36 mesiacov) a pretrvávalo počas tejto doby.

V štúdiu V zlepšenie indexu obmedzenia HAQ a skóre súhrnu telesných komponentov v SF 36 preukázalo väčšie zlepšenie ($p < 0,001$) pri kombinovanej liečbe Trudexa/metotrexát ako pri monoterapii metotrexátom a monoterapii Trudexou v 52. týždni a zostalo väčšie až do 104. týždňa.

Psoriatická artritída

Trudexa 40 mg, podávaná každý druhý týždeň, bola študovaná u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou aktívnou psoriatickou artritídou v dvoch placebom kontrolovaných štúdiách, štúdiách VI a VII.

V štúdií VI, trvajúcej 24 týždňov, bolo liečených 313 dospelých pacientov s nedostatočnou odpoveďou na nesteroidové antireumatiká a z nich približne 50 % užívalo metotrexát. V štúdií VII, trvajúcej 12 týždňov, bolo liečených 100 pacientov s nedostatočnou odpoveďou na liečbu DMARD.

V dôsledku nízkeho počtu pacientov s psoriatickou artropatiou podobnou ankylozujúcej spondylitíde v štúdií nie sú k dispozícii dostatočné dôkazy účinnosti Trudexy u týchto pacientov (pozri tabuľku 7).

Tabuľka 7: ACR odpoveď v placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov s psoriatickou artritídou (percento pacientov)

Odpoveď	Štúdia VI		Štúdia VII	
	Placebo N=162	Trudexa N=151	Placebo / Trudexa ^c N=49	Trudexa N=51
ACR 20				
Týždeň 12	14 %	58 % ^{***}	16 %	39 % [*]
Týždeň 24	15 %	57 % ^{***}	N/A	N/A
ACR 50				
Týždeň 12	4 %	36 % ^{***}	2 %	25 % ^{***}
Týždeň 24	6 %	39 % ^{***}	N/A	N/A
ACR 70				
Týždeň 12	1 %	20 % ^{***}	0 %	14 % [*]
Týždeň 24	1 %	23 % ^{***}	N/A	N/A
*** p<0,001 pre všetky porovnania medzi Trudexou a placebom				
* p<0,05 pre všetky porovnania medzi Trudexou a placebom				
N/A nevzťahuje sa				

ACR odpovede v štúdií VI boli podobné pri súčasnom podávaní metotrexátu, aj bez neho.

U pacientov liečených Trudexou sa pozorovalo zlepšenie telesných funkcií, čo vyplynulo z výsledkov HAQ a Stručného formulára prieskumu zdravia (SF 36) v období medzi východným stavom a stavom v 24. týždni.

Ankylozujúca spondylitída

V dvoch randomizovaných 24 týždňových, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou (priemerné skóre pred začiatkom liečby [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] vo všetkých skupinách bolo 6,3) sa hodnotilo podávanie Trudexy v dávke 40 mg každý druhý týždeň u 339 pacientov, ktorí neodpovedali adekvátne na konvenčnú liečbu. 79 (20,1 %) pacientov sa liečilo súčasne chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi a 37 (9,4 %) pacientov glukokortikoidmi. Po zaslepení časti štúdie nasledovala otvorená fáza štúdie, počas ktorej sa pacientom podávala Trudexa 40 mg subkutánne každý druhý týždeň ďalších 28 týždňov. Pacienti (n=215, 54,7 %), ktorí nedosiahli ASAS 20 v týždňoch 12 alebo 16 alebo 20, prešli do otvorenej fázy skôr a podával sa im subkutánne adalimumab 40 mg každý druhý týždeň. Následne boli v dvojito zaslepených štatistických analýzach pokladaní za non-respondérov.

Vo väčšej štúdií (VIII) s 315 pacientmi výsledky ukázali štatisticky významné zlepšenie znakov a príznakov ankylozujúcej spondylitídy u pacientov liečených Trudexou v porovnaní s tými, ktorým sa podávalo placebo. Signifikantná odpoveď sa prvýkrát pozorovala v týždni 2 a pretrvávala počas 24 týždňov (Tabuľka 8).

Tabuľka 8 – Účinnosť v placebom kontrolovanej AS štúdii – Štúdia VIII
Redukcia znakov a príznakov

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

***, ** Štatisticky signifikantné v rozsahu $p < 0,001$, $< 0,01$ pre všetky porovnania medzi Trudexou a placebom v týždňoch 2, 12 a 24

^a ASsessment in Ankylosing Spondylitis

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Pacienti liečení Trudexou vykazovali signifikantne významnejšie zlepšenie v týždni 12 a pretrvávalo do týždňa 24 ako u SF36 tak aj v Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL).

Podobné trendy (ale nie štatisticky signifikantné) sa zistili v menšej randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii (IX) u 82 dospelých pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou.

Crohnova choroba

Bezpečnosť a účinnosť Trudexy sa hodnotila u viac ako 1400 pacientov s miernou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou (index aktivity Crohnovej choroby (CDAI) ≥ 220 a ≤ 450) v randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách. Z pacientov zahrnutých do štúdie sa u 478 (32 %) potvrdil výskyt ťažkej formy choroby (CDAI skóre > 300 a súčasná liečba kortikosteroidom a/alebo imunosupresívami), čo zodpovedá populácii definovanej v indikácii (pozri časť 4.1). Boli povolené súčasné stabilné dávky aminosalicylátov, kortikosteroidov a/alebo imunomodulačných liekov a 79 % pacientov pokračovalo v užívaní najmenej jedného z týchto liekov.

Indukcia klinickej remisie (definovaná ako CDAI < 150) sa hodnotila v dvoch štúdiách, CLASSIC I a GAIN. V štúdii CLASSIC I boli 299 pacienti bez predchádzajúcej liečby antagonistami TNF randomizovaní do jednej zo štyroch liečebných skupín; placebo v týždňoch 0 a 2, 160 mg Trudexy v týždni 0 a 80 mg v týždni 2, 80 mg v týždni 0 a 40 mg v týždni 2, a 40 mg v týždni 0 a 20 mg v týždni 2. V štúdii GAIN boli 325 pacienti, ktorí stratili schopnosť odpovedať alebo mali neznášanlivosť infliximabu, randomizovaní tak, že dostávali buď 160 mg Trudexy v týždni 0 a 80 mg v týždni 2 alebo placebo v týždňoch 0 a 2. Primárne na liečbu neodpovedajúci pacienti boli zo štúdií vylúčení a preto neboli ďalej hodnotení.

Pretrvávanie klinickej remisie sa hodnotilo v štúdii CHARM. V otvorenej fáze štúdie CHARM dostalo 854 pacientov 80 mg v týždni 0 a 40 mg v týždni 2. V týždni 4 boli pacienti v štúdii s celkovým trvaním 56 týždňov randomizovaní do skupín so 40 mg každý druhý týždeň, 40 mg každý týždeň alebo placebo. Pacienti s klinickou odpoveďou na liečbu v týždni 4 (pokles v CDAI ≥ 70) boli stratifikovaní a analyzovaní oddelene od tých, ktorí boli do týždňa 4 bez klinickej odpovede. Znižovanie kortikosteroidu bolo povolené po týždni 8.

Indukcia remisie a percento odpovede v štúdiách CLASSIC I a GAIN sú uvedené v tabuľke 9.

**Tabuľka 9: Indukcia klinickej remisie a odpovede
(Percento pacientov)**

	CLASSIC I: Pacienti doteraz neliečení infiximabom			GAIN: Pacienti s predchádzajúcou liečbou infiximabom	
	Placebo N=74	Trudexa 80/40 mg N = 75	Trudexa 160/80 mg N=76	Placebo N=166	Trudexa 160/80 mg N=159
Týždeň 4					
Klinická remisia	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinická odpoveď (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Všetky hodnoty p sú párové porovnania Trudexa *versus* placebo

* p< 0.001

** p< 0.01

V oboch úvodných dávkovacích režimoch, 160/80 mg a 80/40 mg, sa do týždňa 8 pozorovali podobné počty remisii a nežiaduce účinky boli častejšie pozorované v skupine so 160/80 mg.

V štúdiu CHARM malo 58 % (499/854) pacientov v týždni 4 klinickú odpoveď a boli hodnotení v primárnej analýze. Z tých s klinickou odpoveďou na liečbu v týždni 4 bolo inej anti-TNF liečbe predtým vystavených 48 %. Doba trvania remisie a počty pacientov s odpoveďou na liečbu sú uvedené v tabuľke 10. Výsledky klinickej remisie zostali pomerne stále bez ohľadu na predchádzajúcu expozíciu TNF antagonistovi.

**Tabuľka 10: Pretrvávanie klinickej remisie a odpovede
(Percento pacientov)**

	Placebo	Trudexa 40 mg každý druhý týždeň	Trudexa 40 mg každý týždeň
Týždeň 26	N=170	N=172	N=157
Klinická remisia	17 %	40 %*	47 %*
Klinická odpoveď (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Pacienti v remisii bez steroidov počas ≥ 90 dní ^a	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
Týždeň 56	N=170	N=172	N=157
Klinická remisia	12 %	36 %*	41 %*
Klinická odpoveď (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Pacienti v remisii bez steroidov počas ≥ 90 dní ^a	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

* p< 0.001 pre Trudexu versus placebo, porovnania párových hodnôt

** p< 0.02 pre Trudexa versus placebo, porovnania párových hodnôt

^a u tých, ktorí užívali kortikosteroidy na začiatku liečby

Z pacientov, ktorí boli v týždni 4 bez odpovede, do týždňa 12 odpovedalo 43 % pacientov liečených Trudexou v porovnaní s 30 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo. Tieto výsledky naznačujú, že niektorí pacienti, ktorí neodpovedajú na liečbu do týždňa 4, majú prínos z pokračujúcej udržiavacej liečby do týždňa 12. Liečba, pokračujúca po 12 týždni, nevedla k signifikantne vyššiemu počtu odpovedí (pozri časť 4.2).

Kvalita života

V štúdiách CLASSIC I a GAIN sa v týždni 4 dosiahlo štatisticky významného zlepšenia celkového skóre v dotazníku pre zápalové ochorenie čreva (IBDQ) u pacientov randomizovaných do skupín Trudexa 80/40 mg a Trudexa 160/80 mg v porovnaní s placebom a v týždňoch 26 a 56 sa pozorovalo v štúdiu CHARM vo všetkých skupinách liečených adalimumabom v porovnaní so skupinou s placebom.

Imunogenicitá

Tvorba protilátok proti adalimumabu je spojená so zvýšeným klírensom a zníženou účinnosťou adalimumabu. Nie je zrejmý vzťah medzi prítomnosťou protilátok proti adalimumabu a nežiaducimi účinkami.

Pacienti v štúdiách I, II a III boli testovaní na protilátky proti adalimumabu v rôznych časových intervaloch počas 6 až 12 mesiacov. V pilotných štúdiách sa zistili protilátky proti adalimumabu u 58/1053 (5,5 %) pacientov liečených adalimumabom v porovnaní s 2/370 (0,5 %) u placeba. U pacientov, ktorí nedostávali súčasne metotrexát, bol výskyt 12,4 % v porovnaní s 0,6 %, keď sa adalimumab používal spolu s metotrexátom.

U pacientov so psoriatickou artritídou sa protilátky proti adalimumabu zistili u 38/376 subjektov (10 %) liečených adalimumabom. U pacientov, ktorým sa súčasne nepodával metotrexát, bol výskyt 13,5 % (24/178 subjektov) v porovnaní so 7 % (14 zo 198 subjektov), keď sa adalimumab používal spolu s metotrexátom.

U pacientov s ankylozujúcou spondylitídou sa protilátky zistili u 17/204 subjektov (8,3 %) liečených adalimumabom. U pacientov, ktorým sa súčasne nepodával metotrexát, bol výskyt 16/185 (8,6 %) v porovnaní s 1/19 (5,3 %), keď sa adalimumab používal spolu s metotrexátom.

U pacientov s Crohnovou chorobou boli protilátky proti adalimumabu zistené u 7/269 subjektov (2,6 %) liečených adalimumabom.

Pretože analýzy imunogenicity sú pre každý produkt špecifické, nie je vhodné porovnanie s výskytom protilátok proti iným liekom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po subkutánnom podaní jednorazovej dávky 40 mg bola absorpcia a distribúcia adalimumabu pomalá. Maximálne sérové koncentrácie sa dosiahli asi 5 dní po podaní. Priemerná absolútna biologická dostupnosť adalimumabu, na základe troch štúdií, bola 64 % po podaní jednorazovej subkutánnej dávky 40 mg. Po jednorazových intravenózných dávkach v rozpätí od 0,25 do 10 mg/kg boli koncentrácie lieku úmerné dávke. Po dávkach 0,5 mg/kg (~ 40 mg) bol klírens v rozsahu od 11 do 15 ml/hodinu, distribučný objem (V_{ss}) v rozsahu od 5 do 6 litrov a priemerný polčas terminálnej fázy bol približne dva týždne. Koncentrácie adalimumabu v synoviálnej tekutine, stanovené u niekoľkých pacientov s ťažkou reumatoidnou artritídou, boli v rozsahu od 31 do 96 % sérových koncentrácií.

Po subkutánnom podávaní 40 mg Trudexy každý druhý týždeň u pacientov s reumatoidnou artritídou (RA) boli najnižšie priemerné rovnovážne koncentrácie približne 5 µg/ml (bez súčasnej liečby metotrexátom) a 8 až 9 µg/ml (pri súčasnej liečbe metotrexátom). Najnižšie sérové koncentrácie adalimumabu v rovnovážnom stave sa zvyšovali približne úmerne s dávkou pri subkutánnom podávaní 20, 40 a 80 mg každý druhý týždeň aj každý týždeň.

U pacientov s Crohnovou chorobou úvodná dávka 80 mg Trudexy v týždni 0 nasledovaná dávkou 40 mg Trudexy v týždni 2 dosahuje počas indukčného obdobia najnižšiu hodnotu sérových koncentrácií adalimumabu približne 5,5 µg/ml. Úvodná dávka 160 mg Trudexy v týždni 0 nasledovaná 80 mg Trudexy v týždni 2 dosahuje počas indukčného obdobia najnižšiu hodnotu sérových koncentrácií adalimumabu približne 12 µg/ml. U tých pacientov s Crohnovou chorobou,

ktorí dostávali udržiavaciu dávku 40 mg Trudexy každý druhý týždeň, sa pozorovali priemerné rovnovážne najnižšie hladiny približne 7 µg/ml.

Populačná farmakokinetická analýza údajov od viac ako 1300 pacientov s RA odhalila tendenciu k vyššiemu zdanlivému klírensu adalimumabu so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou. Po úprave vzhľadom na hmotnostné rozdiely, pohlavie a vek preukázal minimálny vplyv na klírens adalimumabu. Sérové hladiny voľného adalimumabu (neviazaného na anti-adalimumabové protilátky, AAA) boli nižšie u pacientov s merateľným AAA. Účinky Trudexy sa neštudovali u detí ani u pacientov so zníženou funkciou pečene alebo obličiek.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje na základe štúdií toxicity po jednorazovej dávke, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V štúdií embryofetálnej toxicity/perinatálneho vývoja, uskutočnenej u opíc rodu *Cynomolgus*, ktorým sa podávali dávky 0, 30 a 100 mg/kg (9 - 17 opíc/skupina), sa nezistil žiadny dôkaz poškodenia plodov, spôsobený adalimumabom. Štúdie karcinogenity a štandardné hodnotenie fertility a postnatálnej toxicity adalimumabu sa neuskutočnili pre nedostatok vhodných modelov pre protilátku s obmedzenou skríženou reaktivitou na TNF hlodavcov a na rozvoj neutralizačných protilátok u hlodavcov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Manitol
Monohydrát kyseliny citrónovej
Trinátriumcitrát
Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Hydroxid sodný
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, a preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

18 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke pri teplote 2 °C - 8 °C. Naplnené pero uchovávať vo vonkajšej skladačke. Neuchovávať v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Trudexa 40 mg injekčný roztok v jednorazovom naplnenom pere na použitie pacientom.

Balenia obsahujú:

- 1 naplnené pero s 1 alkoholom napusteným tampónom v blistri.
- 2 naplnené perá, každé s 1 alkoholom napusteným tampónom v blistri.

- 4 naplnené perá, každé s 1 alkoholom napusteným tampónom v blistri.
- 6 naplnených pier, každé s 1 alkoholom napusteným tampónom v blistri.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

1. september 2003

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

{MM/RRRR}

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A DRŽITEĽ
POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA
UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY REGISTRÁCIE**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Meno a adresa výrobcu biologického liečiva

Abbott Bioresearch Center
100 Research Drive
Worcester
MA 01605
USA

a

Abbott Biotechnology Ltd.
Road No. 2, Km 59,2
Barceloneta
Puerto Rico 00617

Meno a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY REGISTRÁCIE

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA DODÁVKY A POUŽITIA, KTORÉ SA VZŤAHUJÚ NA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Liek na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2)

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHĽADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVANIE LIEKU**

Neaplikovateľné.

