

DODATEKI

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Trudexa 40 mg raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 0,8 ml viala z enim odmerkom vsebuje 40 mg adalimumaba.

Adalimumab je rekombinantno humano monoklonsko protitelo, pridobljeno v celicah jajčnika kitajskega hrčka.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Revmatoidni artritis

Trudexa je v kombinaciji z metotreksatom indicirana za:

- Zdravljenje zmernega do hudega aktivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih bolnikih, kadar odziv na imunomodulirajoča zdravila, vključno z metotreksatom, ni zadosten.
- Zdravljenje hudega, aktivnega in progresivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih, ki prej še niso dobivali metotreksata.

Trudexa je mogoče uporabiti kot monoterapijo v primeru intolerance za metotreksat ali kadar nadaljne zdravljenje z metotreksatom ni primerno.

Dokazano je, da Trudexa upočasni napredovanje rentgenografsko merjene prizadetosti sklepov in izboljša telesno funkcijo, kadar se uporablja v kombinaciji z metotreksatom.

Psoriatični artritis

Trudexa je indicirana za zdravljenje aktivnega in napredujočega psoriatičnega artritisa pri odraslih, če odziv na predhodno zdravljenje z imunomodulirajočimi antirevmatiki ni bil ustrezen.

Ankilozirajoči spondilitis

Trudexa je indicirana za zdravljenje hudega aktivnega ankilozirajočega spondilitisa pri odraslih, ki se na konvencionalno terapijo ne odzovejo ustrezno.

Crohnova bolezen

Trudexa je indicirana za zdravljenje hude, aktivne Crohnove bolezni pri bolnikih, ki se ne odzovejo na popoln in ustrezen cikel zdravljenja s kortikosteroidom in/ali imunosupresivom, ali pa takšnega zdravljenja ne prenesejo oz. imajo zanj medicinske kontraindikacije.

Za induksijsko zdravljenje morate Trudexo uporabiti v kombinaciji s kortikosteroidi. V primeru intolerance za kortikosteroide ali kadar nadaljnje zdravljenje s kortikosteroidi ni primerno, lahko Trudexo uporabite tudi v monoterapiji (glejte poglavje 4.2).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje s Trudexo mora uvesti in nadzorovati zdravnik specialist, izkušen v diagnosticiranju in zdravljenju revmatoidnega artritisa, psoriatičnega artritisa, ankilozirajočega spondilitisa ali Crohnove bolezni. Bolniki, ki se zdravijo s Trudexo, morajo dobiti posebno opozorilno izkaznico.

Bolniki, ki se naučijo pravilnega postopka injiciranja, si Trudexo lahko injicirajo sami, če zdravnik presodi, da je to primerno, in je zagotovljeno ustrezno medicinsko spremljanje.

Med zdravljenjem s Trudexo je treba optimizirati druge sočasne terapije (npr. kortikosteroide in/ali imunomodulacijska zdravila).

Odrasli

Revmatoidni artritis

Priporočeni odmerek Trudexe za odrasle bolnike z revmatoidnim artritisom je 40 mg adalimumaba vsak drugi teden v enkratnem odmerku v subkutani injekciji. Med zdravljenjem s Trudexo je treba še naprej uporabljati metotreksat.

Med zdravljenjem s Trudexo je mogoče nadaljevati z uporabo glukokortikoidov, salicilatov, nesteroidnih protivnetnih zdravil ali analgetikov. Za kombinirano uporabo z drugimi imunomodulirajočimi zdravili razen metotreksata glejte poglavji 4.4 in 5.1.

Med monoterapijo lahko nekaterim bolnikom, ki se jim odziv zmanjša, koristi zvečanje odmerka adalimumaba na 40 mg vsak teden.

Psoriatični arthrititis in ankilozirajoči spondilitis

Priporočen odmerek Trudexe pri bolnikih s psoriatičnim artritisom ali ankilozirajočim spondilitisom je 40 mg adalimumaba, apliciran v enkratni subkutani injekciji vsak drugi teden.

Dosegljivi podatki za vse navedene indikacije kažejo, da se klinični odziv ponavadi pojavi v 12 tednih zdravljenja. Pri bolnikih, ki se v tem obdobju ne odzovejo, je treba dobro razmisliti, ali naj nadaljujejo zdravljenje.

Crohnova bolezen

Priporočena shema odmerjanja Trudexe med indukcijo je pri odraslih bolnikih s hudo Crohnovo boleznijo 80 mg 0. teden in nato 40 mg 2. teden. Če je potreben hitrejši odziv na zdravljenje, lahko uporabite shemo 160 mg 0. teden (odmerek lahko aplicirate s štirimi injiciranjmi na en dan ali z dvema injiciranjema na dan dva dni zapored) in 80 mg 2. teden. Ob tem se morate zavedati, da je tveganje za neželene učinke med indukcijo večje.

Po induksijskem zdravljenju je priporočeni odmerek 40 mg v subkutani injekciji vsak drugi teden. Če bolnik neha uporabljati Trudexo, pa se znaki in simptomi bolezni ponovijo, je mogoče Trudexo znova uvesti. Izkušnje s ponovno uporabo po več kot 8 tednih od prejšnjega odmerka je malo.

Med vzdrževalnim zdravljenjem, je mogoče kortikosteroide postopoma zmanjšati v skladu s smernicami za klinično prakso.

Nekaterim bolnikom, ki se jim odziv zmanjša, lahko koristi povečanje odmerka Trudexe na 40 mg vsak teden.

Nekaterim bolnikom, ki se ne odzovejo do 4. tedna, lahko koristi nadaljnje vzdrževalno zdravljenje do 12. tedna. Pri bolnikih, ki se v tem obdobju ne odzovejo, je treba nadaljevanje zdravljenja dobro pretehtati.

Starejši bolniki

Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Otroci in mladostniki

Izkušenj pri otrocih ni.

Okvarjeno delovanje ledvic in/ali jeter

Trudexa pri teh populacijah bolnikov še ni bila preskušena, zato priporočil za odmerjanje ni mogoče dati.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

Aktivna tuberkuloza ali druge hude okužbe, npr. sepsa, in oportunistične okužbe (glejte poglavje 4.4).

Zmerno do hudo srčno popuščanje (razred III/IV po NYHA) (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Okužbe

Bolnike je treba pred, med in po zdravljenju s Trudexo natančno kontrolirati glede okužb, vključno s tuberkulozo. Ker lahko eliminacija adalimumaba traja do pet mesecev, je treba bolnike ves ta čas nadzirati.

Zdravljenja s Trudexo se ne sme začeti pri bolnikih z aktivnimi okužbami, vključno s kroničnimi ali lokaliziranimi, dokler te niso obvladane.

Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem s Trudexo pojavi nova okužba, je treba natančno nadzirati. Če se pri bolniku pojavi nova resna okužba, je treba uporabo Trudexe prekiniti, dokler okužba ni obvladana. Pri odločanju za uporabo Trudexe je potrebna previdnost pri bolnikih z anamnezo ponavljajoče se okužbe ali z osnovnimi boleznimi, ki lahko zvečajo nagnjenost k okužbam, vključno s sočasno uporabljenimi imunosupresivnimi zdravili.

Med uporabo Trudexe so bile opisane resne okužbe, sepsa, tuberkuloza in druge oportunistične okužbe, tudi s smrtnimi primeri.

Resne okužbe:

V kliničnih preskušanjih so pri bolnikih, ki so prejeli Trudexo, ugotovili večje tveganje za resne okužbe; pomarketiška poročila to potrjujejo. Posebno pomembne okužbe so npr. pljučnica, pielonefritis, septični artritis in septikemija.

Tuberkuloza:

Pri bolnikih, zdravljenih s Trudexo, so bili opisani primeri tuberkuloze. Opozoriti je treba, da je bila v večini teh primerov tuberkuloza zunajpljučna, tj. diseminirana.