- **ĎALŠIE PODMIENKY**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná štúdie a ďalšie činnosti v rámci dohľadu nad liekmi uvedené v pláne na bezpečné používanie lieku.

Aktualizovaný plán riadenia rizík sa vykoná v súlade so smernicou CHMP o systémoch riadenia rizík liekov na humánne použitie.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí

predložiť periodické správy o bezpečnosti lieku v 6 – mesačných intervaloch.

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA SKLADAČKA****1. NÁZOV LIEKU**

Trudexa 40 mg injekčný roztok
Adalimumabum

2. LIEČIVO

Jedna 0,8 ml injekčná liekovka obsahuje 40 mg adalimumabu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: manitol, monohydrát kyseliny citrónovej, trinátriumpyrát, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, polysorbát 80, hydroxid sodný a voda na injekciu. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 injekčná liekovka obsahujúca 40 mg adalimumabu
1 sterilná injekčná striekačka s nasadenou ihlou
2 alkoholom napustené tampóny

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na podkožné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLĎADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP {MM/RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke. Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšej skladačke.
Neuchovávať v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/03/257/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Trudexa 40 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH A STRIPOCH BLISTER
--

1. NÁZOV LIEKU

Trudexa 40 mg injekčný roztok
Adalimumabum

Uchovávať v chladničke.

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

Abbott Laboratories Ltd.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ETIKETA NA INJEKČNEJ LIEKOVKE

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Trudexa 40 mg injekčný roztok

Na podkožné použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

40 mg/0,8 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA SKLADAČKA****1. NÁZOV LIEKU**

Trudexa 40 mg injekčný roztok naplnený v striekačke
Adalimumabum

2. LIEČIVO

Jedna 0,8 ml naplnená injekčná striekačka obsahuje 40 mg adalimumabu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: manitol, monohydrát kyseliny citrónovej, trinátriumpicitrát, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, polysorbát 80, hydroxid sodný a voda na injekciu. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 naplnená injekčná striekačka obsahujúca 40 mg adalimumabu
1 alkoholom napustený tampón

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na podkožné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP {MM/RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšej skladačke.

Neuchovávať v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/03/257/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Trudexa 40 mg

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA SKLADAČKA****1. NÁZOV LIEKU**

Trudexa 40 mg injekčný roztok naplnený v striekačke
Adalimumabum

2. LIEČIVO

Jedna 0,8 ml naplnená injekčná striekačka obsahuje 40 mg adalimumabu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: manitol, monohydrát kyseliny citrónovej, trinátiumpetrát, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenufosforečnanu sodného, chlorid sodný, polysorbát 80, hydroxid sodný a voda na injekciu. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

2 naplnené injekčné striekačky, každá obsahujúca 40 mg adalimumabu
2 alkoholom napustené tampóny

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na podkožné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP {MM/RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšej skladačke.

Neuchovávať v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/03/257/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Trudexa 40 mg

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA SKLADAČKA****1. NÁZOV LIEKU**

Trudexa 40 mg injekčný roztok naplnený v striekačke
Adalimumabum

2. LIEČIVO

Jedna 0,8 ml naplnená injekčná striekačka obsahuje 40 mg adalimumabu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: manitol, monohydrát kyseliny citrónovej, trinátiumpetrát, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenufosforečnanu sodného, chlorid sodný, polysorbát 80, hydroxid sodný a voda na injekciu. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

4 naplnené injekčné striekačky, každá obsahujúca 40 mg adalimumabu
4 alkoholom napustené tampóny

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na podkožné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP {MM/RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšej skladačke.

Neuchovávať v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/03/257/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Trudexa 40 mg

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA SKLADAČKA****1. NÁZOV LIEKU**

Trudexa 40 mg injekčný roztok naplnený v striekačke
Adalimumabum

2. LIEČIVO

Jedna 0,8 ml naplnená injekčná striekačka obsahuje 40 mg adalimumabu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: manitol, monohydrát kyseliny citrónovej, trinátriumentát, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenufosforečnanu sodného, chlorid sodný, polysorbát 80, hydroxid sodný a voda na injekciu. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

6 naplnených injekčných striekačiek, každá obsahujúca 40 mg adalimumabu
6 alkoholom napustených tampónov

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na podkožné použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP {MM/RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšej skladačke.

Neuchovávať v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/03/257/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Trudexa 40 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH A STRIPOCH BLISTER
--

1. NÁZOV LIEKU

Trudexa 40 mg injekčný roztok naplnený v striekačke
Adalimumabum

Uchovávať v chladničke.

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

Abbott Laboratories Ltd

3. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

5. INÉ

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ETIKETA NA INJEKČNEJ STRIEKAČKE**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Trudexa 40 mg injekcia

Na podkožné použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

40 mg/0,8 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE ALEBO, AK LIEK NEMÁ VONKAJŠÍ OBAL, NA VNÚTORNOM OBALE.

VONKAJŠIA SKLADAČKA

1. NÁZOV LIEKU

Trudexa 40 mg injekčný roztok naplnený v striekačke s ochranným krytom ihly
Adalimumabum

2. LIEČIVO

Jedna 0,8 ml naplnená injekčná striekačka s ochranným krytom ihly obsahuje 40 mg adalimumabu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: manitol, monohydrát kyseliny citrónovej, trinátriumentrát, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenufosforečnanu sodného, chlorid sodný, polysorbát 80, hydroxid sodný a voda na injekciu. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Jedna naplnená injekčná striekačka obsahujúca 40 mg adalimumabu
1 alkoholom napustený tampón

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na podkožné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšej skladačke.

Neuchovávať v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/03/257/006

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Trudexa 40 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH A STRIPOCH BLISTER
--

1. NÁZOV LIEKU

Trudexa 40 mg injekčný roztok naplnený v striekačke s ochranným krytom ihly
Adalimumabum

Uchovávať v chladničke.

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

Abbott Laboratories Ltd

3. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ETIKETA NA INJEKČNEJ STRIEKAČKE

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Trudexa 40 mg injekcia.
Na podkožné použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

40 mg/0,8 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA SKLADAČKA****1. NÁZOV LIEKU**

Trudexa 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere
Adalimumabum

2. LIEČIVO

Jedno 0,8 ml naplnené pero obsahuje 40 mg adalimumabu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: manitol, monohydrát kyseliny citrónovej, trinátriumpitrát, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, polysorbát 80, hydroxid sodný a voda na injekciu. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 naplnené pero obsahuje 40 mg adalimumabu
1 alkoholom napustený tampón

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP {MM/RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Naplnené pero uchovávajte vo vonkajšej skladačke.
Neuchovávajte v mrazničke.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/03/257/007

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Trudexa 40 mg

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA SKLADAČKA****1. NÁZOV LIEKU**

Trudexa 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere
Adalimumabum

2. LIEČIVO

Jedno 0,8 ml naplnené pero obsahuje 40 mg adalimumabu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: manitol, monohydrát kyseliny citrónovej, trinátriumpitrát, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, polysorbát 80, hydroxid sodný a voda na injekciu. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

2 naplnené perá, každé obsahujúce 40 mg adalimumabu
2 alkoholom napustené tampóny

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na podkožné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXPIRÁCIE**

EXP {MM/RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Naplnené pero uchovávajte vo vonkajšej skladačke.
Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/03/257/008

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Trudexa 40 mg

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA SKLADAČKA****1. NÁZOV LIEKU**

Trudexa 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere
Adalimumabum

2. LIEČIVO

Jedno 0,8 ml naplnené pero obsahuje 40 mg adalimumabu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: manitol, monohydrát kyseliny citrónovej, trinátriumpyrát, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, polysorbát 80, hydroxid sodný a voda na injekciu. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

4 naplnené perá, každé obsahujúce 40 mg adalimumabu
4 alkoholom napustené tampóny

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na podkožné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLĎADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXPIRÁCIE**

EXP {MM/RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Naplnené pero uchovávajte vo vonkajšej skladačke.
Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/03/257/009

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Trudexa 40 mg

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA SKLADAČKA****1. NÁZOV LIEKU**

Trudexa 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere
Adalimumabum

2. LIEČIVO

Jedno 0,8 ml naplnené pero obsahuje 40 mg adalimumabu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: manitol, monohydrát kyseliny citrónovej, trinátriumpitrát, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, polysorbát 80, hydroxid sodný a voda na injekciu. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

6 naplnených pier, každé obsahujúce 40 mg adalimumabu
6 alkoholom napustených tampónov

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na podkožné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP {MM/RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Naplnené pero uchovávajte vo vonkajšej skladačke.
Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/03/257/010

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Trudexa 40 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

ETIKETA NA BLISTRI

1. NÁZOV LIEKU

Trudexa 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere
Adalimumabum

Uchovávať v chladničke.

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Abbott Laboratories Ltd

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ETIKETA NA PERE

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Trudexa 40 mg injekcia

Na podkožné použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

40 mg/0,8 ml

6. INÉ

TEXT NA SAMOLEPKÁCH S UPOZORNENÍM (je súčasťou balenia)

Trudexa

Nalepte priložené samolepky do svojho kalendára, aby ste si označili dátum nasledujúceho podania lieku.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

TEXT INFORMAČNEJ KARTIČKY PACIENTA (nie je súčasťou balenia lieku ani písomnej informácie pre používateľov)

<u>Informačná kartička pacienta liečeného Trudexou</u> Táto informačná kartička obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, s ktorými musíte byť oboznámený pred začatím liečby Trudexou a počas liečby Trudexou. - Ukážte túto kartičku každému lekárovi, ktorý Vás lieči. Infekcie Trudexa zvyšuje riziko vzniku infekcií. Infekcie môžu postupovať rýchlejšie a môžu byť ťažšie. To zahŕňa aj tuberkulózu. <i>Pred začatím liečby Trudexou:</i> - Ak máte ťažkú infekciu, nesmiete byť liečený Trudexou. - Musíte sa nechať vyšetriť na tuberkulózu. Je veľmi dôležité, aby ste oznámili lekárovi, ak ste v minulosti prekonali tuberkulózu alebo ste boli v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu. Uveďte prosím údaje o poslednom vyšetrení na tuberkulózu: Tuberkulínový test: _____ Röntgen hrudníka: _____ <i>Počas liečby Trudexou:</i> - Ak sa u Vás vyskytnú príznaky, naznačujúce infekcie, ako je horúčka, pretrvávajúci kašeľ, úbytok hmotnosti alebo ochabnutosť, okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.	Srdcové zlyhanie <i>Pred začatím liečby Trudexou:</i> - Trudexa se nesmie používať, keď máte stredne ťažké až ťažké srdcové zlyhanie. <i>Počas liečby Trudexou:</i> - Ak sa u Vás vyvinú príznaky srdcového zlyhania (dýchavičnosť alebo opuch nôh), okamžite vyhľadajte lekársku pomoc. Dátumy liečby Trudexou: 1. injekcia: _____ Ďalšie injekcie: _____ _____ _____ _____ - Ďalšie informácie o Trudexe pozrite v písomnej informácii pre používateľov. - Prosím, uistite sa, že máte so sebou aj zoznam všetkých Vašich ďalších liekov, pri každej návšteve lekára a zdravotníckych pracovníkov. Meno pacienta: _____ Meno lekára: _____ Telefón lekára: _____ - Noste so sebou túto kartičku až po dobu 5 mesiacov po podaní poslednej dávky Trudexy, pretože vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť po dlhšej dobe od poslednej dávky Trudexy.
--	---

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

PÍSMONÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Trudexa 40 mg injekčný roztok v injekčných liekovkách
Adalimumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Váš lekár Vám vydá aj informačnú kartičku pacienta, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, ktoré musíte mať na mysli pred začatím liečby Trudexou a počas liečby Trudexou. Uschovajte si túto informačnú kartičku pacienta spolu s písomnou informáciou pre používateľov.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov:

1. Čo je Trudexa a na čo sa používa
2. Skôr ako použijete Trudexu
3. Ako používať Trudexu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Trudexu
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE TRUDEXA A NA ČO SA POUŽÍVA

Trudexa je určená na liečbu reumatoidnej artritídy, psoriatickej artritídy a ankylozujúcej spondylitídy. Je to liek, ktorý zmierňuje zápalový priebeh týchto ochorení. Liečivo adalimumab je ľudská monoklonálna protilátka, vytváraná bunkovými kultúrami. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré rozpoznávajú a viažu sa na iné osobitné bielkoviny. Adalimumab sa viaže na špecifickú bielkovinu (tumor nekrotizujúci faktor alebo TNF α), ktorá je prítomná vo zvýšenej koncentrácii pri zápalových ochoreniach, ako sú reumatoidná artritída, psoriatická artritída a ankylozujúca spondylitída.

Reumatoidná artritída

Reumatoidná artritída je zápalové ochorenie kĺbov. Ak máte stredne ťažkú až ťažkú aktívnu reumatoidnú artritídu, môžete najprv užívať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak u Vás tieto lieky nevyvolali dostatočnú odpoveď, dostanete na liečbu Vašej reumatoidnej artritídy Trudexu.

Trudexu je možné použiť aj na liečbu ťažkej, aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy bez predchádzajúcej liečby metotrexátom.

Bolo dokázané, že Trudexa spomaľuje poškodenie kĺbovej chrupavky a kosti spôsobené ochorením a zlepšuje fyzické funkcie.

Trudexa sa zvyčajne používa s metotrexátom. Ak lekár rozhodne, že metotrexát je nevhodný, môže sa podávať len samotná Trudexa.

Psoriatická artritída

Psoriatická artritída je zápal kĺbov pri lupienke (psoriáze).

Ankylozujúca spondylitída

Ankylozujúca spondylitída je zápalové ochorenie chrbtice. Ak máte ankylozujúcu spondylitídu, budete najprv dostávať iné lieky. Ak u Vás tieto lieky nevyvolajú uspokojivú odpoveď, na zmiernenie znakov a príznakov Vášho ochorenia dostanete Trudexu.

Crohnova choroba

Crohnova choroba je zápalové ochorenie zažívacieho traktu. Ak máte Crohnovu chorobu, budú Vám najprv podávané iné lieky. Ak nebudete dosť dobre reagovať na liečbu týmito liekmi, dostanete na zmiernenie znakov a príznakov Vášho ochorenia Trudexu.

2. SKÔR AKO POUŽIJETE TRUDEXU

Nepoužívajte Trudexu:

- Keď ste alergický (precitlivený) na adalimumab alebo na niektorú z ďalších zložiek lieku.
- Keď máte ťažkú infekciu, vrátane aktívnej tuberkulózy (pozri "Buďte zvlášť opatrný pri používaní Trudexy"). Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak máte príznaky infekcie, napr. horúčku, rany, pocit únavy, problémy so zubami.
- Keď máte stredne ťažké alebo ťažké srdcové zlyhanie. Je dôležité informovať lekára, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom (pozri "Buďte zvlášť opatrný pri používaní Trudexy").

Buďte zvlášť opatrný pri používaní Trudexy:

- Keď sa u Vás vyskytnú alergické reakcie, ako je zvracanie na hrudníku, dýchavičnosť, závrat, opuch alebo vyrážka, nepodávajte si ďalšiu injekciu Trudexy a ihneď kontaktujte svojho lekára.
- Ochranný kryt ihly injekčnej striekačky obsahuje prírodnú gumu (latex). U pacientov citlivých na latex to môže spôsobiť ťažké alergické reakcie. Pacientov, ktorí majú známu citlivosť na latex, je potrebné upozorniť, aby sa vyhli dotyku s vnútorným krytom.
- Keď máte nejakú infekciu, vrátane dlhotrvajúcej alebo lokalizovanej infekcie (napríklad vred na nohe), poraďte sa s lekárom skôr, ako začnete používať Trudexu. Ak si nie ste istý, kontaktujte svojho lekára.
- V priebehu liečby Trudexou môžete ľahšie dostať infekcie vrátane ťažkých infekcií, tuberkulózy, oportúnnych infekcií a otravy krvi, ktoré môžu byť, v zriedkavých prípadoch, život ohrozujúce. Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak sa u Vás vyskytnú príznaky, ako je horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami.
- Pretože sa u pacientov liečených Trudexou vyskytli prípady tuberkulózy, vyšetrí Vás lekár pred začiatkom liečby Trudexou na znaky a príznaky tuberkulózy. Vyšetrenie bude obsahovať celkovú anamnézu, röntgen hrudníka a tuberkulínový test. Vykonanie týchto vyšetrení sa zaznačí do Vašej informačnej kartičky pacienta. Je veľmi dôležité, aby ste povedali lekárovi, ak ste v minulosti prekonali tuberkulózu alebo ste boli v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu. Ak sa u Vás objavia počas liečby alebo po jej ukončení príznaky tuberkulózy (pretrvávajúci kašeľ, úbytok hmotnosti, ochabnutosť, mierna horúčka) alebo inej infekcie, ihneď to oznámte svojmu lekárovi.
- Poradte sa so svojím lekárom, ak sa u Vás v minulosti vyskytli opakované infekcie alebo iné stavy, ktoré zvyšujú riziko infekcií.

- Informujte svojho lekára, ak ste nosičom vírusu hepatitídy B (HBV), alebo ak máte aktívnu HBV, alebo ak si myslíte, že ste mohli získať HBV. Trudexa môže spôsobiť reaktiváciu HBV u ľudí, ktorí sú nosičmi tohto vírusu. V niektorých zriedkavých prípadoch, najmä ak užívate iné lieky, ktoré potláčajú imunitný systém, môže byť reaktivácia HBV život ohrozujúca.
- Ak sa máte podrobiť chirurgickému alebo stomatologickému zákroku, informujte, prosím, lekára, že užívate Trudexu.
- Keď máte sklerózu multiplex, Váš lekár rozhodne, či máte dostať Trudexu.
- Počas podávania Trudexy sa nemajú podávať niektoré vakcíny. Prosím, overte si túto možnosť so svojím lekárom skôr, ako dostanete ktorúkoľvek vakcínu.
- Keď máte mierne srdcové zlyhanie a ste liečený Trudexou, musí lekár starostlivo sledovať stav Vášho srdcového zlyhania. Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom. Ak sa u Vás vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce príznaky srdcového zlyhania (napr. dýchavičnosť alebo opuch nôh), musíte sa ihneď spojiť s Vaším lekárom.
- Telo niektorých pacientov môže stratiť schopnosť tvoriť dostatočný počet krvných buniek, ktoré pomáhajú Vášmu telu bojovať s infekciami, alebo pomáhajú zastaviť krvácanie. Ak dostanete horúčku, ktorá pretrváva, tvoria sa Vám modriny alebo veľmi ľahko krvácate, alebo ste veľmi bledý, informujte ihneď Vášho lekára. Váš lekár môže rozhodnúť o ukončení liečby.
- Pri užívaní Trudexy alebo iných TNF blokátorov sa u pacientov veľmi zriedkavo vyskytli prípady určitých typov rakoviny. Ľudia so závažnejšou reumatoidnou artritídou, ktorí majú chorobu počas dlhého obdobia, môžu mať vyššie ako priemerné riziko, že dostanú rakovinu nazývanú lymfóm, ktorá postihuje lymfatický systém. Ak užívate Trudexu, Vaše riziko sa môže zvýšiť. Okrem toho sa u pacientov používajúcich Trudexu zaznamenali veľmi zriedkavé prípady nemelanómovej rakoviny kože.
- Rakovina, iná ako lymfóm, sa hlásila u pacientov so špecifickým typom pľúcnej choroby nazývanej chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) pri liečbe iným TNF blokátorom. Ak máte CHOCHP alebo ak veľa fajčíte, poraďte sa s Vaším lekárom o tom, či je pre Vás vhodná liečba TNF blokátorom.

Používanie iných liekov

Trudexa sa môže podávať spolu s metotrexátom alebo s určitými chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi (sulfasalazín, hydroxychlorochín, leflunomid a injekčné lieky obsahujúce zlato), steroidmi alebo liekmi proti bolesti, vrátane nesteroidových protizápalových liekov.

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, prosím, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Nepoužívajte Trudexu s liekmi, ktoré ako liečivo obsahujú anakinru. Ak máte otázky, informujte sa u Vášho lekára.

Používanie Trudexy s jedlom a nápojmi

Pretože Trudexa sa podáva podkožne, jedlo a nápoje nemajú na Trudexu vplyv.

Tehotenstvo a dojčenie

Účinky Trudexy u tehotných žien nie sú známe a preto sa použitie Trudexy u tehotných žien neodporúča. Počas liečby Trudexou a po dobu najmenej 5 mesiacov po poslednej liečbe Trudexou musíte používať vhodnú antikoncepciu, aby ste zabránili otehotneniu. Nie je známe, či adalimumab prechádza do materského mlieka.

Keď ste dojčiaca matka, musíte prestať dojčiť počas liečby Trudexou a počas ďalších najmenej 5 mesiacov po poslednej liečbe Trudexou.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Trudexa neovplyvňuje Vašu schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

Dôležité informácie o niektorých zložkách Trudexy

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t. j. v podstate je bez sodíka.

3. AKO POUŽÍVAŤ TRUDEXU

Vždy používajte Trudexu presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Trudexa sa podáva injekčne pod kožu (podkožné použitie). Zvyčajná dávka pre dospelých s reumatoidnou artritídou, psoriatickou artritídou a ankylozujúcou spondylitídou je 40 mg adalimumabu v jednorazovej dávke, podávanej každý druhý týždeň. Zvyčajný dávkovací režim pri Crohnovej chorobe je 80 mg v 0-tom týždni a potom od 2 týždňa každý druhý týždeň 40 mg. V prípade, keď sa vyžaduje rýchlejšia odpoveď na liečbu, Váš lekár Vám môže predpísať v 0-tom týždni dávku 160 mg (ako 4 injekcie v jeden deň alebo ako 2 injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), 80 mg (2 injekcie) v 2 týždni a potom 40 mg (1 injekcia) každý druhý týždeň. V závislosti od Vašej odpovede môže Váš lekár zvýšiť dávku na 40 mg každý týždeň. V liečbe Trudexou pokračujte tak dlho, ako Vám povedal Váš lekár.

Pri liečbe reumatoidnej artritídy Trudexou sa pokračuje v podávaní metotrexátu. Ak lekár zistí, že metotrexát je nevhodný, môže sa podávať len samotná Trudexa.

Ak máte reumatoidnú artritídu a nedostávate spoločne s Trudexou metotrexát, lekár môže rozhodnúť, že budete dostávať 40 mg adalimumabu každý týždeň.

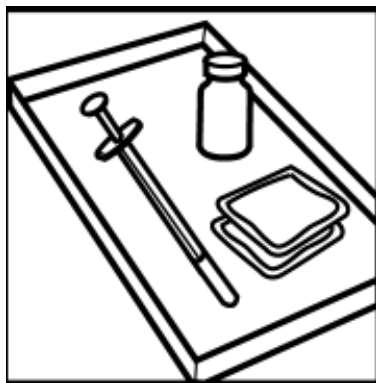
Pokyny na prípravu a injekčné podanie Trudexy:

Nasledujúce pokyny vysvetľujú, ako sa podáva Trudexa. Prečítajte si pokyny a postupujte podľa nich krok za krokom. Váš lekár/lekárka alebo jeho/jej zdravotná sestra Vás poučia o technike, ako si sami podáte injekciu. Nepokúšajte sa podávať injekciu sám dovtedy, kým si nebudete istý, že ste porozumeli jej príprave a podaniu. Po riadnom zacvičení si injekciu môžete podať sám alebo za pomoci inej osoby, napríklad člena rodiny alebo priateľa.

Táto injekcia sa nesmie miešať so žiadnym iným liekom v tej istej striekačke alebo v injekčnej liekovke.

1) Príprava

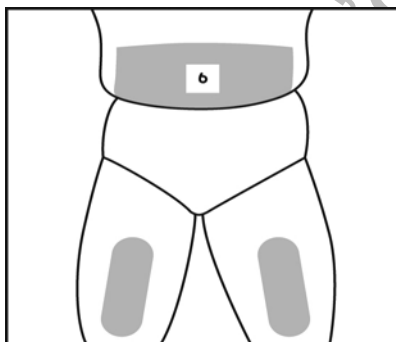
- Umyte si dôkladne ruky
- Pripravte na čistý povrch nasledujúce pomôcky:
 - Jednu injekčnú liekovku Trudexy na injekciu
 - Jednu injekčnú striekačku s nasadenou ihlou
 - Dva alkoholom napustené tampóny



- Pozrite sa na dátum expirácie, uvedený na injekčnej liekovke. Nepoužívajte liek po uplynutí uvedeného mesiaca a roku.

2) Výber a príprava miesta injekcie

- Vyberte si miesto na stehne alebo na bruchu v oblasti žalúdka.



- Každá nová injekcia sa má podávať najmenej 3 cm od posledného miesta injekcie.
 - Nepodávajte injekciu do oblasti, kde je koža sčervenaná, zmodraná alebo tvrdá. Môžu to byť známky infekcie.
 - Krúživým pohybom utrite priloženým tampónom napusteným alkoholom miesto injekcie.
 - Nedotknite sa tejto plochy znovu pred podaním injekcie.

3) Podanie Trudexy

Príprava dávky Trudexy na podanie

- Liekovkou NETRASTE.
- Z injekčnej liekovky Trudexy odstráňte plastový uzáver. NEODSTRAŇUJTE sivú zátku alebo hliníkový krúžok, ktoré sú okolo vrchnej časti liekovky.
- Použite nový alkoholom napustený tampón a očistite sivú zátku na liekovke. Po očistení sa už nedotknite zátky rukou.
- Odstráňte kryt z injekčnej ihly tak, aby ste sa nedotkli ihly a aby sa ihla nedostala do styku so žiadnym povrchom.
- Uistite sa, že piest je úplne zasunutý do striekačky. Liekovku položte vo zvislej polohe na rovný povrch, ako je stôl, vsuňte ihlu priamo cez stred krúžku sivej zátky. Ak je ihla správne zavedená, pocítite mierny odpor a potom pukavý zvuk, keď ihla prejde stredom zátky. Sledujte špičku ihly vo vnútri zátky. Ak nie je ihla správne vedená stredom zátky, cítiť stály odpor pri prechádzaní zátkou a nepočuť pukavý zvuk. Ihla potom môže vojsť pod určitým uhlom a ohnúť sa, zlomiť alebo zabrániť správne odobratiu obsahu liekovky. Ak sa tak stane, nepoužívajte ďalej striekačku alebo liekovku.

- S ihlou stále vsunutou do liekovky otočte liekovku dnom nahor a umiestnite do úrovne očí. Skontrolujte, či je ihla pod hladinou roztoku. Pomaly ťahajte piest späť, aby ste natiahli roztok do striekačky.
- S ihlou stále vsunutou do liekovky skontrolujte, či sú v striekačke vzduchové bublinky. Jemne poklepte na striekačku, aby sa bublinky premiestnili do hornej časti striekačky, blízko ihly. Pomaly tlačte piest, aby sa vytlačili bublinky von zo striekačky do liekovky. Keď ste pri tom náhodne vytlačili nejaký roztok späť do liekovky, ťahajte pomaly späť piest, aby ste vytiahli celý obsah z liekovky naspäť do striekačky.
- Ihlu úplne vytiahnite z liekovky. Znovu, **NEDOTKNITE** sa ihly a ani sa ihlou nedotknite žiadneho povrchu.

Podanie Trudexy

- Jednou rukou jemne uchopíte očistené miesto kože a pevne ho pridržíte.
- Druhou rukou podržte striekačku pod 45° uhlom ku koži z hornej strany.



- Rýchlym, krátkym pohybom vtláčte ihlu úplne do kože.
- Prvou rukou uvoľnite kožu.
- Potlačte piest a vstriechnite roztok - môže trvať 2 až 5 sekúnd, kým sa striekačka vyprázdni.
- Keď je striekačka prázdna, opatrne vytiahnite ihlu z kože pod rovnakým uhlom, ako ste si ju vpichli.
- Bruškom palca alebo kúskom gázy pritlačte miesto vpichu na 10 sekúnd. Môže sa objaviť slabé krvácanie. Nemasírujte miesto vpichu. Ak chcete, môžete použiť náplast.

4) Odstránenie pomôcok

- Injekčná striekačka od Trudexy sa nesmie **NIKDY** opätovne použiť. **NIKDY** neodstraňujte ihlu zo striekačky.
- Po vstriednutí Trudexy okamžite vložte použitú striekačku do špeciálnej nádoby, ako Vám vysvetlil Váš lekár, zdravotná sestra alebo lekárnik.
- Túto nádobu uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Ak použijete viac Trudexy ako máte:

Ak ste si náhodne podali Trudexu častejšie, ako Vám povedal lekár/ka, musíte zavolať lekárovi/ke a povedať mu/jej, že ste použili viac. Vždy si vezmite so sebou vonkajšiu skladačku alebo injekčnú liekovku lieku, aj keď je prázdna.

Ak si zabudnete podať Trudexu:

Ak si zabudnete dať injekciu, musíte si podať nasledujúcu dávku Trudexy čo najskôr, ako si na to spomeniete. Nasledujúcu dávku si potom podajte v ten deň, ako je naplánovaná podľa pôvodnej dávkovacej schémy, ako keby ste nevynechali dávku.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, Trudexa môže mať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Väčšina vedľajších účinkov je mierneho až stredného charakteru. Niektoré však môžu byť aj závažné a môžu vyžadovať liečbu. Vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť až do 5 mesiacov po poslednej liečbe.

Okamžite povedzte Vášmu lekárovi, ak sa u Vás vyskytol niektorý z týchto príznakov:

- Silná vyrážka, žihľavka alebo iné znaky alergickej reakcie
- Opuchnutá tvár, ruky, nohy
- Problémy s dýchaním, prehĺtaním
- Dýchavičnosť pri námahe alebo v ľahu alebo opuch nôh
- Znaky a príznaky naznačujúce krvné poruchy, také ako pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť

Povedzte Vášmu lekárovi čo najskôr, ako je možné, ak sa u Vás vyskytol niektorý z nasledujúcich príznakov:

- Znaky infekcie, ako je horúčka, nevoľnosť, rany, problémy so zubami, pálenie pri močení
- Pocit slabosti alebo únavy
- Kašeľ
- Pálenie
- Znížená citlivosť
- Dvojité videnie
- Slabosť v rukách alebo nohách

Vyššie opísané príznaky môžu byť prejavmi nižšie uvedených vedľajších účinkov, ktoré sa pozorovali pri Trudexe.

Veľmi časté ($\geq 1/10$ pacientov):

- reakcie v mieste injekcie (vrátane bolesti, opuchu, začervenania alebo svrbenia).

Časté ($\geq 1/100$ a $< 1/10$ pacientov):

- infekcie dolných dýchacích ciest (také ako zápal priedušiek, zápal pľúc);
- infekcie horných dýchacích ciest (vrátane prechladnutia, nádchy, infekcia dutiny);
- infekcia močového ústrojenstva, opar na perách, pásový opar;
- závrat, vrátane vertiga, bolesť hlavy;
- zápal oka
- kašeľ, bolesť v hrdle;
- nutkanie na vracanie, hnačka, bolesť brucha, vredy v ústach;
- zvýšenie pečeňových enzýmov;
- vyrážka, svrbenie, vypadávanie vlasov;
- únava;
- horúčka.

Menej časté ($\geq 1/1000$ a $\leq 1/100$ pacientov):

- ťažké infekcie (také ako sepsa [otrava krvi]), infekcia kĺbu, hubovité infekcie;
- kožná bradavica;
- chudokrvnosť, nízky počet bielych krviniek;
- alergické reakcie;
- zvýšenie hodnôt tukov v krvi, poruchy chuti do jedla;
- úzkosť, depresia, ospalosť a poruchy spánku;
- poruchy nervov (také ako roztrúsená skleróza a zápal očnému nervu), poruchy chuti;
- zrakové poruchy;
- nepríjemné pocity v uchu;

- pocit rýchleho tlkotu srdca, vysoký krvný tlak;
- astma, namáhavé dýchanie;
- príznaky v bruchu (také ako vracanie, tráviace ťažkosti, zápcha), krvácanie z konečníka;
- poruchy kože (také ako psoriáza, ekzém alebo infekcie), svrbivá vyrážka, pomalé hojenie rany;
- svalová slabosť;
- poruchy močenia (také ako krv v moči, častejšie močenie);
- zvýšené menštruačné krvácanie;
- chrípke podobné príznaky, bolesť na hrudníku, opuch nôh.

Zriedkavé (< 1/1000):

- glaukóm;
- rakovina kože;
- poruchy štítnej žľazy;
- bielkovina v moči.