Pred začetkom zdravljenja s Trudexo je vse bolnike treba pregledati glede aktivne ali neaktivne (latentne) tuberkulozne okužbe. Pregled mora obsegati podrobno zdravstveno anamnezo z osebno anamnezo tuberkuloze ali morebitnih predhodnih stikov z bolniki z aktivno tuberkulozo ter predhodnega in/ali trenutnega imunosupresivnega zdravljenja. Pri vseh bolnikih je treba narediti ustrezne presejalne preiskave, tj. tuberkulinski kožni test in rentgensko slikanje prsnih organov (veljajo lahko lokalna priporočila). Izvedbo teh preiskav je priporočljivo vpisati v bolnikovo opozorilno izkaznico. Zdravniki se morajo zavedati tveganja za lažno negativne izvide tuberkulinskega kožnega testa, zlasti pri hudo bolnih ali imunsko oslabeledih bolnikih. Če se odkrije aktivna tuberkuloza, se zdravljenja s Trudexo ne sme začeti (glejte poglavje 4.3).

Če se odkrije latentna tuberkuloza, je treba pred začetkom zdravljenja s Trudexo uvesti ustrezno protituberkulozno profilakso v skladu z lokalnimi priporočili. V takšnih primerih je treba zelo natančno pretehtati korist in tveganje zdravljenja s Trudexo.

Bolnikom je treba naročiti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če med zdravljenjem s Trudexo ali po njem doživijo znake ali simptome (npr. trdovraten kašelj, hujšanje/izgubljanje teže, nekoliko zvišano telesno temperaturo), ki nakazujejo tuberkulozno okužbo.

Druge oportunistične okužbe:

Opisani so primeri resnih in hudih oportunističnih okužb, povezanih s terapijo s Trudexo, npr. pnevmocistična pljučnica, diseminirana histoplazmoza, listerioza in aspergiloza.

Če se pri bolniku, ki dobiva Trudexo, pojavijo dolgotrajni oz. atipični simptomi ali znaki okužbe ali pa splošno poslabšanje, je treba pomisliti na prevalentne oportunistične bolezni.

Reaktivacija hepatitisa B

Pri bolnikih, ki so bili kronični nosilci virusa hepatitisa B in so dobivali antagonist TNF (vključno s Trudexo), so opazili reaktivacijo hepatitisa B. Nekaj primerov se je končalo s smrtjo. Bolnike, ki jih ogroža okužba s HBV, je treba pred začetkom zdravljenja s Trudexo oceniti glede znakov okužbe s HBV v preteklosti. Nosilce HBV, ki potrebujejo zdravljenje s Trudexo, je treba ves čas zdravljenja in več mesecev po koncu zdravljenja natančno spremljati glede znakov in simptomov aktivne okužbe s HBV. O zdravljenju nosilcev HBV s protivirusno terapijo v kombinaciji z antagonistom TNF za preprečitev reaktivacije HBV ni zadostnih podatkov. Pri bolnikih, ki se jim pojavi reaktivacija HBV, je treba uporabo Trudexe prekiniti in uvesti učinkovito protivirusno terapijo z ustreznim podpornim zdravljenjem.

Nevrološki zapleti

Antagonisti tumorje nekrotizirajočega faktorja (TNF), s Trudexo vred, so bili v redkih primerih povezani s pojavom ali poslabšanjem kliničnih simptomov in/ali rentgenoloških znakov demielinizirajoče bolezni. Pri odločanju za uporabo Trudexe pri bolnikih z že prej obstoječimi ali nedavno nastalimi demielinizirajočimi boleznimi osrednjega živčevja je potrebna previdnost.

Alergijske reakcije

V kliničnih raziskavah med subkutano uporabo Trudexe ni bilo opisanih resnih alergijskih neželenih reakcij. S Trudexo povezane alergijske reakcije, ki niso bile resne, so se v kliničnih raziskavah pojavljale občasno. V pomarketiškem obdobju so po uporabi Trudexe v zelo redkih primerih poročali o resnih alergijskih reakcijah, vključno z anafilaksijo. Če se pojavi anafilaktična reakcija ali kakšna druga resna alergijska reakcija, je treba uporabo Trudexe nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Pokrovček igle na brizgi vsebuje naravno gumo (lateks). To lahko povzroči hude alergijske reakcije pri bolnikih, občutljivih za lateks.

Imunosupresija

V raziskavi 64 bolnikov z revmatoidnim artritismom, zdravljenih s Trudexo, niso odkrili znakov zavrtja odložene preobčutljivosti, znižanja koncentracije imunoglobulinov ali spremembe števila efektorskih celic T in B, naravnih celic ubijalk, monocitov/makrofagov ali nevtrofilcev.

Malignomi in limfoproliferativne bolezni

V kontroliranih delih kliničnih preizkušanj z zaviralci TNF je bilo opaženih več primerov malignomov, vključno z limfomi, tako pri bolnikih, ki so prejeli zaviralec TNF, kot pri kontrolnih bolnikih. Vendar je bilo pojavljanje redko. Poleg tega je pri bolnikih z revmatoidnim artritismom z dolgotrajno, zelo aktivno vnetno boleznijo zvečano osnovno tveganje za limfome, kar komplicira oceno tveganja. S sedanjim znanjem možnega tveganja za razvoj limfomov ali drugih malignomov pri bolnikih, zdravljenih z zaviralcem TNF, ni mogoče izključiti.

Študij, ki bi vključeval bolnike z anamnezo malignoma ali v katerih bi nadaljevali zdravljenje pri bolnikih, ki so razvili malignom med prejetjem Trudexe, ni bilo. Torej je potrebna dodatna previdnost, kadar razmišljamo o zdravljenju s Trudexo pri teh bolnikih (glejte poglavje 4.8).

V eksploracijskem kliničnem preskušanju infliksimaba, drugega zdravila proti TNF, pri bolnikih z zmerno do hudo kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), so med prejemniki infliksimaba zabeležili več malignomov, večinoma pljuč ali glave in vratu, kot med primerjalnimi bolniki. Vsi bolniki so imeli anamnezo hudega kajenja. Zato je treba pri bolnikih s KOPB in bolnikih, ki jih zaradi hudega kajenja bolj ogroža malignom, vsak antagonist TNF uporabljati previdno.

Hematološke reakcije

Pri uporabi zaviralcev TNF je bila v redkih primerih opisana pancitopenija, vključno z aplastično anemijo. Med uporabo Trudexe so redko poročali o neželenih učinkih na hematološki sistem, vključno z medicinsko pomembno citopenijo (npr. trombocitopenijo, levkopenijo). Vsem bolnikom je treba naročiti, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če se jim med uporabo Trudexe pojavijo znaki ali simptomi krvnih diskrazij (npr. trajno zvišana telesna temperatura, podplutbe, krvavitve, bledica). Pri bolnikih s potrjenimi pomembnimi hematološkimi nepravilnostmi je treba razmisliti o prekinitvi terapije s Trudexo.

Cepjenja

V študiji 226 odraslih preiskovancev z revmatoidnim artritismom, ki so dobivali adalimumab ali placebo, so ugotovili podobne odzive protiteles na standardno 23-valentno pnevmokokno cepivo in trivalentno virusno cepivo proti influenci. Podatkov o sekundarnem prenosu okužbe z živimi cepivi pri bolnikih, zdravljenih s Trudexo, ni. Bolniki, ki prejemajo Trudexo, lahko sočasno dobijo cepiva, razen živih cepiv.

Kongestivno srčno popuščanje

V klinični raziskavi z drugim antagonistom TNF so opazili poslabšanje kongestivnega srčnega popuščanja in večjo umrljivost zaradi kongestivnega srčnega popuščanja. O primerih poslabšanja kongestivnega srčnega popuščanja so poročali tudi pri bolnikih, ki so prejeli Trudexo. Pri bolnikih z blagim srčnim popuščanjem (razred I/II po NYHA) je treba Trudexo uporabljati previdno. Pri bolnikih z zmernim do hudim srčnim popuščanjem je Trudexa kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih, ki se jim na novo pojavijo simptomi kongestivnega srčnega popuščanja ali se jim takšni simptomi poslabšajo, je treba zdravljenje s Trudexo prekiniti.