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré sa pozorovali u pacientov užívajúcich Trudexu: tuberkulóza a iné oportúnne infekcie (infekcie, ktoré sa objavujú, keď sa zníži odolnosť voči chorobe); pľúcne ochorenie.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ TRUDEXU

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte injekčnú liekovku Trudexy po dátume expirácie, ktorý je uvedený na etikete/blistri/skladačke po skratke EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Uchovávajte v chladničke pri teplote 2°C - 8°C. Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšej skladačke. Neuchovávajte v mrazničke.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Trudexa 40 mg injekčný roztok v injekčnej liekovke sa dodáva ako sterilný roztok 40 mg adalimumabu rozpustený v 0,8 ml roztoku.

Čo Trudexa obsahuje

Liečivo je adalimumab.

Ďalšie zložky sú manitol, monohydrát kyseliny citrónovej, trinátriumcitrát, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, polysorbát 80, hydroxid sodný a voda na injekciu.

Ako Trudexa injekčná liekovka vyzerá a obsah balenia

Trudexa injekčná liekovka je sklenená injekčná liekovka obsahujúca roztok adalimumabu. Každé balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku s prázdnu sterilnou injekčnou striekačkou a 2 alkoholom napustené tampóny.

Trudexa je dostupná aj ako naplnená injekčná striekačka alebo naplnené pero.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Veľká Británia

Výrobca

Abbott Biotechnology Deutschland GmbH
Max-Planck-Ring 2
D – 65205 Wiesbaden
Spolková republika Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

Т.П. Абот Лабораторис С.А.
ул. Оборище № 45
София 1504
Тел.: + 359 2 846 8429

Magyarország

Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.
Teve u. 1/a-c.
H-1139 Budapest
Tel.: +36 1 465 2100

Česká republika

Abbott Laboratories s. r. o.
Hadovka Office Park
Evropská 2590/33d
160 00 Praha 6
Tel: + 420 267 292 111

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
79, Simpson Street,
Marsa HMR 14,
Malta.
Tel: + 356 22983201

Danmark

Abbott Laboratories A/S
Smakkedalen 6
DK-2820 Gentofte
Tlf: + 45 39 77-00-00

Nederland

Abbott BV
Siriusdreef 51
NL-2132 WT Hoofddorp
Tel: + 31 (0) 23 5544400

Deutschland

Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck-Ring 2
D-65205 Wiesbaden
Tel: + 49 (0) 6122 58-0

Norge

Abbott Norge AS
PO Box 1, N-1330 Fornebu
Martin Linges vei 25,
N-1367 Snarøya
Tlf: + 47 81 55 99 20

Eesti

Abbott Laboratories Baltics
Venibas 87h
LV-1004 Riga
Läti
Tel: + 371 7605580

Österreich

Abbott Ges.m.b.H.
Perfektastrasse 84A
A-1230 Wien
Tel: + 43 1 891-22

Ελλάδα

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ)Α.Β.Ε.Ε.
Λεωφόρος Βουλιαγμένης 512
GR 174 56 Άλιμος, Αθήνα
Τηλ: +30 21 0 9985-222

España

Abbott Laboratories, S.A.
Avenida de Burgos, 91
E-28050 Madrid
Tel: + 34 9 1 337-5200

France

Abbott France
10, rue d'Arcueil
BP 90233
F-94528 Rungis Cedex
Tél: + 33 (0) 1 45 60 25 00

Ireland

Abbott Laboratories, Ireland, Ltd
4051 Kingswood Drive
Citywest Business Campus
IRL – Dublin 24,
Tel: + 353 (0) 1 469-1500

Ísland

Vistor hf.
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Tel: +354 535 7000

Italia

Abbott SpA
I-04010 Campoverde di Aprilia
(Latina)
Tel: + 39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Θεοτόκη 4B
1055 Λευκωσία
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Tel: + 371 7605580

Lietuva**Polska**

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 41
PL - 02-672 Warszawa
Tel.: + 48 22 606-10-50

Portugal

Abbott Laboratórios, Lda.
Estrada de Alfragide, nº 67
Alfrapark, Edifício D,
P-2610-008 Amadora
Tel: + 351 (0) 21 472 7100

România

Abbott Laboratories S.A.
Bucharest Business Park
Șos. București-Ploiești 1A
Corp B, etaj 3, sector 1
013681 București
Tel: +40 21 529 30 00

Slovenija

Abbott Laboratories d.o.o.
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 (1) 43 22 322

Slovenská republika

Abbott Laboratories Slovakia s.r.o.
Trnavská cesta 70
SK-821 02 Bratislava 2
Tel: + 421 (0) 2 4445 4176

Suomi/Finland

Abbott OY
Pihatörmä 1A/Gårdsbrinken 1B
FIN-02240 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4120

Sverige

Abbott Scandinavia AB
Box 509/Gårdsvägen 8
S-169 29 Solna/S-169 70 Solna
Tel: + 46 (0) 8 5465 67 00

United Kingdom

Abbott Laboratories Ltd
Abbott House
Unit 2, Vanwall Road
Vanwall Business Park
Maidenhead
Berkshire SL6 4XE - UK
Tel: + 44 (0) 1628 773355

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Latvia
Tel: + 371 7605580

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v {MM/RRRR}

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PÍSMONÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Trudexa 40 mg injekčný roztok v naplnenej striekačke
Adalimumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Váš lekár Vám vydá aj informačnú kartičku pacienta, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, ktoré musíte mať na mysli pred začatím liečby Trudexou a počas liečby Trudexou. Uschovajte si túto informačnú kartičku pacienta spolu s písomnou informáciou pre používateľov.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov:

1. Čo je Trudexa a na čo sa používa
2. Skôr ako použijete Trudexu
3. Ako používať Trudexu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Trudexu
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE TRUDEXA A NA ČO SA POUŽÍVA

Trudexa je určená na liečbu reumatoidnej artritídy, psoriatickej artritídy a ankylozujúcej spondylitídy. Je to liek, ktorý zmierňuje zápalový priebeh týchto ochorení. Liečivo adalimumab je ľudská monoklonálna protilátka, vytváraná bunkovými kultúrami. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré rozpoznávajú a viažu sa na iné osobitné bielkoviny. Adalimumab sa viaže na špecifickú bielkovinu (tumor nekrotizujúci faktor alebo TNF α), ktorá je prítomná vo zvýšenej koncentrácii pri zápalových ochoreniach, ako sú reumatoidná artritída, psoriatická artritída a ankylozujúca spondylitída.

Reumatoidná artritída

Reumatoidná artritída je zápalové ochorenie kĺbov. Ak máte stredne ťažkú až ťažkú reumatoidnú artritídu, môžete najprv užívať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak u Vás tieto lieky nevyvolali dostatočnú odpoveď, dostanete na liečbu Vašej reumatoidnej artritídy Trudexu.

Trudexu je možné použiť aj na liečbu ťažkej, aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy bez predchádzajúcej liečby metotrexátom.

Bolo dokázané, že Trudexa spomaľuje poškodenie kĺbovej chrupavky a kosti spôsobené ochorením a zlepšuje fyzické funkcie.

Trudexa sa zvyčajne používa s metotrexátom. Ak lekár rozhodne, že metotrexát je nevhodný, môže sa podávať len samotná Trudexa.

Psoriatická artritída

Psoriatická artritída je zápal kĺbov pri lupienke (psoriáze).

Ankylozujúca spondylitída

Ankylozujúca spondylitída je zápalové ochorenie chrbtice. Ak máte ankylozujúcu spondylitídu, budete najprv dostávať iné lieky. Ak u Vás tieto lieky nevyvolajú uspokojivú odpoveď, na zmiernenie znakov a príznakov Vášho ochorenia dostanete Trudexu.

Crohnova choroba

Crohnova choroba je zápalové ochorenie zažívacieho traktu. Ak máte Crohnovu chorobu, budú Vám najprv podávané iné lieky. Ak nebudete dosť dobre reagovať na liečbu týmito liekmi, dostanete na zmiernenie znakov a príznakov Vášho ochorenia Trudexu.

2. SKÔR AKO POUŽIJETE TRUDEXU

Nepoužívajte Trudexu:

- Keď ste alergický (precitlivený) na adalimumab alebo na niektorú z ďalších zložiek lieku.
- Keď máte ťažkú infekciu, vrátane aktívnej tuberkulózy (pozri "Buďte zvlášť opatrný pri používaní Trudexy"). Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak máte príznaky infekcie, napr. horúčku, rany, pocit únavy, problémy so zubami.
- Keď máte stredne ťažké alebo ťažké srdcové zlyhanie. Je dôležité informovať lekára, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom (pozri "Buďte zvlášť opatrný pri používaní Trudexy").

Buďte zvlášť opatrný pri používaní Trudexy:

- Keď sa u Vás vyskytnú alergické reakcie, ako je zvieranie na hrudníku, dýchavičnosť, závrat, opuch alebo vyrážka, nepodávajte si ďalšiu injekciu Trudexy a ihneď kontaktujte svojho lekára.
- Ochranný kryt ihly injekčnej striekačky obsahuje prírodnú gumu (latex). U pacientov citlivých na latex to môže spôsobiť ťažké alergické reakcie. Pacientov, ktorí majú známu citlivosť na latex, je potrebné upozorniť, aby sa vyhli dotyku s vnútorným krytom.
- Keď máte nejakú infekciu, vrátane dlhotrvajúcej alebo lokalizovanej infekcie (napríklad vred na nohe), poraďte sa s lekárom skôr, ako začnete používať Trudexu. Ak si nie ste istý, kontaktujte svojho lekára.
- V priebehu liečby Trudexou môžete ľahšie dostať infekcie vrátane ťažkých infekcií, tuberkulózy, oportúnnych infekcií a otravy krvi, ktoré môžu byť, v zriedkavých prípadoch, život ohrozujúce. Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak sa u Vás vyskytnú príznaky, ako je horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami.
- Pretože sa u pacientov liečených Trudexou vyskytli prípady tuberkulózy, vyšetří Vás lekár pred začiatkom liečby Trudexou na znaky a príznaky tuberkulózy. Vyšetrenie bude obsahovať celkovú anamnézu, röntgen hrudníka a tuberkulínový test. Vykonanie týchto vyšetrení sa zaznačí do Vašej informačnej kartičky pacienta. Je veľmi dôležité, aby ste povedali lekárovi, ak ste v minulosti prekonali tuberkulózu alebo ste boli v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu. Ak sa u Vás objavia počas liečby alebo po jej ukončení príznaky tuberkulózy (pretrvávajúci kašeľ, úbytok hmotnosti, ochabnutosť, mierna horúčka) alebo inej infekcie, ihneď to oznámte svojmu lekárovi.
- Poradte sa so svojím lekárom, ak sa u Vás v minulosti vyskytli opakované infekcie alebo iné stavy, ktoré zvyšujú riziko infekcií.

- Informujte svojho lekára, ak ste nosičom vírusu hepatitídy B (HBV), alebo ak máte aktívnu HBV, alebo ak si myslíte, že ste mohli získať HBV. Trudexa môže spôsobiť reaktiváciu HBV u ľudí, ktorí sú nosičmi tohto vírusu. V niektorých zriedkavých prípadoch, najmä ak užívate iné lieky, ktoré potláčajú imunitný systém, môže byť reaktivácia HBV život ohrozujúca.
- Ak sa máte podrobiť chirurgickému alebo stomatologickému zákroku, informujte, prosím, lekára, že užívate Trudexu.
- Keď máte sklerózu multiplex, Váš lekár rozhodne, či máte dostať Trudexu.
- Počas užívania Trudexy sa nemajú podávať niektoré vakcíny. Prosím, overte si túto možnosť so svojím lekárom skôr, ako dostanete ktorúkoľvek vakcínu.
- Keď máte mierne srdcové zlyhanie a ste liečený Trudexou, musí lekár starostlivo sledovať stav Vášho srdcového zlyhania. Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom. Ak sa u Vás vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce príznaky srdcového zlyhania (napr. dýchavičnosť alebo opuch nôh), musíte sa ihneď spojiť s Vaším lekárom.
- Telo niektorých pacientov môže stratiť schopnosť tvoriť dostatočný počet krvných buniek, ktoré pomáhajú vášmu telu bojovať s infekciami, alebo pomáhajú zastaviť krvácanie. Ak dostanete horúčku, ktorá pretrváva, tvoria sa Vám modriny alebo veľmi ľahko krvácate, alebo ste veľmi bledý, informujte ihneď Vášho lekára. Váš lekár môže rozhodnúť o ukončení liečby.
- Pri užívaní Trudexy alebo iných TNF blokátorov sa u pacientov veľmi zriedkavo vyskytli prípady určitých typov rakoviny. Ľudia so závažnejšou reumatoidnou artritídou, ktorí majú chorobu počas dlhého obdobia, môžu mať vyššie ako priemerné riziko, že dostanú rakovinu nazývanú lymfóm, ktorá postihuje lymfatický systém. Ak užívate Trudexu, Vaše riziko sa môže zvýšiť. Okrem toho sa u pacientov používajúcich Trudexu zaznamenali veľmi zriedkavé prípady nemelanómovej rakoviny kože.
- Rakovina, iná ako lymfóm, sa hlásila u pacientov so špecifickým typom pľúcnej choroby nazývanej chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) pri liečbe iným TNF blokátorom. Ak máte CHOCHP alebo ak veľa fajčíte, poraďte sa s Vaším lekárom o tom, či je pre Vás vhodná liečba TNF blokátorom.

Používanie iných liekov

Trudexa sa môže podávať spolu s metotrexátom alebo s určitými chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi (sulfasalazín, hydroxychlorochín, leflunomid a injekčné lieky obsahujúce zlato), steroidmi alebo liekmi proti bolesti, vrátane nesteroidových protizápalových liekov.

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, prosím, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Nepoužívajte Trudexu s liekmi, ktoré ako liečivo obsahujú anakinru. Ak máte otázky, informujte sa u Vášho lekára.

Používanie Trudexy s jedlom a nápojmi

Pretože Trudexa sa podáva podkožne, jedlo a nápoje nemajú na Trudexu vplyv.

Tehotenstvo a dojčenie

Účinky Trudexy u tehotných žien nie sú známe a preto sa použitie Trudexy u tehotných žien neodporúča. Počas liečby Trudexou a po dobu najmenej 5 mesiacov po poslednej liečbe Trudexou musíte používať vhodnú antikoncepciu, aby ste zabránili otehotneniu.

Nie je známe, či adalimumab prechádza do materského mlieka.

Keď ste dojčiaca matka, musíte prestať dojčiť počas liečby Trudexou a počas ďalších najmenej 5 mesiacov po poslednej liečbe Trudexou.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Trudexa neovplyvňuje Vašu schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

Dôležité informácie o niektorých zložkách Trudexy

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t. j. v podstate je bez sodíka.

3. AKO POUŽÍVAŤ TRUDEXU

Vždy používajte Trudexu presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Trudexa sa podáva injekčne pod kožu (podkožné použitie). Zvyčajná dávka pre dospelých s reumatoidnou artritídou, psoriatickou artritídou a ankylozujúcou spondylitídou je 40 mg adalimumabu v jednorazovej dávke, podávanej každý druhý týždeň. Zvyčajný dávkovací režim pri Crohnovej chorobe je 80 mg v 0-tom týždni a potom od 2 týždňa každý druhý týždeň 40 mg. V prípade, keď sa vyžaduje rýchlejšia odpoveď, Váš lekár Vám môže predpísať v 0-tom týždni dávku 160 mg (ako 4 injekcie v jeden deň alebo ako 2 injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), 80 mg (2 injekcie) v 2 týždni a potom 40 mg (1 injekcia) každý druhý týždeň. V závislosti od Vašej odpovede môže Váš lekár zvýšiť dávku na 40 mg každý týždeň. V liečbe Trudexou pokračujte tak dlho, ako Vám povedal Váš lekár.

Pri liečbe reumatoidnej artritídy Trudexou sa pokračuje v podávaní metotrexátu. Ak lekár zistí, že metotrexát je nevhodný, môže sa podávať len samotná Trudexa.

Ak máte reumatoidnú artritídu a nedostávate spoločne s Trudexou metotrexát, lekár môže rozhodnúť, že budete dostávať 40 mg adalimumabu každý týždeň.

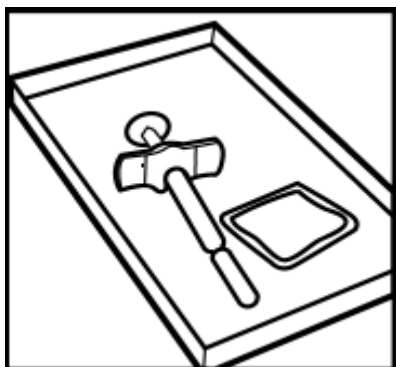
Pokyny na prípravu a injekčné podanie Trudexy:

Nasledujúce pokyny vysvetľujú, ako sa podáva Trudexa. Prečítajte si pokyny a postupujte podľa nich krok za krokom. Váš lekár/lekárka alebo jeho/jej zdravotná sestra Vás poučia o technike, ako si sami podáte injekciu. Nepokúšajte sa podávať injekciu sám dovtedy, kým si nebudete istý, že ste porozumeli jej príprave a podaniu. Po riadnom zacvičení si injekciu môžete podať sám alebo za pomoci inej osoby, napríklad člena rodiny alebo priateľa.

Táto injekcia sa nesmie miešať so žiadnym iným liekom v tej istej striekačke alebo v injekčnej liekovke.

1) Príprava

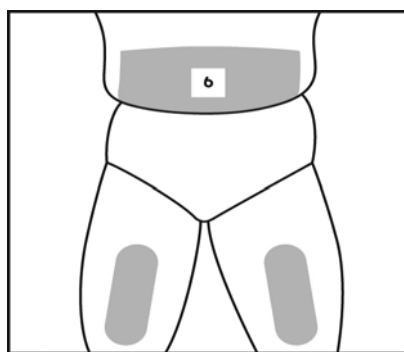
- Umyte si dôkladne ruky
- Pripravte na čistý povrch nasledujúce pomôcky:
 - Jednu naplnenú striekačku Trudexy na injekciu
 - Jeden alkoholom napustený tampón



- Pozrite sa na dátum expirácie, uvedený na injekčnej striekačke. Nepoužívajte liek po uplynutí uvedeného mesiaca a roku.

2) Výber a príprava miesta aplikácie injekcie

- Vyberte si miesto na stehne alebo na bruchu v oblasti žalúdka.



- Každá nová injekcia sa má podávať najmenej 3 cm od posledného miesta injekcie.
 - Nepodávajte injekciu do oblasti, kde je koža sčervenaná, zmodraná alebo tvrdá. Môžu to byť známky infekcie.
 - Krúživým pohybom utrite priloženým tampónom napusteným alkoholom miesto injekcie.
 - Nedotknite sa tejto plochy znova pred podaním injekcie.

3) Podanie Trudexy

- Injekčnou striekačkou NETRASTE.
- Odstráňte kryt z injekčnej ihly tak, aby ste sa nedotkli ihly a aby sa ihla nedostala do styku s nijakým povrchom.
- Jednou rukou jemne uchopíte očistené miesto kože a pevne ho pridržite.



- Druhou rukou podržte striekačku pod 45° uhlom ku koži z hornej strany.

- Rýchlym, krátkym pohybom vtlačte ihlu úplne do kože.
- Prvou rukou uvoľnite kožu.
- Potlačte piest a vstrieknite roztok – môže trvať 2 až 5 sekúnd, kým sa striekačka vyprázdni.
- Keď je striekačka prázdna, opatrne vytiahnite ihlu z kože pod rovnakým uhlom, ako ste si ju vpichli.
- Bruškom palca alebo kúskom gázy pritlačte miesto vpichu na 10 sekúnd. Môže sa objaviť slabé krvácanie. Nemasírujte miesto vpichu. Ak chcete, môžete použiť náplast’.

3) Odstránenie pomôcok

- Injekčná striekačka od Trudexy sa nesmie **NIKDY** opätovne použiť. **NIKDY** neodstraňujte ihlu zo striekačky.
- Po vstriednutí Trudexy okamžite vložte použitú striekačku do špeciálnej nádoby, ako Vám vysvetlil Váš lekár, zdravotná sestra alebo lekárnik.
- Túto nádobu uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Ak použijete viac Trudexy ako máte:

Ak ste si náhodne podali Trudexu častejšie, ako Vám povedal lekár/ka, musíte zavolať lekárovi/ke a povedať mu/jej, že ste použili viac. Vždy si vezmite so sebou vonkajšiu skladačku, aj keď je prázdna.

Ak si zabudnete podať Trudexu:

Ak si zabudnete dať injekciu, musíte si podať nasledujúcu dávku Trudexy čo najskôr, ako si na to spomeniete. Nasledujúcu dávku si potom podajte v ten deň, ako je naplánovaná podľa pôvodnej dávkovacej schémy, ako keby ste nevynechali dávku.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, Trudexa môže mať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Väčšina vedľajších účinkov sú mierneho až stredného charakteru. Niektoré však môžu byť aj závažné a môžu vyžadovať liečbu. Vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť až do 5 mesiacov po poslednej liečbe.

Okamžite povedzte Vášmu lekárovi, ak sa u Vás vyskytol niektorý z týchto príznakov:

- Silná vyrážka, žihľavka alebo iné znaky alergickej reakcie
- Opuchnutá tvár, ruky, nohy
- Problémy s dýchaním, prehĺtaním
- Dýchavičnosť pri námahe alebo v ľahu alebo opuch nôh
- Znaky alebo príznaky naznačujúce krvné poruchy, také ako pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť

Povedzte lekárovi čo najskôr, ako je možné, ak sa u Vás vyskytol niektorý z nasledujúcich príznakov:

- Znaky infekcie, ako je horúčka, nevoľnosť, rany, problémy so zubami, pálenie pri močení
- Pocit slabosti alebo únavy
- Kašeľ
- Pálenie
- Znížená citlivosť
- Dvojité videnie
- Slabosť v rukách alebo nohách

Vyššie opísané príznaky môžu byť prejavmi nižšie uvedených vedľajších účinkov, ktoré sa pozorovali pri Trudexe.

Veľmi časté ($\geq 1/10$ pacientov):

- reakcie v mieste injekcie (vrátane bolesti, opuchu, začervenania alebo svrbenia).

Časté ($> 1/100$ a $< 1/10$ pacientov):

- infekcie dolných dýchacích ciest (také ako zápal priedušiek, zápal pľúc);
- infekcie horných dýchacích ciest (vrátane prechladnutia, nádchy, infekcia dutiny);
- infekcia močového ústrojenstva, opar na perách, pásový opar;
- závrat, vrátane vertiga, bolesť hlavy;
- zápal oka;
- kašeľ, bolesť v hrdle;
- nutkanie na vracanie, hnačka, bolesť brucha, vredy v ústach;
- zvýšenie pečeňových enzýmov;
- vyrážka, svrbenie, vypadávanie vlasov;
- únava;
- horúčka.

Menej časté ($\geq 1/1000$ a $\leq 1/100$ pacientov):

- ťažké infekcie (také ako sepsa [otrava krvi]), infekcia kĺbu, hubovité infekcie;
- kožná bradavica;
- chudokrvnosť, nízky počet bielych krviniek;
- alergické reakcie;
- zvýšenie hodnôt tukov v krvi, poruchy chuti do jedla;
- úzkosť, depresia, ospalosť a poruchy spánku;
- poruchy nervov (také ako roztrúsená skleróza a zápal očného nervu), poruchy chuti;
- zrakové poruchy;
- nepríjemné pocity v uchu;
- pocit rýchleho tlkotu srdca, vysoký krvný tlak;
- astma, namáhavé dýchanie;
- príznaky v bruchu (také ako vracanie, tráviace ťažkosti, zápcha), krvácanie z konečníka;
- poruchy kože (také ako psoriáza, ekzém alebo infekcie), svrbivá vyrážka, pomalé hojenie rany;
- svalová slabosť;
- poruchy močenia (také ako krv v moči, častejšie močenie);
- zvýšené menštruačné krvácanie;
- chrípke podobné príznaky, bolesť na hrudníku, opuch nôh.

Zriedkavé ($< 1/1000$):

- glaukóm;
- rakovina kože;
- poruchy štítnej žľazy;
- bielkovina v moči.

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré sa pozorovali u pacientov užívajúcich Trudexu: tuberkulóza a iné oportúnne infekcie (infekcie, ktoré sa objavujú, keď sa zníži odolnosť voči chorobe); pľúcne ochorenie.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ TRUDEXU

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte naplnenú injekčnú striekačku Trudexy po dátume expirácie, ktorý je uvedený na etikete/blistri/skladačke po skratke EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Uchovávať v chladničke pri teplote 2°C – 8°C. Naplnenú injekčnú striekačku uchovávať vo vonkajšej skladačke. Neuchovávať v mrazničke.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Trudexa 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke sa dodáva ako sterilný roztok 40 mg adalimumabu rozpustený v 0,8 ml roztoku.

Čo Trudexa obsahuje

Liečivo je adalimumab.

Ďalšie zložky sú manitol, monohydrát kyseliny citrónovej, trinátriumcitrát, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, polysorbát 80, hydroxid sodný a voda na injekciu.

Ako Trudexa naplnená injekčná striekačka vyzerá a obsah balenia

Trudexa naplnená injekčná striekačka je sklenená striekačka obsahujúca roztok adalimumabu. Každé balenie obsahuje 1, 2, 4 alebo 6 naplnených injekčných striekačiek na použitie pacientom s 1, 2, 4 alebo 6 alkoholom napustenými tampónmi. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

Trudexa je dostupná aj ako injekčná liekovka alebo ako naplnené pero.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Veľká Británia

Výrobca

Abbott Biotechnology Deutschland GmbH
Max-Planck-Ring 2
D – 65205 Wiesbaden
Spolková republika Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

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

Magyarország

Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.
Teve u. 1/a-c.
H-1139 Budapest

Tel.: + 359 2 846 8429

Česká republika

Abbott Laboratories s. r. o.
Hadovka Office Park
Evropská 2590/33d
160 00 Praha 6
Tel: + 420 267 292 111

Danmark

Abbott Laboratories A/S
Smakkedalen 6
DK-2820 Gentofte
Tlf: + 45 39 77-00-00

Deutschland

Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck-Ring 2
DDDelkenheim
D-65205 Wiesbaden
Tel: + 49 (0) 6122 58-0

Eesti

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Riga
Läti
Tel: + 371 76055807813726

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

Tel.: +36 1 465 2100

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
79, Simpson Street,
Marsa HMR 14,
Malta.
Tel: + 356 22983201

Nederland

Abbott BV
Siriusdreef 51
NL-2132 WT Hoofddorp
Tel: + 31 (0) 23 5544400

Norge

Abbott Norge AS
PO Box 1, N-1330 Fornebu
Martin Linges vei 25,
N-1367 Snarøya
Tlf: + 47 81 55 99 20

Österreich

Abbott Ges.m.b.H.
Perfektastrasse 84A
A-1230 Wien
Tel: + 43 1 891-22

Polska

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 41
PL - 02-672 Warszawa
Tel.: + 48 22 606-10-50

Portugal

Abbott Laboratórios, Lda.
Estrada de Alfragide, nº 67
Alfrapark, Edifício D,
P-2610-008 Amadora
Tel: + 351 (0) 21 472 7100

România

Abbott Laboratories S.A.
Bucharest Business Park
Șos. București-Ploiești 1A
Corp B, etaj 3, sector 1
013681 București
Tel: +40 21 529 30 00

Slovenija

Abbott Laboratories d.o.o.
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 (1) 43 22 322

Ísland

Vistor hf.
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Tel: +354 535 7000

Italia

Abbott SpA
I-04010 Campoverde di Aprilia
(Latina)
Tel: + 39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Θεοτόκη 4B
1055 Λευκωσία
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Tel: + 371 7605580

Lietuva

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Latvia
Tel: + 371 7605580

Slovenská republika

Abbott Laboratories Slovakia s.r.o.
Trnavská cesta 70
SK-821 02 Bratislava 2
Tel: + 421 (0) 2 4445 4176

Suomi/Finland

Abbott OY
Pihatörmä 1A/Gårdsbrinken 1B
FIN-02240 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4120

Sverige

Abbott Scandinavia AB
Box 509/Gårdsvägen 8
S-169 29 Solna/S-169 70 Solna
Tel: + 46 (0) 8 5465 67 00

United Kingdom

Abbott Laboratories Ltd
Abbott House
Unit 2, Vanwall Road
Vanwall Business Park
Maidenhead
Berkshire SL6 4XE - UK
Tel: + 44 (0) 1628 773355

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v {MM/RRRR}

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Trudexa 40 mg injekčný roztok v naplnenej striekačke s ochranným krytom ihly
Adalimumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Váš lekár Vám vydá aj informačnú kartičku pacienta, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, ktoré musíte mať na mysli pred začatím liečby Trudexou a počas liečby Trudexou. Uschovajte si túto informačnú kartičku pacienta spolu s písomnou informáciou pre používateľov.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov:

1. Čo je Trudexa a na čo sa používa
2. Skôr ako použijete Trudexu
3. Ako používať Trudexu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Trudexu
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE TRUDEXA A NA ČO SA POUŽÍVA

Trudexa je určená na liečbu reumatoidnej artritídy, psoriatickej artritídy a ankylozujúcej spondylitídy. Je to liek, ktorý zmierňuje zápalový priebeh týchto ochorení. Liečivo adalimumab je ľudská monoklonálna protilátka, vytváraná bunkovými kultúrami. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré rozpoznávajú a viažu sa na iné osobitné bielkoviny. Adalimumab sa viaže na špecifickú bielkovinu (tumor nekrotizujúci faktor alebo TNF α), ktorá je prítomná vo zvýšenej koncentrácii pri zápalových ochoreniach, ako sú reumatoidná artritída, psoriatická artritída a ankylozujúca spondylitída.

Reumatoidná artritída

Reumatoidná artritída je zápalové ochorenie kĺbov. Ak máte stredne ťažkú až ťažkú reumatoidnú artritídu, môžete najprv užívať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak u Vás tieto lieky nevyvolali dostatočnú odpoveď, dostanete na liečbu Vašej reumatoidnej artritídy Trudexu.

Trudexu je možné použiť aj na liečbu ťažkej, aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy bez predchádzajúcej liečby metotrexátom.

Bolo taktiež dokázané, že Trudexa spomaľuje poškodenie kĺbovej chrupavky a kosti spôsobené ochorením a zlepšuje fyzické funkcie.

Trudexa sa zvyčajne používa s metotrexátom. Ak lekár rozhodne, že metotrexát je nevhodný, môže sa podávať len samotná Trudexa.

Psoriatická artritída

Psoriatická artritída je zápal kĺbov pri lupienke (psoriáze).

Ankylozujúca spondylitída

Ankylozujúca spondylitída je zápalové ochorenie chrbtice. Ak máte ankylozujúcu spondylitídu, budete najprv dostávať iné lieky. Ak u Vás tieto lieky nevyvolajú uspokojivú odpoveď, na zmiernenie znakov a príznakov Vášho ochorenia dostanete Trudexu.

Crohnova choroba

Crohnova choroba je zápalové ochorenie zažívacieho traktu. Ak máte Crohnovu chorobu, budú Vám najprv podávané iné lieky. Ak nebudete dosť dobre reagovať na liečbu týmito liekmi, dostanete na zmiernenie znakov a príznakov Vášho ochorenia Trudexu.

2. SKÔR AKO POUŽIJETE TRUDEXU

Nepoužívajte Trudexu:

- Keď ste alergický (precitlivený) na adalimumab alebo na niektorú z ďalších zložiek lieku.
- Keď máte ťažkú infekciu, vrátane aktívnej tuberkulózy (pozri "Buďte zvlášť opatrný pri používaní Trudexy"). Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak máte príznaky infekcie, napr. horúčku, rany, pocit únavy, problémy so zubami.
- Keď máte stredne ťažké alebo ťažké srdcové zlyhanie. Je dôležité informovať lekára, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom (pozri "Buďte zvlášť opatrný pri používaní Trudexy").

Buďte zvlášť opatrný pri používaní Trudexy:

- Keď sa u Vás vyskytnú alergické reakcie, ako je zvieranie na hrudníku, dýchavičnosť, závrat, opuch alebo vyrážka, nepodávajte si ďalšiu injekciu Trudexy a ihneď kontaktujte svojho lekára.
- Ochranný kryt ihly injekčnej striekačky obsahuje prírodnú gumu (latex). U pacientov citlivých na latex to môže spôsobiť ťažké alergické reakcie. Pacientov, ktorí majú známu citlivosť na latex, je potrebné upozorniť, aby sa vyhli dotyku s vnútorným krytom.
- Keď máte nejakú infekciu, vrátane dlhotrvajúcej alebo lokalizovanej infekcie (napríklad vred na nohe), poraďte sa s lekárom skôr, ako začnete používať Trudexu. Ak si nie ste istý, obráťte sa na svojho lekára.
- V priebehu liečby Trudexou môžete ľahšie dostať infekcie vrátane ťažkých infekcií, tuberkulózy, oportúnnych infekcií a otravy krvi, ktoré môžu byť, v zriedkavých prípadoch, život ohrozujúce. Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak sa u Vás vyskytnú príznaky, ako je horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami.
- Pretože sa u pacientov liečených Trudexou vyskytli prípady tuberkulózy, vyšetrí Vás lekár pred začiatkom liečby Trudexou na znaky a príznaky tuberkulózy. Vyšetrenie bude obsahovať celkovú anamnézu, röntgen hrudníka a tuberkulínový test. Vykonanie týchto vyšetrení sa zaznačí do Vašej informačnej kartičky pacienta. Je veľmi dôležité, aby ste povedali lekárovi, ak ste v minulosti prekonali tuberkulózu alebo ste boli v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu. Ak sa u Vás objavia počas liečby alebo po jej ukončení príznaky tuberkulózy (pretrvávajúci kašeľ, úbytok hmotnosti, ochabnutosť, mierna horúčka) alebo inej infekcie, ihneď to oznámte svojmu lekárovi.
- Poradte sa so svojím lekárom, ak sa u Vás vyskytli opakované infekcie alebo iné stavy, ktoré zvyšujú riziko infekcií.