Avtoimunska dogajanja

Zdravljenje s Trudexo lahko povzroči nastanek avtoimunskih protiteles. Vpliv dolgoročnega zdravljenja s Trudexo na nastanek avtoimunskih bolezni ni znan. Če se bolniku po zdravljenju s Trudexo pojavijo simptomi, ki nakazujejo lupusu podobni sindrom, in ima pozitivna protitelesa proti dvojnoverižni DNA, zdravljenja s Trudexo ne sme nadaljevati (glejte poglavje 4.8).

Sočasna uporaba antagonistov TNF in anakinre

V kliničnih študijah s sočasno uporabo anakinre in etanercepta, drugega antagonista TNF, so opazili hude okužbe brez dodatnih kliničnih prednosti v primerjavi z etanerceptom samim. Glede na naravo neželenih dogodkov, opaženih pri kombiniranem zdravljenju z etanerceptom in anakinro, lahko podobne toksičnosti nastanejo tudi pri uporabi anakinre in drugih antagonistov TNF. Zato kombinacija adalimumaba in anakinre ni priporočena.

Operacije

Izkušnje z varnostjo operacij pri bolnikih, zdravljenih s Trudexo, so omejene. Če je predviden kirurški poseg, je treba upoštevati dolgi razpolovni čas adalimumaba. Bolnika, ki med zdravljenjem s Trudexo potrebuje operacijo, je treba natančno nadzirati glede okužb in ustrezno ukrepati. Izkušnje z varnostjo pri bolnikih, ki so jim med zdravljenjem s Trudexo opravili artroplastiko, so omejene.

Zapora tankega črevesa

Če se bolnik ne odzove na zdravljenje Crohnove bolezni, lahko to pomeni, da ima stalno fibrotično strikturo, zaradi katere utegne biti potrebno kirurško zdravljenje. Razpoložljivi podatki kažejo, da Trudexa ne poslabša in ne povzroči striktur.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Trudexo so raziskali tako pri bolnikih z revmatoidnim artritisom in psoriatičnim artritisom, ki so Trudexo jemali v monoterapiji, kot pri tistih, ki so jo jemali hkrati z metotreksatom. Če je bila Trudexa uporabljena skupaj z metotreksatom, je bilo nastajanje protiteles v primerjavi z monoterapijo manjše. Uporaba Trudexe brez metotreksata je zvečala nastajanje protiteles, zvečala očistek in zmanjšala učinkovitost adalimumaba (glejte poglavje 5.1).

4.6 Nosečnost in dojenje

Za Trudexo ni na voljo kliničnih podatkov od nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravlilu.

V raziskavi razvojne toksičnosti pri opicah ni bilo znakov maternalne toksičnosti, embriotoksičnosti ali teratogenosti. Predkliničnih podatkov o poporodni toksičnosti adalimumaba in njegovih učinkih na plodnost ni (glejte poglavje 5.3).

Ker adalimumab zavira TNF α , bi njegova uporaba med nosečnostjo lahko okrnila normalne imunske odzive novorojenčka. Uporaba adalimumaba med nosečnostjo ni priporočljiva. Ženske v rodni dobi morajo za preprečitev nosečnosti uporabljati ustrezno kontracepcijsko zaščito in z njo nadaljevati vsaj še pet mesecev po zadnjem zdravljenju s Trudexo.

Uporaba med obdobjem dojenja

Ni znano, ali se adalimumab izloča v materinem mleku in ali se po zaužitju sistemsko absorbira.

Ker se človeški imunoglobulini izločajo v mleku, ženske ne smejo dojiti vsaj pet mesecev po zadnjem zdravljenju s Trudexo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

Klinična preskušanja

Trudexo so raziskali pri 5293 bolnikih v kontroliranih in odprtih preskušanjih, ki so trajala do 60 mesecev. Ta preskušanja so vključila bolnike z revmatoidnim artritisom (tako tiste, ki so imeli bolezen kratek čas, kot tiste, ki so jo imeli že dolgo), psoriatičnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom in Crohnovo boleznijo. Podatki v tabeli 1 temeljijo na kontroliranih študijah (I-IX, CLASSIC I, GAIN in CHARM) (opisanih v poglavju 5.1), ki zajemajo 3271 bolnikov, ki so med kontroliranim obdobjem dobivali Trudexo, in 1809 bolnikov, ki so med tem obdobjem dobivali placebo ali primerjalno učinkovino.

Delež bolnikov, ki so zaradi neželenih učinkov prekinili zdravljenje med dvojno slepim, kontroliranim delom raziskav I-IX, CLASSIC I, GAIN in CHARM, je bil 5,7% v skupini, ki je prejela Trudexo, in 5,3% v kontrolni skupini.

Klinični in laboratorijski neželeni učinki, ki so vsaj potencialno vzročno povezani z adalimumabom v študijah I-IX, CLASSIC I, GAIN in CHARM, so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) in redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) v tabeli 1 spodaj. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Tabela 1
Neželeni učinki v kliničnih študijah

Organski sistem	Pogostnost	Neželena reakcija
Infekcijske in parazitske bolezni	pogosti	okužbe spodnjih dihal (vključno s pljučnico in bronhitisom), virusne okužbe (vključno z gripo in okužbami s herpesom), kandidoza, bakterijske okužbe (vključno z okužbami sečil), okužbe zgornjih dihal
	občasni	sepsa, oportunistične okužbe (vključno s tuberkulozo in histoplazmozo), absces, okužba sklepa, okužba rane, okužba kože (vključno s celulitisom in impetigom), površinske glivične okužbe (vključno s kožo, nohti in stopali)
	redki	nekrotizirajoči faciitis, virusni meningitis, divertikulitis
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	občasni	papilom na koži
	redki	limfom, tumorji parenhimskih organov (vključno z dojkami, jajcniki in testisi), ploščatocelični karcinom
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pogosti	limfopenija
	občasni	nevtropenija (vključno z agranulocitozo), levkopenija, trombocitopenija, anemija, limfadenopatija, levkocitoza

	redki	pancitopenija, idiopatska trombocitopenična purpura
Bolezni imunskega sistema	občasni	sistemski eritematozni lupus, angioedem, preobčutljivost na zdravila, sezonska alergija
	redki	serumska bolezen
Bolezni endokrinega sistema	redki	bolezni ščitnice (vključno z golšavostjo)
Presnovne in prehranske motnje	občasni	hipokalemija, zvišanje lipidov, motnje apetita (vključno z anoreksijo), hiperurikemija
	redki	hiperkalcemija
Psihiatrične motnje	občasni	motnje počutja, anksioznost (vključno z živčnostjo in agitiranostjo)
Bolezni živčevja	pogosti	omotica (vključno z vrtoglavico), glavobol, motnje nevrološkega občutenja (vključno s parestezijami)
	občasni	sinkopa, migrena, tremor, motnje spanja
	redki	multipla skleroza
Očesne bolezni	pogosti	okužba, draženje ali vnetje očesa
	občasni	bolezni vida, motnje vidnega zaznavanja
	redki	panoftalmitis, iritis, glavkom
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	občasni	tinitus, neprijetno občutenje v ušesu (vključno z bolečino in otekanjem)
	redki	izguba sluha
Srčne bolezni	občasni	aritmije, tahikardija, palpitacije
	redki	zastoj srca, insuficienca koronarnih arterij, angina pectoris, perikardialna efuzija
Žilne bolezni	občasni	hipertenzija, zardevanje, hematoma
	redki	zapora žilja, aortna stenoza, tromboflebitis, aortna anevrizma
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	kašelj, bolečine v nazofarinksu
	občasni	astma, dispneja, disfonija, zamašenost nosu
	redki	pljučni edem, edem žrela, plevralna efuzija, plevritis
Bolezni prebavil	pogosti	diareja, bolečine v trebuhu, stomatitis in razjede v ustih, navzeja

	občasni	rektalna krvavitev, gastritis, bruhanje, dispepsija, napenjanje v trebuhu, zaprtje
	redki	intestinalna stenoza, kolitis, entereitis, ezofagitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	zvišani jetrni encimi
	redki	nekroza jeter, hepatitis
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj, dermatitis in ekcem, srbenje, izpadanje las
	občasni	urtikarija, psoriaza, ekhimoze in več podplutb, purpura
	redki	multiformni eritem, panikulitis
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	mišičnoskeletne bolečine
	redki	rabdomioliza
Bolezni sečil	občasni	hematurija, okvara ledvične funkcije, simptomi sečnega mehurja in sečnice
	redki	proteinurija, ledvične bolečine
Motnje reprodukcije in dojk	občasni	motnje mesečnega cikla in maternične krvavitve
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	Reakcija na mestu injiciranja (vključno z bolečino, oteklostjo, pordelostjo ali srbenjem)
	pogosti	pireksija, utrujenost (vključno z astenijo in splošnim slabim počutjem)
	občasni	Bolečina v prsih, edemi, gripi podobna bolezen
Preiskave	občasni	zvišanje kreatin fosfokinaze v krvi, podaljšan aktivirani parcialni tromboplastinski čas, prisotna avtoprotitelesa
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	občasni	naključne poškodbe, slabše celjenje

Spremembe na mestu injiciranja

V dvanajstih kontroliranih preskušanjih je reakcije na mestu injiciranja (eritem in/ali srbenje, krvavitve, bolečine ali oteklost) imelo 16% bolnikov, ki so dobivali Trudexo, in 10% bolnikov, ki so dobivali placebo ali kontrolno učinkovino. Zaradi reakcij na injekcijskem mestu uporabe zdravila praviloma ni bilo treba prekiniti.

Okužbe

V dvanajstih kontroliranih preskušanjih je bil delež okužb 1,49 na bolnik-leto med bolniki, ki so dobivali Trudexo, in 1,42 na bolnik-leto med bolniki, ki so dobivali placebo oziroma kontrolno učinkovino. Pri okužbah je šlo predvsem za okužbe zgornjih dihal, bronhitis in okužbe sečil. Večina bolnikov je po ozdravitvi okužbe nadaljevala zdravljenje s Trudexo.

Incidenca resnih okužb je bila 0,03 na bolnik-leto med bolniki, ki so dobivali Trudexo, in 0,03 na bolnik-leto med bolniki, ki so dobivali placebo oziroma kontrolno učinkovino.

V kontroliranih in odprtih študijah s Trudexo so poročali o resnih okužbah (vključno s smrtno nevarnimi okužbami, ki so se pojavile redko), med katerimi so bile tuberkuloza (tudi miliarna in zunajpljučna) in invazivne oportunistične okužbe (npr. diseminirana histoplazmoza, pljučnica zaradi *Pnevmocystis Carinii*, aspergiloza in listerioza). Večina primerov tuberkuloze se je pojavila v prvih osmih mesecih po začetku zdravljenja in mogoče je, da gre za ponoven izbruh latentne bolezni.

Malignomi in limfoproliferativne bolezni

V kontroliranih delih desetih preskušanj Trudexe (I–IX in CHARM), ki so trajala vsaj 12 tednov, pri bolnikih z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, psoriatičnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom in Crohnovo boleznijo so malignome (razen limfoma in nemelanomskega kožnega raka) opazili z deležem (95% interval zaupanja) 5,7 (3,3, 10,1) na 1000 bolnik-let med 2887 bolniki, ki so dobivali Trudexo, in 4,1 (1,5, 10,9) na 1000 bolnik-let med 1570 kontrolnimi bolniki (pri prvih je zdravljenje mediano trajalo 5,7 meseca in pri drugih 5,5 meseca). Delež (95% interval zaupanja) nemelanomskih kožnih rakov je bil 7,6 (4,7, 12,4) na 1000 bolnik-let med bolniki, ki so dobivali Trudexo, in 2,0 (0,5, 8,2) na 1000 bolnik-let med kontrolnimi bolniki. Med temi kožnimi raki je bil delež (95% interval zaupanja) skvamocelularnega karcinoma 2,4 (1,0, 5,7) na 1000 bolnik-let med bolniki, ki so dobivali Trudexo, in 0 na 1000 bolnik-let v kontrolni skupini bolnikov. Delež (95% interval zaupanja) limfomov je bil 1,0 (0,2, 3,8) na 1000 bolnik-let med bolniki, ki so dobivali Trudexo, in 1,0 (0,1, 7,3) na 1000 bolnik-let v kontrolni skupini bolnikov.

Če vzamemo skupaj kontrolirane dele desetih preskušanj (I–IX in CHARM) in potekajoče nadaljevalne študije z medianim trajanjem približno 2 leti s 4843 bolniki in prek 13000 bolnik-let zdravljenja, je ugotovljeni delež malignomov (razen limfoma in nemelanomskih kožnih rakov) približno 13,6 na 1000 bolnik-let. Ugotovljeni delež nemelanomskih kožnih rakov je približno 9,0 na 1000 bolnik-let, ugotovljeni delež limfomov pa približno 1,2 na 1000 bolnik-let.

V obdobju pomarketiške uporabe od januarja 2003, pretežno pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, je bil zabeležen delež malignomov (razen limfomov in nemelanomskih kožnih rakov) približno 1,7 na 1000 bolnik-let. Ugotovljeni delež nemelanomskih rakov je približno 0,2 na 1000 bolnik-let in limfomov približno 0,4 na 1000 bolnik-let (glejte poglavje 4.4).

Avtoprotitelesa

V študijah revmatoidnega artritisa I–V so pri bolnikih ob več različnih časih testirali protitelesa v serumu. V teh preskušanjih so pozitivne titre protijedrnih protiteles po 24 tednih ugotovili pri 11,9% prejemnikov Trudexe in 8,1% prejemnikov placeba in kontrolne učinkovine, ki so imeli izhodiščno negativne titre teh protiteles. V vseh študijah revmatoidnega artritisa in psoriatičnega artritisa so se klinični znaki, ki so nakazovali novonastali lupusni sindrom, pojavili pri 2 od 3441 bolnikov, zdravljenih s Trudexo. Stanje bolnikov se je po prekinitvi zdravljenja izboljšalo. Pri nobenem bolniku se niso pojavili lupusni nefritis ali simptomi s strani osrednjega živčevja.

Zvišanje jetrnih encimov

Klinična preskušanja pri revmatoidnem artritisu: V kontroliranih kliničnih preskušanjih pri revmatoidnem artritisu (študije I–IV) so bila zvišanja ALT pri bolnikih, ki so dobivali adalimumab, podobna kot pri tistih, ki so dobivali placebo. Pri bolnikih z zgodnjim revmatoidnim artritisom (trajanje bolezni manj kot 3 leta) (študija V) so bila zvišanja ALT pogostejša v kraku, v katerem so uporabljali kombinacijo (Trudexa/metotreksat), kot v kraku, v katerem so uporabljali monoterapijo z metotreksatom, ali v kraku, v katerem so uporabljali monoterapijo s Trudexo.

Klinična preskušanja pri psoriatičnem artritisu: Zvišanja ALT so bila pri bolnikih s psoriatičnim artritisom (študiji VI–VII) pogostejša kot pri bolnikih v kliničnih študijah pri revmatoidnem artritisu.

V vseh študijah (I–VII) so bili bolniki, ki so imeli zvišano ALT, asimptomatski; zvišanje je bilo večinoma prehodno in je med nadaljevanjem zdravljenja minilo.

Klinična preskušanja pri Crohnovi bolezni: V kontroliranih kliničnih preskušanjih je bilo zvišanje ALT podobno pri bolnikih, ki so dobivali adalimumab, in pri tistih, ki so dobivali placebo.