- Informujte svojho lekára, ak ste nosičom vírusu hepatitídy B (HBV), alebo ak máte aktívnu HBV, alebo ak si myslíte, že ste mohli získať HBV. Trudexa môže spôsobiť reaktiváciu HBV u ľudí, ktorí sú nosičmi tohto vírusu. V niektorých zriedkavých prípadoch, najmä ak užívate iné lieky, ktoré potláčajú imunitný systém, môže byť reaktivácia HBV život ohrozujúca.
- Ak sa máte podrobiť chirurgickému alebo stomatologickému zákroku, informujte prosím lekára, že užívate Trudexu.
- Keď máte sklerózu multiplex, Váš lekár rozhodne, či máte dostať Trudexu.
- Počas užívania Trudexy sa nemajú podávať niektoré vakcíny. Prosím, overte si túto možnosť so svojim lekárom skôr, ako dostanete ktorúkoľvek vakcínu.
- Keď máte mierne srdcové zlyhanie a ste liečený Trudexou, musí lekár starostlivo sledovať stav Vášho srdcového zlyhania. Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom. Ak sa u Vás vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce príznaky zlyhania (napr. dýchavičnosť alebo opuch nôh), musíte sa ihneď spojiť s Vaším lekárom.
- Telo niektorých pacientov môže stratiť schopnosť tvoriť dostatočný počet krvných buniek, ktoré pomáhajú Vášmu telu bojovať s infekciami, alebo pomáhajú zastaviť krvácanie. Ak dostanete horúčku, ktorá pretrváva, tvoria sa Vám modriny alebo veľmi ľahko krvácate, alebo ste veľmi bledý, informujte ihneď Vášho lekára. Váš lekár môže rozhodnúť o ukončení liečby.
- Pri užívaní Trudexy alebo iných TNF blokátorov sa u pacientov veľmi zriedkavo vyskytli prípady určitých typov rakoviny. Ľudia so závažnejšou reumatoidnou artritídou, ktorí majú chorobu počas dlhého obdobia, môžu mať vyššie ako priemerné riziko, že dostanú rakovinu nazývanú lymfóm, ktorá postihuje lymfatický systém. Ak užívate Trudexu, Vaše riziko sa môže zvýšiť. Okrem toho sa u pacientov používajúcich Trudexu zaznamenali veľmi zriedkavé prípady nemelanómovej rakoviny kože.
- Rakovina, iná ako lymfóm, sa hlásila u pacientov so špecifickým typom pľúcnej choroby nazývanej chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) pri liečbe iným TNF blokátorom. Ak máte CHOCHP, alebo ak veľa fajčíte, poraďte sa s Vaším lekárom o tom, či je pre Vás vhodná liečba TNF blokátorom.

Používanie iných liekov

Trudexa sa môže podávať spolu s metotrexátom alebo s určitými chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi (sulfasalazín, hydroxychlorochín, leflunomid a injekčné lieky obsahujúce zlato), steroidmi alebo liekmi proti bolesti, vrátane nesteroidových protizápalových liekov.

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, prosím, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Nepoužívajte Trudexu s liekmi, ktoré ako liečivo obsahujú anakinru. Ak máte otázky, informujte sa u Vášho lekára.

Používanie Trudexy s jedlom a nápojmi

Pretože Trudexa sa podáva podkožne, jedlo a nápoje nemajú na Trudexu vplyv.

Tehotenstvo a dojčenie

Účinky Trudexy u tehotných žien nie sú známe a preto sa použitie Trudexy u tehotných žien neodporúča. Počas liečby Trudexou a po dobu najmenej 5 mesiacov po poslednej liečbe Trudexou musíte používať vhodnú antikoncepciu, aby ste zabránili otehotneniu.

Nie je známe, či adalimumab prechádza do materského mlieka.

Keď ste dojčiaca matka, musíte prestať dojčiť počas liečby Trudexou a počas ďalších najmenej 5 mesiacov po poslednej liečbe Trudexou.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Trudexa neovplyvňuje Vašu schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

Dôležité informácie o niektorých zložkách Trudexy

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t. j. v podstate je bez sodíka.

3. AKO POUŽÍVAŤ TRUDEXU

Vždy používajte Trudexu presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Trudexa sa podáva injekčne pod kožu (podkožné použitie). Zvyčajná dávka pre dospelých s reumatoidnou artritídou, psoriatickou artritídou a ankylozujúcou spondylitídou je 40 mg adalimumabu v jednorazovej dávke, podávanej každý druhý týždeň. Zvyčajný dávkovací režim pri Crohnovej chorobe je 80 mg v 0-tom týždni a od 2 týždňa každý druhý týždeň 40 mg. V prípade, keď sa vyžaduje rýchlejšia odpoveď na liečbu, Váš lekár Vám môže predpísať v 0-tom týždni dávku 160 mg (ako 4 injekcie v jeden deň alebo ako 2 injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), 80 mg (2 injekcie) v 2 týždni a potom 40 mg (1 injekcia) každý druhý týždeň. V závislosti od Vašej odpovede môže Váš lekár zvýšiť dávku na 40 mg každý týždeň. V liečbe Trudexou pokračujte tak dlho, ako Vám povedal Váš lekár.

Pri liečbe reumatoidnej artritídy Trudexou sa pokračuje v podávaní metotrexátu. Ak lekár zistí, že metotrexát nie je pre Vás vhodný, môže sa podávať len samotná Trudexa.

Ak máte reumatoidnú artritídu a nedostávate spoločne s Trudexou metotrexát, lekár môže rozhodnúť, že budete dostávať 40 mg adalimumabu každý týždeň.

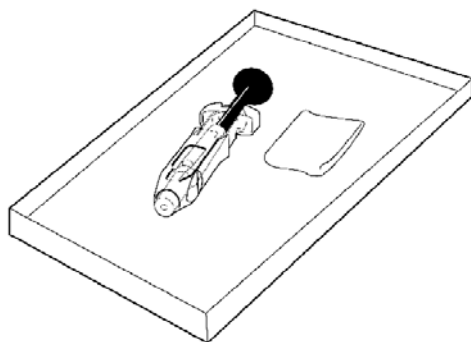
Pokyny na prípravu a injekčné podanie Trudexy:

Nasledujúce pokyny vysvetľujú, ako sa podáva Trudexa. Prečítajte si pokyny a postupujte podľa nich krok za krokom. Váš lekár/lekárka alebo jeho/jej zdravotná sestra Vás poučia o technike, ako si sami podáte injekciu. Nepokúšajte sa podávať injekciu sám dovtedy, kým si nebudete istý, že ste porozumeli jej príprave a podaniu. Po riadnom zacvičení si injekciu môžete podať sám alebo za pomoci inej osoby, napríklad člena rodiny alebo priateľa.

Táto injekcia sa nesmie miešať so žiadnym iným liekom v tej istej striekačke alebo v injekčnej liekovke.

1) Príprava

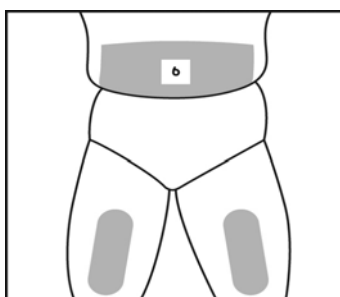
- Umyte si dôkladne ruky
- Pripravte si na čistý povrch nasledujúce pomôcky:
 - Jednu naplnenú injekčnú striekačku Trudexy na injekciu
 - Jeden alkoholom napustený tampón



- Pozrite sa na dátum expirácie, uvedený na injekčnej striekačke. Nepoužívajte liek po uplynutí uvedeného mesiaca a roku.

2) Výber a príprava miesta injekcie

- Vyberte si miesto na stehne alebo na bruchu v oblasti žalúdka.



- Každá nová injekcia sa má podávať najmenej 3 cm od posledného miesta injekcie.
 - Nepodávajte injekciu do oblasti, kde je koža sčervenaná, zmodraná alebo tvrdá. Môžu to byť známky infekcie.
 - Krúživým pohybom utrite priloženým tampónom napusteným alkoholom miesto injekcie.
 - Nedotknite sa tejto plochy znovu pred podaním injekcie.

3) Podanie Trudexy

- Injekčnou striekačkou NETRASTE.
- Odstráňte kryt z injekčnej ihly tak, aby ste sa nedotkli ihly a aby sa ihla nedostala do styku s nijakým povrchom.
- Jednou rukou jemne uchopíte očistené miesto kože a pevne ho pridržite.



- Druhou rukou podržte striekačku z hornej strany proti koži pod 45° uhlom.
- Rýchlym, krátkym pohybom vŕtajte ihlu úplne do kože.

- Prvou rukou uvoľnite kožu.
- Potlačte piest a vstrieňte roztok – môže trvať 2 až 5 sekúnd, kým sa striekačka vyprázdni.
- Keď je striekačka prázdna, opatrne vytiahnite ihlu z kože pod rovnakým uhlom, ako ste si ju vpichli.
- Uchopte striekačku jednou rukou a druhou zasúvajte ochranný kryt okolo obnaženej ihly dovedy, až sa uzavrie.
- Bruškom palca alebo kúskom gázy pritlačte miesto vpichu asi na 10 sekúnd. Môže sa objaviť slabé krvácanie. Nemasírujte miesto vpichu. Ak chcete, môžete použiť náplast.

4) Odstránenie pomôcok

- Injekčná striekačka od Trudexy sa nesmie **NIKDY** opätovne použiť. **NIKDY** neodstraňujte ihlu zo striekačky.
- Po vstrienutí Trudexy okamžite vložte použitú striekačku do špeciálnej nádoby, ako Vám vysvetlil Váš lekár zdravotná sestra alebo lekárnik.
- Túto nádobu uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Ak použijete viac Trudexy ako máte:

Ak ste si náhodne podali Trudexu častejšie, ako Vám povedal lekár/ka, musíte zavolať lekárovi/ke a povedať mu/jej, že ste použili viac. Vždy si vezmite so sebou vonkajšiu skladačku, aj keď je prázdna.

Ak si zabudnete podať Trudexu:

Ak si zabudnete dať injekciu, musíte si podať nasledujúcu dávku Trudexy čo najskôr, ako si na to spomeniete. Nasledujúcu dávku si potom podajte v ten deň, ako je naplánovaná podľa pôvodnej dávkovacej schémy, ako keby ste nevynechali dávku.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi

4. MOŽNÉ VEĎAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, Trudexa môže mať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. Väčšina vedľajších účinkov sú mierneho až stredného charakteru. Niektoré však môžu byť aj závažné a môžu vyžadovať liečbu. Vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť až do 5 mesiacov po poslednej liečbe.

Okamžite povedzte Vášmu lekárovi, ak sa u Vás vyskytol niektorý z týchto príznakov:

- Silná vyrážka, žihľavka alebo iné znaky alergickej reakcie
- Opuchnutá tvár, ruky, nohy
- Problémy s dýchaním, prehĺtaním
- Dýchavičnosť pri námahe alebo v ľahu alebo opuch nôh
- Znaky a príznaky naznačujúce krvné poruchy, také ako pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť

Povedzte lekárovi čo najskôr, ako je možné, ak sa u Vás vyskytol niektorý z nasledujúcich príznakov:

- Znaky infekcie, ako je horúčka, nevoľnosť, rany, problémy so zubami, pálenie pri močení
- Pocit únavy
- Kašeľ
- Pálenie
- Znížená citlivosť
- Dvojité videnie
- Slabosť v rukách alebo nohách

Vyššie opísané príznaky môžu byť prejavmi nižšie uvedených vedľajších účinkov, ktoré sa pozorovali pri Trudexe.

Veľmi časté ($\geq 1/10$ pacientov):

- reakcie v mieste injekcie (vrátane bolesti, opuchu, začervenania alebo svrbenia).

Časté ($\geq 1/100$ a $< 1/10$ pacientov):

- infekcie dolných dýchacích ciest (také ako zápal priedušiek, zápal pľúc);
- infekcie horných dýchacích ciest (vrátane prechladnutia, nádchy, infekcia dutiny);
- infekcia močového ústrojenstva, opar na perách, pásový opar;
- závrat, vrátane vertiga, bolesť hlavy;
- zápal oka;
- kašeľ, bolesť v hrdle;
- nutkanie na vracanie, hnačka, bolesť brucha, vredy v ústach;
- zvýšenie pečeňových enzýmov;
- vyrážka, svrbenie, vypadávanie vlasov;
- únava;
- horúčka.

Menej časté ($\geq 1/1000$ a $\leq 1/100$ pacientov):

- ťažké infekcie (také ako sepsa [otrava krvi]), infekcia kĺbu, hubovité infekcie;
- kožná bradavica;
- chudokrvnosť, nízky počet bielych krviniek;
- alergické reakcie;
- zvýšenie hodnôt tukov v krvi, poruchy chuti do jedla;
- úzkosť, depresia, ospalosť a poruchy spánku;
- poruchy nervov (také ako roztrúsená skleróza a zápal očného nervu), poruchy chuti;
- zrakové poruchy;
- nepríjemné pocity v uchu;
- pocit rýchleho tlkotu srdca, vysoký krvný tlak;
- astma, namáhavé dýchanie;
- príznaky v bruchu (také ako vracanie, tráviace ťažkosti, zápcha), krvácanie z konečníka;
- poruchy kože (také ako psoriáza, ekzém alebo infekcie), svrbivá vyrážka, pomalé hojenie rany;
- svalová slabosť;
- poruchy močenia (také ako krv v moči, častejšie močenie);
- zvýšené menštruačné krvácanie;
- chrípke podobné príznaky, bolesť na hrudníku, opuch nôh.

Zriedkavé ($< 1/1000$):

- glaukóm;
- rakovina kože;
- poruchy štítnej žľazy;
- bielkovina v moči.

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré sa pozorovali u pacientov užívajúcich Trudexu: tuberkulóza a iné oportúnne infekcie (infekcie, ktoré sa objavujú, keď sa zníži odolnosť voči chorobe); pľúcna choroba.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ TRUDEXU

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte naplnenú injekčnú striekačku Trudexy po dátume expirácie, ktorý je uvedený na etikete/blistri/skladačke po skratke EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Uchovávať v chladničke pri teplote 2 °C – 8 °C. Naplnenú injekčnú striekačku uchovávať vo vonkajšej skladačke. Neuchovávať v mrazničke.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Trudexa 40 mg injekčný roztok naplnený v striekačke s ochranným krytom ihly sa dodáva ako sterilný roztok 40 mg adalimumabu rozpustený v 0,8 ml roztoku.

Čo Trudexa obsahuje

Liečivo je adalimumab.

Ďalšie zložky sú manitol, monohydrát kyseliny citrónovej, trinátriumcitrát, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, polysorbát 80, hydroxid sodný a voda na injekciu.

Ako Trudexa naplnená injekčná striekačka vyzerá a obsah balenia

Trudexa naplnená injekčná striekačka je sklenená striekačka s ochranným krytom ihly obsahujúca roztok adalimumabu. Každé balenie obsahuje 1 naplnenú striekačku s ochranným krytom ihly a 1 alkoholom napustený tampón na podanie v nemocnici alebo na podanie ošetrovateľom.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu. Trudexa je dostupná aj ako injekčná liekovka alebo naplnené pero.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Veľká Británia

Výrobca:

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

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

Magyarország

Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.
Teve u. 1/a-c.