Dodatne neželene reakcije iz obdobja postmarketinškega spremljanja ali kliničnih preizkušanj IV. faze

O dodatnih neželenih reakcijah (ki jih prikazuje tabela 2) so poročali v postmarketinških nadzornih ali kliničnih preskušanjih IV. faze:

Tabela 2
Neželeni učinki med postmarketinškim nadzorom in kliničnimi študijami IV. faze

Organski sistem	Neželena reakcija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	reaktiviranje hepatitisa B
Bolezni živčevja	demielinizirajoče bolezni (npr. optični nevritis)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	intersticijska bolezen pljuč, vključno s pljučno fibrozo
Bolezni kože in podkožja	kožni vaskulitis
Bolezni imunskega sistema	anafilaksija

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih raziskavah niso opazili toksičnih učinkov, ki bi omejevali odmere. Največji ocenjeni odmerek je obsegal večkratno intravensko aplikacijo 10 mg/kg.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za selektivno zaviranje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L04AA17

Mehanizem delovanja

Adalimumab se specifično veže na TNF in nevtralizira njegovo biološko delovanje, ker zavre njegovo interakcijo z receptorji p55 in p75 za TNF na površini celic.

Adalimumab modulira tudi biološke odzive, ki jih sproži ali uravnava TNF, vključno s spremembami koncentracije adhezijskih molekul, odgovornih za migracijo levkocitov (ELAM-1, VCAM-1 in ICAM-1 z IK_{50} $1-2 \times 10^{-10}$ M).

Farmakodinamični učinki

Po zdravljenju s Trudexo so pri bolnikih z revmatoidnim artritisom opazali hitro znižanje reaktantov akutne faze vnetja (C-reaktivnega proteina (CRP) in hitrosti sedimentacije eritrocitov (SR)) in

serumskih citokinov (IL-6) v primerjavi z izhodiščem. Po uporabi Trudexe se je zmanjšala tudi serumska raven matriksnih metaloproteinaz (MMP-1 in MMP-3), ki povzročajo remodeliranje tkiva, odgovorno za uničenje hrustanca. S Trudexo zdravljnim bolnikom so se ponavadi izboljšali hematološki znaki kroničnega vnetja.

Pri pacientih s Crohnovo boleznijo so opazili tudi naglo znižanje koncentracij CRP.

Klinične raziskave

Revmatoidni artritis

V vseh kliničnih preskušanjih pri revmatoidnem artritisu so Trudexo ocenili pri več kot 3000 bolnikih. Nekateri bolnike so zdravili do 60 mesecev. Učinkovitost in varnost Trudexe za zdravljenje revmatoidnega artritisa so ocenili v petih randomiziranih, dvojno slepih in dobro kontroliranih študijah.

Raziskava I je ocenila 271 bolnikov z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let, pri katerih zdravljenje z vsaj enim imunomodulirajočim antirevmatičnim zdravilom ni bilo uspešno, pri katerih metotreksat v odmerkih od 12,5 do 25 mg (10 mg, če so bili intolerantni za metotreksat) vsak teden ni bil dovolj učinkovit in pri katerih je odmerek metotreksata od 10 do 25 mg ostal stalen vsak teden. Bolniki so 24 tednov vsak drugi teden dobivali odmerke 20, 40 ali 80 mg Trudexe ali placebo.

Raziskava II je ocenila 544 bolnikov z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let, pri katerih zdravljenje z vsaj enim imunomodulirajočim antirevmatičnim zdravilom ni bilo uspešno. Bolniki so 26 tednov dobivali odmerka 20 ali 40 mg Trudexe v subkutani injekciji vsak drugi teden s placebom vsak vmesni teden ali vsak teden; placebo so dobivali vsak teden enako dolgo. Uporaba drugih imunomodulirajočih zdravil ni bila dovoljena.

Raziskava III je ocenila 619 bolnikov z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let, pri katerih metotreksat v odmerkih od 12,5 do 25 mg (10 mg, če so bili intolerantni za metotreksat) vsak teden ni bil dovolj učinkovit in pri katerih je odmerek metotreksata ostal stalen od 12,5 do 25 mg vsak teden. V tej raziskavi so bile tri skupine. Prva je 52 tednov vsak teden dobivala injekcije placeba, druga je 52 tednov vsak teden dobivala 20 mg Trudexe, tretja pa je vsak drugi teden dobivala 40 mg Trudexe in injekcije placeba vsak vmesni teden. Potem so bolnike vključili v odprto nadaljevalno fazo, med katero so dobivali 40 mg Trudexe vsak drugi teden v obdobju do 60 mesecev.

Raziskava IV je v prvi vrsti ocenila varnost pri 636 bolnikih z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let. Bolniki so bili lahko bodisi naivni za imunomodulirajoča antirevmatična zdravila bodisi so ohranili svojo prejšnjo revmatološko terapijo pod pogojem, da je bila ta terapija stabilna vsaj 28 dni. Terapije so vključevale metotreksat, leflunomid, hidroksiklorokin, sulfasalazin in/ali soli zlata. Bolnike so randomizirali na 40 mg Trudexe ali placebo vsak drugi teden za 24 tednov.

Študija V je ocenila 799 odraslih bolnikov, ki še niso dobivali metotreksata in so imeli zmerno do zelo aktiven zgoden revmatoidni artritis (povprečno trajanje bolezni manj kot 9 mesecev). Ta študija je ocenila učinkovitost treh shem (kombinirana terapija s Trudexo 40 mg vsak drugi teden/metotreksatom, monoterapija s Trudexo 40 mg vsak drugi teden in monoterapija z metotreksatom) za zmanjšanje znakov in simptomov ter hitrosti napredovanja sklepne okvare pri revmatoidnem artritisu v obdobju 104 tednov.

Primarna končna točka v raziskavah I, II in III ter sekundarna končna točka v raziskavi IV je bil odstotek bolnikov, ki so po 24 oz. 26 tednih dosegli odziv 20 po ACR. Primarna končna točka študije V je bil odstotek bolnikov, ki so do 52. tedna dosegli odziv ACR 50. V študijah III in IV je bila dodatna primarna končna točka po 52 tednih upočasnitev napredovanja bolezni (ugotovljena z izvidi rentgenskega slikanja). Študija III je imela kot primarno končno točko tudi spremembe v kakovosti življenja.

Odziv po ACR

Odstotek bolnikov, zdravljenih s Trudexo, ki so dosegli odziv 20, 50 in 70 po ACR, se je v raziskavah I, II in III skladal. Rezultati odmerka 40 mg vsak drugi teden so strnjeni v tabeli 3.

Tabela 3: Odziv po ACR v raziskavah, kontroliranih s placebom (odstotek bolnikov)

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

^a Raziskava I po 24 tednih, raziskava II po 26 tednih in raziskava III po 24 in 52 tednih

^b 40 mg Trudexe vsak drugi teden

^c MTX = metotreksat

^{**}p < 0,01, Trudexa v prim. s placebom;

V raziskavah I–IV so se v primerjavi s placebom po 24 oz. 26 tednih izboljšali vsi posamezni elementi meril odziva po ACR (število bolečih in oteklih sklepov, zdravnikova in bolnikova ocena aktivnosti bolezni in bolečin, vrednost indeksa invalidnosti (HAQ) in vrednost CRP (mg/dl)). V raziskavi III so se ta izboljšanja ohranila 52 tednov. Poleg tega se je delež odziva po ACR ohranil pri večini bolnikov, ki so jih med odprto nadaljevalno fazo spremljali do 104. tedna. 114 od 207 bolnikov je nadaljevalo z jemanjem 40 mg Trudexe vsak drugi teden 60 mesecev. Med temi je imelo 60. mesec 86 bolnikov odziv po ACR 20, 72 bolnikov odziv po ACR 50 in 41 bolnikov odziv po ACR 70.

V raziskavi IV je bil odziv 20 po ACR pri bolnikih, zdravljenih s Trudexo in standardno oskrbo, statistično značilno boljši kot pri bolnikih, zdravljenih s placebom in standardno oskrbo (p < 0,001).

V študijah I–IV so s Trudexo zdravljeni bolniki v primerjavi s prejemniki placeba dosegli statistično značilen odziv 20 in 50 po ACR že en do dva tedna po začetku zdravljenja.

V študiji V pri bolnikih z zgodnjim revmatoidnim artritisom, ki še niso dobivali metotreksata, je kombinirana terapija s Trudexo in metotreksatom po 52 tednih prinesla hitrejše in značilno večje odzive ACR kakor monoterapija z metotreksatom ali monoterapija s Trudexo, odzivi pa so se ohranili do 104. tedna (glejte tabelo 4).

Tabela 4: Odzivi ACR v študiji V (odstotek bolnikov)

Odziv	MTX n = 257	Trudexa n = 274	Trudexa/MTX X n = 268	Vrednost p ^a	Vrednost p ^b	Vrednost p ^c
ACR 20						
52. teden	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	< 0,001	0,043
104. teden	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
52. teden	45,9%	41,2%	61,6%	< 0,001	< 0,001	0,317

104. teden	42,8%	36,9%	59,0%	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
52. teden	27,2%	25,9%	45,5%	< 0,001	< 0,001	0,656
104. teden	28,4%	28,1%	46,6%	< 0,001	< 0,001	0,864

^a Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z metotreksatom in kombinirane terapije s Trudexo/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

^b Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije s Trudexo in kombinirane terapije s Trudexo/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

^c Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije s Trudexo in monoterapije z metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

Po 52. tednih je klinično remisijo ($\text{DAS28} < 2,6$) doseglo 42,9% bolnikov, ki so dobivali kombinirano terapijo s Trudexo/metotreksatom, 20,6% bolnikov, ki so dobivali metotreksat v monoterapiji, in 23,4% bolnikov, ki so dobivali Trudexo v monoterapiji. Za doseganje nizkega stanja bolezni pri bolnikih z nedavno diagnosticiranim zmernim do hudim revmatoidnim artritisom je bila kombinirana terapija s Trudexo in metotreksatom klinično in statistično boljša od monoterapije z metotreksatom ($p < 0,001$) in monoterapije s Trudexo ($p < 0,001$). V obeh krakih z monoterapijo je bil odziv podoben ($p = 0,447$).

Rentgenografski odziv

Bolniki, ki so v raziskavi III dobivali Trudexo, so imeli revmatoidni artritis v povprečju približno 11 let. V raziskavi so strukturno prizadetost sklepov ocenjevali rentgenografsko. Okvaro so izrazili kot spremembo modificirane celotne Sharpove ocene in njenih komponent, ocene erozij in ocene zožitve sklepne špranje. Pri bolnikih, ki so dobivali Trudexo in metotreksat, je bilo po 6 in 12 mesecih (glejte tabelo 5) statistično značilno manj rentgenografskih znakov napredovanja kot pri bolnikih, ki so dobivali samo metotreksat. Podatki iz odprte podaljšane faze kažejo, da se upočasnitev napredovanja strukturne prizadetosti sklepov ohrani vseh 60 mesecev v tej podskupini bolnikov. 113 od 207 bolnikov, ki so bili zdravljeni s 40 mg Trudexe vsak drugi teden, so rentgenografsko ocenili po 5-ih letih. Med temi bolniki jih 66 ni kazalo napredovanja strukturne prizadetosti izražene s spremembo celotne Sharpove ocene 0 ali manj.

Tabela 5: Povprečne rentgenografske spremembe v 12 mesecih raziskave III

	placebo/ MTX ^a	TRUDEXA/MT X 40 mg vsak drugi teden	placebo/MTX- TRUDEXA/MT X (95% interval zaupanja ^b)	vrednost p
Celotna Sharpova ocena	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Ocena erozij	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
Ocena ZSS ^d	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^ametotreksat

^b95% intervali zaupanja za razlike v spremembi ocen med metotreksatom in Trudexo

^cna podlagi analize rangov

^dzožitev sklepne špranje

V študiji V so strukturno okvaro sklepov ocenili rentgenografsko in jo izrazili kot razliko v modificirani celotni Sharpovi oceni (glejte tabelo 6).

Tabela 6: Povprečne rentgenografske spremembe po 52 tednih študije V

Odziv	MTX n = 257 (95% interval zaupanja)	Trudexa n = 274 (95% interval zaupanja)	Trudexa/MT X n = 268 (95% interval)	vrednost p ^a	vrednost p ^b	vrednost p ^c
-------	--	--	--	----------------------------	----------------------------	----------------------------

			zaupanja)			
Celotna Sharpova ocena	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Ocena erozij	3,7 (2,7-4,7)	3,0 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Seštevek JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	< 0,151

^a Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z metotreksatom in kombinirane terapije s Trudexo/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U

^b Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije s Trudexo in kombinirane terapije s Trudexo/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U

^c Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije s Trudexo in monoterapije z metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

Po 52 oz. 104 tednih zdravljenja je bil v skupini s kombinirano terapijo s Trudexo in metotreksatom odstotek bolnikov brez napredovanja bolezni (sprememba prilagojene Sharpove ocene od izhodišča $\leq 0,5$) značilno večji (63,8% oz. 61,2%) kot v skupinah, ki sta prejemale monoterapijo z metotreksatom (37,4% in 33,5%, $p < 0,001$) ali monoterapijo s Trudexo (50,7%, $p < 0,002$, oz. 44,5%, $p < 0,001$).

Kakovost življenja in telesna funkcija

Z zdravjem povezano kakovost življenja in telesno funkcijo so v štirih originalnih ustreznih in dobro kontroliranih raziskavah ocenjevali z indeksom invalidnosti z vprašalnikom HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) in je bila v raziskavi III vnaprej določena primarna končna točka po 52 tednih. V vseh štirih raziskavah se je indeks invalidnosti po vprašalniku HAQ od izhodišča do 6. meseca z vsemi odmerki/shemami Trudexe izboljšal statistično značilno bolj kot s placebom; v raziskavi III so isto ugotovili po 52 tednih. Te izsledke podpirajo rezultati SF 36 (*Short Form Health Survey*) za vse odmerke/scheme Trudexe v vseh štirih raziskavah, s statistično značilnim seštevkom PCS (*Physical Component Summary*) in statistično značilnima seštevkomoma za področje bolečin in vitalnosti za odmere 40 mg vsak drugi teden. V vseh treh raziskavah (raziskave I, III in IV), v katerih so ocenjevali utrujenost s funkcijsko oceno terapije kronične bolezni (*functional assessment of chronic illness therapy* (FACIT)), so ugotovili statistično značilno zmanjšanje utrujenosti.

V študiji III se je izboljšanje telesne funkcije ohranilo vseskozi do 206. tedna (60. meseca) odprte faze zdravljenja. Izboljšanje kvalitete življenja se je ocenjevalo do 156. tedna (36. meseca). V tem času se je izboljšanje ohranjalo.

V študiji V sta se indeks invalidnosti HAQ in telesna komponenta SF 36 ob kombinirani terapiji s Trudexo in metotreksatom po 52 tednih izboljšala bolj ($p < 0,001$) kot ob monoterapiji z metotreksatom ali ob monoterapiji s Trudexo; to se je ohranilo do 104. tedna.

Psoriatični artritis

Uporabo Trudexe 40 mg vsak drugi teden so pri bolnikih z zmernim do hudim aktivnim psoriatičnim artritisom proučili v dveh s placebom kontroliranih študijah, študiji VI in študiji VII. Študija VI je trajala 24 tednov. V njej so zdravili 313 odraslih, ki se niso ustrezno odzvali na terapijo z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili; približno 50% od teh je jemalo metotreksat. Študija VII je trajala 12 tednov. V njej so zdravili 100 bolnikov, ki se niso ustrezno odzvali na imunomodulirajočo terapijo.

Zaradi majhnega števila bolnikov ni dovolj dokazov o učinkovitosti Trudexe pri bolnikih s psoriatično artropatijo, podobno ankilozirajočemu spondilitisu (glejte tabelo 7).