София 1504
Тел.: + 359 2 846 8429

Česká republika

Abbott Laboratories s. r. o.
Hadovka Office Park
Evropská 2590/33d
160 00 Praha 6
Tel: + 420 267 292 111

Danmark

Abbott Laboratories A/S
Smakkedalen 6
DK-2820 Gentofte
Tlf: + 45 39 77-00-00

Deutschland

Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck-Ring 2
Delkenheim
D-65205 Wiesbaden
Tel: + 49 (0) 6122 58-0

Eesti

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Riga
Läti
Tel: + 371 7605580

Ελλάδα

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ)Α.Β.Ε.Ε.
Λεωφόρος Βουλιαγμένης 512
GR 174 56 Άλμιος, Αθήνα
Τηλ: +30 21 0 9985-222

España

Abbott Laboratories, S.A.
Avenida de Burgos, 91
E-28050 Madrid
Tel: + 34 9 1 337-5200

France

Abbott France
10, rue d'Arcueil
BP 90233
F-94528 Rungis Cedex
Tél: + 33 (0) 1 45 60 25 00

Ireland

Abbott Laboratories, Ireland, Ltd
4051 Kingswood Drive
Citywest Business Campus
IRL – Dublin 24,
Tel: + 353 (0) 1 469-1500

H-1139 Budapest
Tel.: +36 1 465 2100

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
79, Simpson Street,
Marsa HMR 14,
Malta.
Tel: + 356 22983201

Nederland

Abbott BV
Siriusdreef 51
NL-2132 WT Hoofddorp
Tel: + 31 (0) 23 5544400

Norge

Abbott Norge AS
PO Box 1, N-1330 Fornebu
Martin Linges vei 25,
N-1367 Snarøya
Tlf: + 47 81 55 99 20

Österreich

Abbott Ges.m.b.H.
Perfektastrasse 84A
A-1230 Wien
Tel: + 43 1 891-22

Polska

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 41
PL - 02-672 Warszawa
Tel.: + 48 22 606-10-50

Portugal

Abbott Laboratórios, Lda.
Estrada de Alfragide, nº 67
Alfrapark, Edifício D,
P-2610-008 Amadora
Tel: + 351 (0) 21 472 7100

România

Abbott Laboratories S.A.
Bucharest Business Park
Șos. București-Ploiești 1A
Corp B, etaj 3, sector 1
013681 București
Tel: +40 21 529 30 00

Slovenija

Abbott Laboratories d.o.o.
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 (1) 43 22 322

Ísland

Vistor hf.
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Tel: +354 535 7000

Italia

Abbott SpA
I-04010 Campoverde di Aprilia
(Latina)
Tel: + 39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Θεοτόκη 4B
1055 Λευκωσία
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Tel: + 371 7605580

Lietuva

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Latvia
Tel: + 371 7605580

Slovenská republika

Abbott Laboratories Slovakia s.r.o.
Trnavská cesta 70
SK-821 02 Bratislava 2
Tel: + 421 (0) 2 4445 4176

Suomi/Finland

Abbott OY
Pihatörmä 1A/Gårdsbrinken 1B
FIN-02240 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4120

Sverige

Abbott Scandinavia AB
Box 509/Gårdsvägen 8
S-169 29 Solna/S-169 70 Solna
Tel: + 46 (0) 8 5465 67 00

United Kingdom

Abbott Laboratories Ltd
Abbott House
Unit 2, Vanwall Road
Vanwall Business Park
Maidenhead
Berkshire SL6 4XE - UK
Tel: + 44 (0) 1628 773355

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v {MM/RRRR}

PÍSMONÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Trudexa 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere
Adalimumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Váš lekár Vám vydá aj informačnú kartičku pacienta, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, ktoré musíte mať na mysli pred začatím liečby Trudexou a počas liečby Trudexou. Uschovajte si túto informačnú kartičku pacienta spolu s písomnou informáciou pre používateľov.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov:

1. Čo je Trudexa a na čo sa používa
2. Skôr ako použijete Trudexu
3. Ako používať Trudexu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Trudexu
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE TRUDEXA A NA ČO SA POUŽÍVA

Trudexa je určená na liečbu reumatoidnej artritídy, psoriatickej artritídy a ankylozujúcej spondylitídy. Je to liek, ktorý zmierňuje zápalový priebeh týchto ochorení. Liečivo adalimumab je ľudská monoklonálna protilátka, vytváraná bunkovými kultúrami. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré rozpoznávajú a viažu sa na iné osobitné bielkoviny. Adalimumab sa viaže na špecifickú bielkovinu (tumor nekrotizujúci faktor alebo TNF α), ktorá je prítomná vo zvýšenej koncentrácii pri zápalových ochoreniach, ako sú reumatoidná artritída, psoriatická artritída a ankylozujúca spondylitída.

Reumatoidná artritída

Reumatoidná artritída je zápalové ochorenie kĺbov. Ak máte stredne ťažkú až ťažkú reumatoidnú artritídu, môžete najprv užívať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak u Vás tieto lieky nevyvolali dostatočnú odpoveď, dostanete na liečbu Vašej reumatoidnej artritídy Trudexu.

Trudexu je možné použiť aj na liečbu ťažkej, aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy bez predchádzajúcej liečby metotrexátom.

Bolo taktiež dokázané, že Trudexa spomaľuje poškodenie kĺbovej chrupavky a kosti spôsobené ochorením a zlepšuje fyzické funkcie.

Trudexa sa zvyčajne používa s metotrexátom. Ak lekár rozhodne, že metotrexát je nevhodný, môže sa podávať len samotná Trudexa.

Psoriatická artritída

Psoriatická artritída je zápal kĺbov pri lupienke (psoriáze).

Ankylozujúca spondylitída

Ankylozujúca spondylitída je zápalové ochorenie chrbtice. Ak máte ankylozujúcu spondylitídu, budete najprv dostávať iné lieky. Ak u Vás tieto lieky nevyvolajú uspokojivú odpoveď, na zmiernenie znakov a príznakov Vášho ochorenia dostanete Trudexu.

Crohnova choroba

Crohnova choroba je zápalové ochorenie zažívacieho traktu. Ak máte Crohnovu chorobu, budú Vám najprv podávané iné lieky. Ak nebudete dosť dobre reagovať na liečbu týmito liekmi, dostanete na zmiernenie znakov a príznakov Vášho ochorenia Trudexu.

2. SKÔR AKO POUŽIJETE TRUDEXU

Nepoužívajte Trudexu:

- Keď ste alergický (precitlivený) na adalimumab alebo na niektorú z ďalších zložiek lieku.
- Keď máte ťažkú infekciu, vrátane aktívnej tuberkulózy (pozri "Buďte zvlášť opatrný pri používaní Trudexy"). Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak máte príznaky infekcie, napr. horúčku, rany, pocit únavy, problémy so zubami.
- Keď máte stredne ťažké alebo ťažké srdcové zlyhanie. Je dôležité informovať lekára, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom (pozri "Buďte zvlášť opatrný pri používaní Trudexy").

Buďte zvlášť opatrný pri používaní Trudexy:

- Keď sa u Vás vyskytnú alergické reakcie, ako je zvieranie na hrudníku, dýchavičnosť, závrat, opuch alebo vyrážka, nepodávajte si ďalšiu injekciu Trudexy a ihneď kontaktujte svojho lekára.
- Ochranný kryt ihly injekčnej striekačky obsahuje prírodnú gumu (latex). U pacientov citlivých na latex to môže spôsobiť ťažké alergické reakcie. Pacientov, ktorí majú známu citlivosť na latex, je potrebné upozorniť, aby sa vyhli dotyku s vnútorným krytom.
- Keď máte nejakú infekciu, vrátane dlhotrvajúcej alebo lokalizovanej infekcie (napríklad vred na nohe), poraďte sa s lekárom skôr, ako začnete používať Trudexu. Ak si nie ste istý, obráťte sa na svojho lekára.
- V priebehu liečby Trudexou môžete ľahšie dostať infekcie vrátane ťažkých infekcií, tuberkulózy, oportúnnych infekcií a otravy krvi, ktoré môžu byť, v zriedkavých prípadoch, život ohrozujúce. Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak sa u Vás vyskytnú príznaky, ako je horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami.
- Pretože sa u pacientov liečených Trudexou vyskytli prípady tuberkulózy, vyšetrí Vás lekár pred začiatkom liečby Trudexou na znaky a príznaky tuberkulózy. Vyšetrenie bude obsahovať celkovú anamnézu, röntgen hrudníka a tuberkulínový test. Vykonanie týchto vyšetrení sa zaznačí do Vašej informačnej kartičky pacienta. Je veľmi dôležité, aby ste povedali lekárovi, ak ste v minulosti prekonali tuberkulózu alebo ste boli v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu. Ak sa u Vás objavia počas liečby alebo po jej ukončení príznaky tuberkulózy (pretrvávajúci kašeľ, úbytok hmotnosti, ochabnutosť, mierna horúčka) alebo inej infekcie, ihneď to oznámte svojmu lekárovi.
- Poradte sa so svojím lekárom, ak sa u Vás vyskytli opakované infekcie alebo iné stavy, ktoré zvyšujú riziko infekcií.

- Informujte svojho lekára, ak ste nosičom vírusu hepatitídy B (HBV), alebo ak máte aktívnu HBV, alebo ak si myslíte, že ste mohli získať HBV. Trudexa môže spôsobiť reaktiváciu HBV u ľudí, ktorí sú nosičmi tohto vírusu. V niektorých zriedkavých prípadoch, najmä ak užívate iné lieky, ktoré potláčajú imunitný systém, môže byť reaktivácia HBV život ohrozujúca.
- Ak sa máte podrobiť chirurgickému alebo stomatologickému zákroku, informujte prosím lekára, že užívate Trudexu.
- Keď máte sklerózu multiplex, Váš lekár rozhodne, či máte dostať Trudexu.
- Počas užívania Trudexy sa nemajú podávať niektoré vakcíny. Prosím, overte si túto možnosť so svojim lekárom skôr, ako dostanete ktorúkoľvek vakcínu.
- Keď máte mierne srdcové zlyhanie a ste liečený Trudexou, musí lekár starostlivo sledovať stav Vášho srdcového zlyhania. Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom. Ak sa u Vás vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce príznaky zlyhania (napr. dýchavičnosť alebo opuch nôh), musíte sa ihneď spojiť s Vaším lekárom.
- Telo niektorých pacientov môže stratiť schopnosť tvoriť dostatočný počet krvných buniek, ktoré pomáhajú Vášmu telu bojovať s infekciami, alebo pomáhajú zastaviť krvácanie. Ak dostanete horúčku, ktorá pretrváva, tvoria sa Vám modriny alebo veľmi ľahko krvácate, alebo ste veľmi bledý, informujte ihneď Vášho lekára. Váš lekár môže rozhodnúť o ukončení liečby.
- Pri užívaní Trudexy alebo iných TNF blokátorov sa u pacientov veľmi zriedkavo vyskytli prípady určitých typov rakoviny. Ľudia so závažnejšou reumatoidnou artritídou, ktorí majú chorobu počas dlhého obdobia, môžu mať vyššie ako priemerné riziko, že dostanú rakovinu nazývanú lymfóm, ktorá postihuje lymfatický systém. Ak užívate Trudexu, Vaše riziko sa môže zvýšiť. Okrem toho sa u pacientov používajúcich Trudexu zaznamenali veľmi zriedkavé prípady nemelanómovej rakoviny kože.
- Rakovina, iná ako lymfóm, sa hlásila u pacientov so špecifickým typom pľúcnej choroby nazývanej chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) pri liečbe iným TNF blokátorom. Ak máte CHOCHP alebo ak veľa fajčíte, poraďte sa s Vaším lekárom o tom, či je pre Vás vhodná liečba TNF blokátorom.

Používanie iných liekov

Trudexa sa môže podávať spolu s metotrexátom alebo s určitými chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi (sulfasalazín, hydroxychlorochín, leflunomid a injekčné lieky, obsahujúce zlato), steroidmi alebo liekmi proti bolesti, vrátane nesteroidových protizápalových liekov.

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, prosím, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Nepoužívajte Trudexu s liekmi, ktoré ako liečivo obsahujú anakinru. Ak máte otázky, informujte sa, u Vášho lekára.

Používanie Trudexy s jedlom a nápojmi

Pretože Trudexa sa podáva podkožne, jedlo a nápoje nemajú na Trudexu vplyv.

Tehotenstvo a dojčenie

Účinky Trudexy u tehotných žien nie sú známe a preto sa použitie Trudexy u tehotných žien neodporúča. Počas liečby Trudexou a po dobu najmenej 5 mesiacov po poslednej liečbe Trudexou musíte používať vhodnú antikoncepciu, aby ste zabránili otehotneniu.

Nie je známe, či adalimumab prechádza do materského mlieka.

Keď ste dojčiaca matka, musíte prestať dojčiť počas liečby Trudexou a počas ďalších najmenej 5 mesiacov po poslednej liečbe Trudexou.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Trudexa neovplyvňuje Vašu schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

Dôležité informácie o niektorých zložkách Trudexy

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t. j. v podstate je bez sodíka.

3. AKO POUŽÍVAŤ TRUDEXU V NAPLNENOM PERE

Vždy používajte Trudexu presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Trudexa sa podáva injekčne pod kožu (podkožné použitie). Zvyčajná dávka pre dospelých s reumatoidnou artritídou, psoriatickou artritídou a ankylozujúcou spondylitídou je 40 mg adalimumabu v jednorazovej dávke, podávanej každý druhý týždeň. Zvyčajný dávkovací režim pri Crohnovej chorobe je 80 mg v 0-tom týždni a od 2 týždňa každý druhý týždeň 40 mg. V prípade, keď sa vyžaduje rýchlejšia odpoveď na liečbu, Váš lekár Vám môže predpísať v 0-tom týždni dávku 160 mg (ako 4 injekcie v jeden deň alebo ako 2 injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), 80 mg (2 injekcie) v 2 týždni a potom 40 mg (1 injekcia) každý druhý týždeň. V závislosti od Vašej odpovede môže Váš lekár zvýšiť dávku na 40 mg každý týždeň. V liečbe Trudexou pokračujte tak dlho, ako Vám povedal Váš lekár.

Pri liečbe reumatoidnej artritídy Trudexou sa pokračuje v podávaní metotrexátu. Ak lekár zistí, že metotrexát nie je pre Vás vhodný, môže sa podávať len samotná Trudexa.

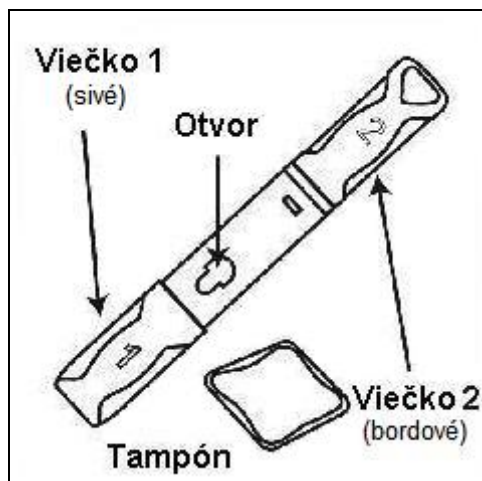
Ak máte reumatoidnú artritídu a nedostávate spoločne s Trudexou metotrexát, lekár môže rozhodnúť, že budete dostávať 40 mg adalimumabu každý týždeň.

Podanie injekcie Trudexy pacientom

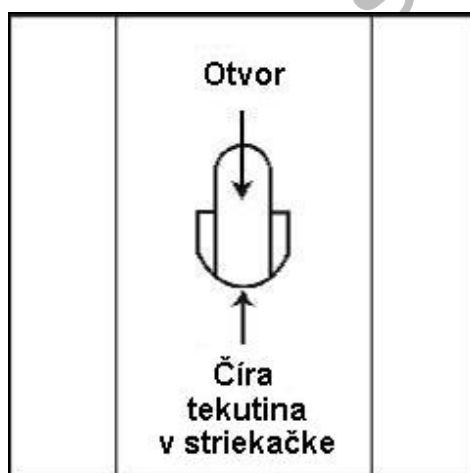
Nasledujúce pokyny vysvetľujú, ako si sám podáte injekciu Trudexy za použitia naplneného pera. Prosím, prečítajte si pokyny pozorne a postupujte podľa nich krok za krokom. Váš lekár/lekárka alebo jeho/jej zdravotná sestra Vás poučia o technike, ako si sami podáte injekciu. Nepokúšajte sa podávať injekciu sám dovtedy, kým si nebudete istý, že ste porozumeli jej príprave a podaniu. Po riadnom zacvičení si injekciu môžete podať sám alebo za pomoci inej osoby, napríklad člena rodiny alebo priateľa.

Čo mám urobiť predtým, ako si podám podkožnú injekciu Trudexy?