Tabela 7: Odziv ACR v študijah psoriatičnega artritisa, kontroliranih s placebom (odstotek bolnikov)

	Študija VI		Študija VIII	
Odziv	Placebo N = 162	Trudexa N = 151	Placebo N = 49	Trudexa N = 51
ACR 20				
12. teden	14%	58%***	16%	39%*
24. teden	15%	57%***	np	np
ACR 50				
12. teden	4%	36%***	2%	25%***
24. teden	6%	39%***	np	np
ACR 70				
12. teden	1%	20%***	0%	14%*
24. teden	1%	23%***	np	np

*** p < 0,001 za vse primerjave med Trudexo in placebom

* p < 0,05 za vse primerjave med Trudexo in placebom

np ne pride v poštev

Odzivi ACR v študiji VI so bili podobni ob sočasni terapiji z metotreksatom in brez nje. Telesno delovanje, ocenjeno s HAQ in SF 36 (Short Form Health Survey), se je pri bolnikih, ki so dobivali Trudexo, od izhodišča do 24. tedna izboljšalo.

Ankilozirajoči spondilitis

Trudexo 40 mg vsak drugi teden so ocenili v dveh randomiziranih 24-tedenskih dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah pri 393 bolnikih z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom (povprečna izhodiščna ocena aktivnosti bolezni [indeks BASDAI (Bathov indeks bolezenske aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa – *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)] je bil v vseh skupinah 6,3), ki se niso odzvali ustrezno na konvencionalno terapijo. Devetinsedemdeset (20,1%) bolnikov je sočasno dobivalo imunomodulacijska antirevmatična zdravila, 37 (9,4%) bolnikov pa glukokortikoide. Slepjenemu obdobju je sledilo odprto obdobje, med katerim so bolniki dobivali 40 mg Trudexe vsak drugi teden subkutano, do največ dodatnih 28 tednov. Preiskovanci (n = 215, 54,7%), ki 12. ali 16. ali 20. teden niso dosegli ASAS 20, so začeli v predčasni odprti fazi dobivati 40 mg adalimumaba vsak drugi teden subkutano, v poznejših statističnih analizah dvojno slepe faze pa so bili obravnavani kot neodzivni bolniki.

Rezultati obsežnejše študije (VIII) pri 315 bolnikih so pri bolnikih, ki so dobivali Trudexo, pokazali statistično značilno izboljšanje znakov in simptomov ankilozirajočega spondilitisa v primerjavi s placebom. Značilen odziv so najprej opazili po 2 tednih in se je ohranil do 24. tedna (tabela 8).

Tabela 8 - Odzivi učinkovitosti v študiji AS, kontrolirani s placebom - študija VIII
Zmanjšanje znakov in simptomov

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

***, ** Statistično značilno pri $p < 0,001$, $< 0,01$ za vse primerjave med Trudexo in placebom po 2, 12 in 24 tednih

^a Ocene pri ankiloizirajočem spondilitisu (*Assessments in Ankylosing Spondylitis*)

^b Bathov indeks bolezenske aktivnosti ankiloizirajočega spondilitisa (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)

Bolniki, ki so dobivali Trudexo, so imeli po 12 tednih značilno večje izboljšanje (ki se je ohranilo do 24. tedna) SF36 in ASQoL (Vprašalnik o kakovosti življenja pri ankiloizirajočem spondilitisu – *Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire*).

Podobni trendi (ki pa niso bili vsi statistično značilni) so bili opazni v manjši, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji (IX) pri 82 odraslih bolnikih z aktivnim ankiloizirajočim spondilitisom.

Crohnova bolezen

Varnost in učinkovitost Trudexe so ocenili pri več kot 1400 bolnikih z zmerno do hudo, aktivno Crohnovo boleznijo (indeks aktivnosti Crohnove bolezni [CDAI] ≥ 220 in ≤ 450) v randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah. Pri 478 zajetih bolnikih (32%) je bila bolezen opredeljena kot huda (seštevek CDAI > 300 ter sočasno zdravljenje s kortikosteroidom in/ali imunosupresivom), kar ustreza populaciji, opredeljeni pri indikacijah (glejte poglavje 4.1). Dovoljena je bila sočasna uporaba stabilnih odmerkov aminosalicilatov, kortikosteroidov in/ali imunomodulacijskih zdravil; 79% bolnikov je še naprej prejelo vsaj eno od takšnih zdravil.

Indukcijo klinične remisije (opredeljene kot CDAI < 150) so ocenili v dveh študijah, CLASSIC I in GAIN. V študiji CLASSIC I so 299 bolnikov, ki pred tem še niso dobivali antagonistov TNF, randomizirali v eno od štirih skupin: placebo 0. in 2. teden, 160 mg Trudexe 0. teden in 80 mg 2. teden, 80 mg 0. teden in 40 mg 2. teden oziroma 40 mg 0. teden in 20 mg 2. teden. V študiji GAIN so 325 bolnikov, ki so se nehalo odzivati na infliksimab ali ga niso prenesli, randomizirali bodisi na 160 mg Trudexe 0. teden in 80 mg 2. teden bodisi na placebo 0. in 2. teden. Študija ni vključila primarno neodzivnih bolnikov in ti tako niso bili dodatno ocenjeni.

Vzdrževanje klinične remisije je ocenjevala študija CHARM. V tej študiji je 854 bolnikov po odprtem protokolu dobilo 80 mg 0. teden in 40 mg 2. teden. Na 4. teden so bolnike randomizirali na 40 mg

vsak drugi teden, 40 mg vsak teden ali placebo; v celoti je študija trajala 56 tednov. Bolnike s kliničnim odzivom (znižanje CDAI ≥ 70) 4. teden so stratificirali in analizirali ločeno od bolnikov brez kliničnega odziva 4. teden. Po 8. tednu je bilo dovoljeno postopno zmanjševanje kortikosteroida.

Indukcijo remisije in deleže odziva v študijah CLASSIC I in GAIN prikazuje tabela 9.

**Tabela 9: Indukcija klinične remisije in odziva
(odstotek bolnikov)**

	CLASSIC I: Bolniki, ki še niso dobivali infliksimaba			GAIN: Bolniki, ki so že dobivali infliksimab	
	placebo n = 74	Trudexa 80/40 mg n = 75	Trudexa 160/80 mg n = 76	placebo n = 166	Trudexa 160/80 mg n = 159
4. teden					
Klinična remisija	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klinični odziv (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**
Vse vrednosti p so za parne primerjave deležev med Trudexo in placebom.					
* p < 0,001					
** p < 0,01					

Z indukcijskima shemama 160/80 mg in 80/40 mg so do 8. tedna ugotovili podobne deleže remisij; neželeni učinki so bili pogostejši v skupini s shemo 160/80 mg.

V študiji CHARM je imelo 4. teden klinični odziv 58% (499/854) bolnikov; ti so bili ocenjeni v primarni analizi. Od tistih, ki so imeli 4. teden klinični odziv, jih je 48% predhodno dobilo drugo terapijo proti TNF. Vzdrževanje remisije in deleže odziva prikazuje tabela 10. Rezultati glede klinične remisije so ostali razmeroma stalni, ne glede na prejšnje prejemanje antagonistov TNF.

**Tabela 10: Vzdrževanje klinične remisije in odziva
(odstotek bolnikov)**

	placebo	40mg Trudexe vsak drugi teden	40 mg Trudexe vsak teden
26. teden	n = 170	n = 172	n = 157
Klinična remisija	17%	40%*	47%*
Klinični odziv (CR-100)	27%	52%*	52%*
Bolniki v remisiji brez steroidov za ≥ 90 dni ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
56. teden	n = 170	n = 172	n = 157
Klinična remisija	12%	36%*	41%*
Klinični odziv (CR-100)	17%	41%*	48%*
Bolniki v remisiji brez steroidov za ≥ 90 dni ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**
* p < 0,001 za parne primerjave deležev med Trudexo in placebom			
** p < 0,02 za parne primerjave deležev med Trudexo in placebom			
^a Od tistih, ki so izhodiščno dobivali kortikosteroide.			

Med bolniki, ki so bili 4. teden brez odziva, se je do 12. tedna odzvalo 43% tistih, ki so vzdrževalno dobivali Trudexo, in 30% tistih, ki so vzdrževalno dobivali placebo. To kaže, da lahko nadaljnje zdravljenje do 12. tedna koristi nekaterim bolnikom, ki se ne odzovejo do 4. tedna. Zdravljenje prek 12. tedna ni prineslo značilno več odzivov (glejte poglavje 4.2).