1. Dôkladne si umyte ruky.
2. Vyberte z chladničky jednodávkový podnos obsahujúci naplnené pero Trudexy.
3. Naplnené pero netraste ani ho nenechajte padnúť.
4. Pripravte si na čistý povrch nasledujúce pomôcky:
 - Jedno naplnené pero Trudexy
 - Jeden alkoholom napustený tampón

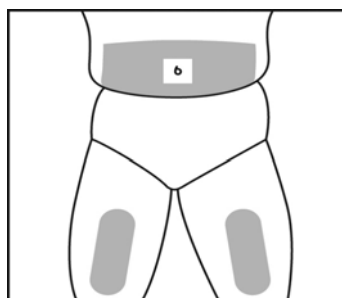


5. Pozrite sa na dátum expirácie, uvedený na naplnenom pere (EXP). Nepoužívajte liek po uplynutí uvedeného mesiaca a roku.
6. Držite naplnené pero sivým viečkom dohora (označené „1“). Skontrolujte vzhľad roztoku Trudexy cez otvory na stranách naplneného pera. Musí byť číry a bezfarebný. Ak je zakalený alebo má zmenenú farbu alebo sú v ňom vločky alebo častice, nesmiete ho použiť. Nepoužite naplnené pero, ak bolo zmrazené alebo ak bolo ponechané na priamom slnečnom svetle.



Kam si mám podať injekciu?

1. Vyberte si miesto na hornej časti stehna alebo na bruchu (okrem oblasti okolo pupka).



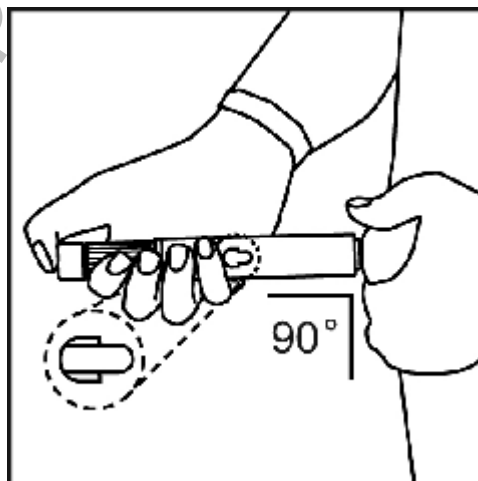
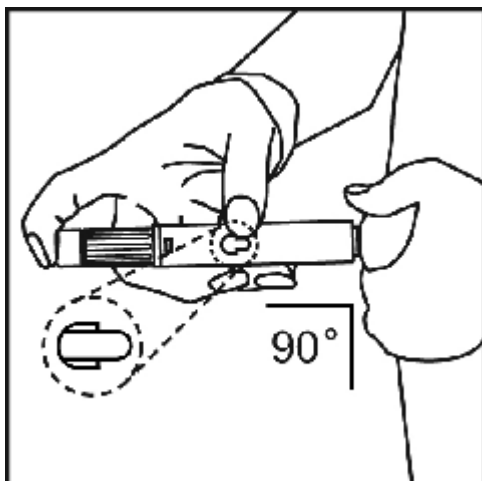
2. Miesto, do ktorého podávate injekciu, vždy meňte, aby ste nemali jednu oblasť bolestivú. Každá nová injekcia sa má podať najmenej 3 cm od miesta poslednej injekcie.
3. Nepodávajte injekciu do oblasti, kde je koža sčervenaná, zmodraná alebo tvrdá. Môžu to byť známky infekcie.

Ako si mám podať Trudexu?

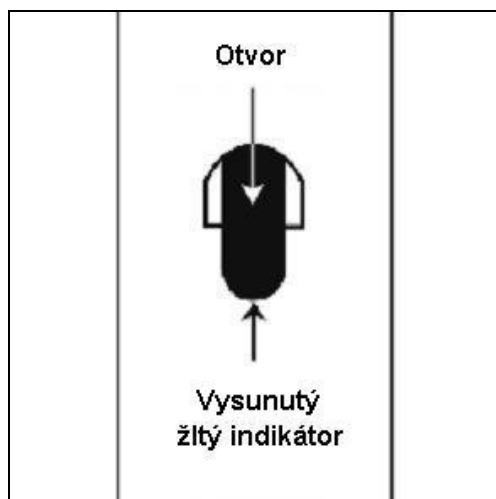
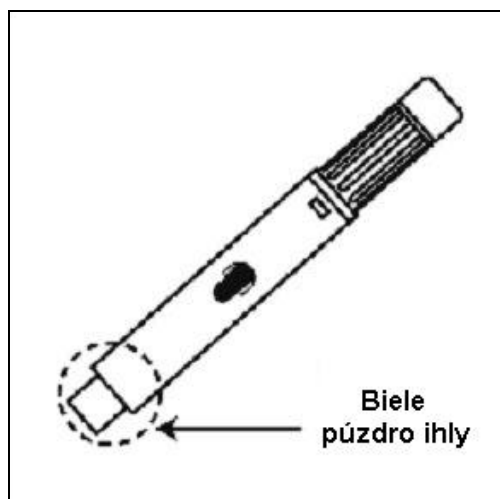
1. Krúživým pohybom utrite kožu priloženým tampónom napusteným alkoholom. Nedotknite sa očistenej oblasti znova pred podaním injekcie.
2. Jednou rukou držte naplnené pero sivým viečkom (1) smerom dole. Druhou rukou potiahnite sivé viečko (1) a odstráňte ho. Overte si, či sa s viečkom odstránil malý sivý kryt ihly na striekačke. Biele puzdro ihly je teraz odkryté. Nedotýkajte sa ihly umiestnenej vo venci. **SIVÉ VIEČKO ZNOVA NENASÚVAJTE**, pretože môžete poškodiť ihlu vo vnútri.
3. Odrhnete bordové ochranné viečko (označené „2“) a odkryte bordové aktivačné tlačidlo na vrchnej časti pera. Naplnené pero je teraz pripravené na použitie. Nestláčajte bordové aktivačné tlačidlo, kým nie je pero v správnej polohe, pretože to môže spôsobiť vytečenie lieku. **BORDOVÉ VIEČKO ZNOVA NENASÚVAJTE**, pretože to môže spôsobiť vyprázdnenie pera.

Podanie injekcie

1. Voľnou rukou jemne uchopte pomerne veľkú plochu očistenej kože a pevne ju pridržiňte (pozri nižšie).
2. Pridržiňte biely koniec naplneného pera v pravom uhle (90 stupňov) pri koži tak, aby ste videli otvor.
3. Držiak venci naplneného pera zľahka pritlačte na miesto vpichu (miestom vpichu nehýbte).
4. Keď ste pripravený podať injekciu, stlačte ukazovákom alebo palcom bordové tlačidlo na vrchnej časti pera (pozri nižšie). Keď sa ihla uvoľní, začujete cvaknutie a keďže sa ihla pohne, pocítite slabé pichnutie.
5. Pokračujte v tlačení a rovnomerným tlakom naďalej držte naplnené pero na mieste asi **10 sekúnd, aby sa podala celá injekcia**. Kým injekciu podávate, naplnené pero neodťahujte.



6. Počas podávania injekcie uvidíte, ako sa žltý indikátor posúva do otvorov. Injekcia je úplne podaná, keď sa žltý indikátor prestane pohybovať.
7. Naplnené pero vytiahnite z miesta injekcie pod rovnakým uhlom. Biele puzdro ihly sa bude pohybovať smerom dole nad ihlu a zaistiť sa v mieste nad špicom ihly. Nedotýkajte sa ihly. Biele puzdro ihly Vás ochráni pred dotykom s ihlou.



8. Na mieste vpichu môžete spozorovať krvácanie. Na 10 sekúnd môžete pritlačiť na miesto vpichu vatový tampón alebo kúsok gázy. Nemasírujte miesto vpichu. Ak chcete, môžete použiť náplasť.

Odstránenie pomôcok

- Nedávajte ani jedno viečko opäť na naplnené pero.
- Použité naplnené pero vložte hneď do špeciálnej nádoby podľa pokynov Vášho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnik.
- Uchovávajte túto nádobu mimo dosahu a dohľadu detí.
- Použité naplnené perá nikdy neodhodte do nádoby na bežný domáci odpad.
- Každé naplnené pero použite iba na podanie jednej injekcie.

Ak použijete viac Trudexy ako máte:

Ak ste si náhodne podali Trudexu častejšie, ako Vám povedal Váš lekár/ka, musíte zavolať lekárovi/ke a povedať mu/jej, že ste použili viac. Vždy si vezmite so sebou vonkajšiu skladačku alebo naplnené pero z lieku, aj keď sú prázdne.

Ak zabudnete použiť Trudexu:

Ak si zabudnete dať injekciu, musíte si podať nasledujúcu dávku Trudexy čo najskôr, ako si na to spomeniete. Nasledujúcu dávku si potom podajte v ten deň, ako je naplánovaná podľa pôvodnej dávkovacej schémy, ako keby ste nevynechali dávku.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

4. MOŽNÉ VEĎAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, Trudexa môže mať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. Väčšina vedľajších účinkov sú mierneho až stredného charakteru. Niektoré však môžu byť aj závažné a môžu vyžadovať liečbu. Vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť až do 5 mesiacov po poslednej liečbe.

Okamžite povedzte Vášmu lekárovi, ak sa u Vás vyskytol niektorý z týchto príznakov:

- Silná vyrážka, žihľavka alebo iné znaky alergickej reakcie
- Opuchnutá tvár, ruky, nohy
- Problémy s dýchaním, prehltaním
- Dýchavičnosť pri námahe alebo v ľahu alebo opuch nôh
- Znaky a príznaky naznačujúce krvné poruchy, také ako pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť

Povedzte lekárovi čo najskôr, ako je možné, ak sa u Vás vyskytol niektorý z nasledujúcich príznakov:

- Znaký infekcie, ako je horúčka, nevoľnosť, rany, problémy so zubami, pálenie pri močení
- Pociť únavy
- Kašeľ
- Pálenie
- Znížená citlivosť
- Dvojité videnie
- Slabosť v rukách alebo nohách

Vyššie opísané príznaky môžu byť prejavmi nižšie uvedených vedľajších účinkov, ktoré sa pozorovali pri Trudexe.

Veľmi časté ($\geq 1/10$ pacientov):

- reakcie v mieste injekcie (vrátane bolesti, opuchu, začervenania alebo svrbenia).

Časté ($\geq 1/100$ a $< 1/10$ pacientov):

- infekcie dolných dýchacích ciest (také ako zápal priedušiek, zápal pľúc);
- infekcie horných dýchacích ciest (vrátane prechladnutia, nádchy, infekcia dutiny);
- infekcia močového ústrojenstva, opar na perách, pásový opar;
- závrat, vrátane vertiga, bolesť hlavy;
- zápal oka;
- kašeľ, bolesť v hrdle;
- nutkanie na vracanie, hnačka, bolesť brucha, vredy v ústach;
- zvýšenie pečeneových enzýmov;
- vyrážka, svrbenie, vypadávanie vlasov;
- únava;
- horúčka

Menej časté ($\geq 1/1000$ a $\leq 1/100$ pacientov):

- ťažké infekcie (také ako sepsa [otrava krvi]), infekcia kĺbu, hubovité infekcie;
- kožná bradavica;
- chudokrvnosť, nízky počet bielych krviniek;
- alergické reakcie;
- zvýšenie hodnôt tukov v krvi, poruchy chuti do jedla;
- úzkosť, depresia, ospalosť a poruchy spánku;
- poruchy nervov (také ako roztrúsená skleróza a zápal očného nervu), poruchy chuti;
- zrakové poruchy;
- nepríjemné pocity v uchu;
- pociť rýchleho tlkotu srdca, vysoký krvný tlak;
- astma, namáhavé dýchanie;
- príznaky v bruchu (také ako vracanie, tráviace ťažkosti, zápcha), krvácanie z konečníka;
- poruchy kože (také ako psoriáza, ekzém alebo infekcie), svrbivá vyrážka, pomalé hojenie rany;
- svalová slabosť;
- poruchy močenia (také ako krv v moči, častejšie močenie);
- zvýšené menštruačné krvácanie;
- chrípke podobné príznaky, bolesť na hrudníku, opuch nôh.

Zriedkavé ($< 1/1000$):

- glaukóm;
- rakovina kože;
- poruchy štítnej žľazy;
- bielkovina v moči.

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré sa pozorovali u pacientov užívajúcich Trudexu:

tuberkulóza a iné oportúnne infekcie (infekcie, ktoré sa objavajú, keď sa zníži odolnosť voči chorobe);
plúcna choroba.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ TRUDEXU

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte naplnené pero Trudexy po dátume expirácie, ktorý je uvedený na etikete/blistri/skladačke po skratke EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Uchovávajte v chladničke pri teplote 2 °C – 8 °C. Naplnené pero uchovávajte vo vonkajšej skladačke. Neuchovávajte v mrazničke.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Trudexa 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere sa dodáva ako sterilný roztok 40 mg adalimumabu rozpustený v 0,8 ml roztoku.

Čo Trudexa obsahuje

Liečivo je adalimumab.

Ďalšie zložky sú manitol, monohydrát kyseliny citrónovej, trinátriumcitrát, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, polysorbát 80, hydroxid sodný a voda na injekciu.

Ako Trudexa v naplnenom pere vyzerá a obsah balenia

Trudexa v naplnenom pere je jednorazové sivo- a bordovo sfarbené pero, ktoré obsahuje sklenenú injekčnú striekačku s Trudexou. Má dve viečka – jedno je sivé a je označené „1“ a druhé je bordové a je označené „2“. Na každej strane pera je otvor, cez ktorý je možné vidieť roztok Trudexy v injekčnej striekačke.

Trudexa naplnené pero sa dodáva v baleniach obsahujúcich 1, 2, 4, a 6 naplnených pier. Každé naplnené pero sa dodáva s 1 alkoholom napusteným tampónom. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu. Trudexa sa tiež dodáva ako injekčná liekovka alebo ako naplnená injekčná striekačka.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Veľká Británia

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

Т.П. Абот Лабораторис С.А.
ул. Оборище № 45
София 1504
Тел.: + 359 2 846 8429

Magyarország

Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.
Teve u. 1/a-c.
H-1139 Budapest
Tel.: +36 1 465 2100

Česká republika

Abbott Laboratories s. r. o.
Hadovka Office Park
Evropská 2590/33d
160 00 Praha 6
Tel: + 420 267 292 111

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
79, Simpson Street,
Marsa HMR 14,
Malta.
Tel: + 356 22983201

Danmark

Abbott Laboratories A/S
Smakkedalen 6
DK-2820 Gentofte
Tlf: + 45 39 77-00-00

Nederland

Abbott BV
Siriusdreef 51
NL-2132 WT Hoofddorp
Tel: + 31 (0) 23 5544400

Deutschland

Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck-Ring 2
Delkenheim
D-65205 Wiesbaden
Tel: + 49 (0) 6122 58-0

Norge

Abbott Norge AS
PO Box 1, N-1330 Fornebu
Martin Linges vei 25,
N-1367 Snarøya
Tlf: + 47 81 55 99 20

Eesti

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Riga
Läti
Tel: + 371 7605580

Österreich

Abbott Ges.m.b.H.
Perfektastrasse 84A
A-1230 Wien
Tel: + 43 1 891-22

Ελλάδα

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ) A.B.E.E.
Λεωφόρος Βουλιαγμένης 512
GR 174 56 Άλιμος, Αθήνα
Τηλ: +30 21 0 9985-222

Polska

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 41
PL - 02-672 Warszawa
Tel.: + 48 22 606-10-50

España

Abbott Laboratories, S.A.
Avenida de Burgos, 91
E-28050 Madrid
Tel: + 34 9 1 337-5200

France

Abbott France
10, rue d'Arcueil
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

Portugal

Abbott Laboratórios, Lda.
Estrada de Alfragide, nº 67
Alfrapark, Edifício D,
P-2610-008 Amadora
Tel: + 351 (0) 21 472 7100

România

Abbott Laboratories S.A.
Bucharest Business Park
Șos. București-Ploiești 1A
Corp B, etaj 3, sector 1
013681 București
Tel: +40 21 529 30 00

Slovenija

Abbott Laboratories d.o.o.
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 (1) 43 22 322

Slovenská republika

Abbott Laboratories Slovakia s.r.o.
Trnavská cesta 70
SK-821 02 Bratislava 2
Tel: + 421 (0) 2 4445 4176

Suomi/Finland

Abbott OY
Pihatörmä 1A/Gårdsbrinken 1B
FIN-02240 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4120

Sverige

Abbott Scandinavia AB
Box 509/Gårdsvägen 8
S-169 29 Solna/S-169 70 Solna
Tel: + 46 (0) 8 5465 67 00

United Kingdom

Abbott Laboratories Ltd
Abbott House
Unit 2, Vanwall Road
Vanwall Business Park
Maidenhead
Berkshire SL6 4XE - UK
Tel: + 44 (0) 1628 773355

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v {MM/RRRR}

Liek s ukončenou platnosťou registrácie