Kvaliteta življenja

Študiji CLASSIC I in GAIN sta pokazali statistično značilno izboljšanje celotnega seštevka po vprašalniku IBDQ (vprašalnik, specifičen za vnetno bolezen črevesa) do 4. tedna pri bolnikih, randomiziranih na shemi s Trudexo 80/40 mg in 160/80 mg, v primerjavi s placebom; razliko 26. in 56. teden je v skupinah, zdravljenih z adalimumabom, v primerjavi s placebom pokazala tudi študija CHARM.

Imunogenost

Nastanek protiteles proti adalimumabu spremljata večji očistek in manjša učinkovitost adalimumaba. Med prisotnostjo protiteles proti adalimumabu in neželenimi učinki ni očitne korelacije.

Pri bolnikih v študijah I, II in III so v obdobju od 6 do 12 mesecev ob različnih časih večkrat določali protitelesa proti adalimumabu. V ključnih preskušanjih so protitelesa proti adalimumabu odkrili pri 58/1053 (5,5%) bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 2/370 (0,5%), ki so dobivali placebo. Pri bolnikih, ki sočasno niso dobivali metotreksata, je bila incidenca 12,4%, pri tistih, ki so adalimumab uporabljali kot dodatek metotreksatu, pa 0,6%.

Med bolniki s psoriatičnim artritisom so protitelesa proti adalimumabu ugotovili pri 38/376 (10%) tistih, ki so dobivali adalimumab. Pri bolnikih, ki sočasno niso dobivali metotreksata, je bila incidenca 13,5% (24/178 bolnikov), pri tistih, ki so adalimumab uporabljali kot dodatek metotreksatu, pa 7% (14 od 198 bolnikov).

Med bolniki z ankilozirajočim spondilitisom so protitelesa ugotovili pri 17/204 (8,3%) tistih, ki so dobivali adalimumab. Pri bolnikih, ki sočasno niso dobivali metotreksata, je bila incidenca 16/185 (8,6%), pri tistih, ki so adalimumab uporabljali kot dodatek metotreksatu, pa 1/19 (5,3%).

Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo so identificirali protitelesa proti adalimumabu pri 7 od 269 oseb (2,6%), ki so bile zdravljene z adalimumabom.

Ker so analize imunogenosti specifične za posamezno zdravilo, primerjava z deleži protiteles pri drugih zdravilih ne pride v poštev.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po subkutani uporabi enega samega 40 mg odmerka sta bili absorpcija in distribucija adalimumaba počasni in največja koncentracija v serumu je bila dosežena približno 5 dni po uporabi. Povprečna absolutna biološka uporabnost adalimumaba, ocenjena iz treh raziskav po enem 40 mg odmerku subkutano, je 64%. Po enem samem intravenskem odmerku od 0,25 do 10 mg/kg so bile koncentracije sorazmerne odmerku. Po odmerkih 0,5 mg/kg (~40 mg) je bil očistek od 11 do 15 ml/uro, volumen distribucije (V_{ss}) od 5 do 6 litrov in povprečni razpolovni čas terminalne faze približno dva tedna. Koncentracije adalimumaba v sinovijski tekočini več bolnikov z revmatoidnim artritisom so bile od 31 do 96% tistih v serumu.

Po subkutani uporabi 40 mg Trudexe vsak drugi teden pri bolnikih z revmatoidnim artritisom (RA) so bile povprečne najmanjše koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja približno 5 µg/ml (brez sočasne uporabe metotreksata) in od 8 do 9 µg/ml (s sočasno uporabo metotreksata). Najnižje koncentracije adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja so naraščale približno sorazmerno odmerku po 20, 40 in 80 mg vsak drugi teden in vsak teden subkutano.

Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo doseže polnilni odmerek 80 mg Trudexe na 0. teden, ki mu sledi 40 mg Trudexe 2. teden, med obdobjem indukcije najnižjo koncentracijo v serumu približno 5,5 µg/ml. Polnilni odmerek 160 mg Trudexe na 0. teden, ki mu sledi 80 mg Trudexe 2. teden, doseže med obdobjem indukcije najnižjo koncentracijo v serumu približno 12 µg/ml. Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, ki so dobivali vzdrževalni odmerek 40 mg Trudexe vsak drugi teden, so ugotovili najnižjo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja približno 7 µg/ml.

Analize populacijske farmakokinetike s podatki za več kot 1.300 bolnikov z revmatoidnim artritisom so pokazale trend k večjemu navideznemu očistku adalimumaba z večanjem telesne teže. Po korekciji za razlike v teži se je izkazalo, da spol in starost po vsem sodeč minimalno vplivata na očistek adalimumaba. Ugotovljeno je bilo, da so koncentracije prostega adalimumaba (tiste, ki ni vezan na protitelesa proti adalimumabu) v serumu manjše pri bolnikih, ki imajo merljivo raven teh protiteles. Trudexa ni raziskana pri otrocih in bolnikih z okvaro jeter ali ledvic.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi študij toksičnosti posameznih odmerkov, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Raziskava embrio-fetalne razvojne toksičnosti/perinatalnega razvoja je bila narejena pri opicah *Cynomologous* z odmerki 0,30 in 100 mg/kg (od 9 do 17 opic na skupino) in ni pokazala znakov okvare plodov zaradi adalimumaba. Z adalimumabom niso bile narejene raziskave kancerogenosti in standardne ocene plodnosti ter poporodne toksičnosti, in sicer zato, ker ni ustreznih modelov za protiteleso z omejeno navzkrižno reaktivnostjo z glodalskim TNF, in zaradi nastanka nevtralizirajočih protiteles pri glodalcih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
citronska kislina monohidrat
natrijev citrat
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
natrijev klorid
polisorbat 80
natrijev hidroksid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij o kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

18 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C). Vialo shranjujte v zunanji ovojnini. Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Trudexa 40 mg raztopina za injiciranje v viali (steklo tipa I) za enkratno uporabo, opremljeni z gumijastim zamaškom, aluminjsko obrobo in dvižno zaporko.

Pakiranja:

1 viala (0,8 ml sterilne raztopine), 1 prazna sterilna injekcijska brizga v vrečki in 2 alkoholna zloženca, vse v pretisnem omotu.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/257/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

1. september 2003

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

{MM/LLLL}

1. IME ZDRAVILA

Trudexa 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 0,8 ml napolnjena injekcijska brizga z enim odmerkom vsebuje 40 mg adalimumaba.

Adalimumab je rekombinantno humano monoklonsko protitelo, pridobljeno v celicah jajčnika kitajskega hrčka.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Revmatoidni artritis

Trudexa je v kombinaciji z metotreksatom indicirana za:

- Zdravljenje zmernega do hudega aktivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih bolnikih, kadar odziv na imunomodulirajoča zdravila, vključno z metotreksatom, ni zadosten.
- Zdravljenje hudega, aktivnega in progresivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih, ki prej še niso dobivali metotreksata.

Trudexa je mogoče uporabiti kot monoterapijo v primeru intolerance za metotreksat ali kadar nadaljne zdravljenje z metotreksatom ni primerno.

Dokazano je, da Trudexa upočasni napredovanje rentgenografsko merjene prizadetosti sklepov in izboljša telesno funkcijo, kadar se uporablja v kombinaciji z metotreksatom.

Psoriatični artritis

Trudexa je indicirana za zdravljenje aktivnega in napredujočega psoriatičnega artritisa pri odraslih, če odziv na predhodno zdravljenje z imunomodulirajočimi antirevmatiki ni bil ustrezen.

Ankilozirajoči spondilitis

Trudexa je indicirana za zdravljenje hudega aktivnega ankilozirajočega spondilitisa pri odraslih, ki se na konvencionalno terapijo ne odzovejo ustrezno.

Crohnova bolezen

Trudexa je indicirana za zdravljenje hude, aktivne Crohnove bolezni pri bolnikih, ki se ne odzovejo na popoln in ustrezen cikel zdravljenja s kortikosteroidom in/ali imunosupresivom, ali pa takšnega zdravljenja ne prenesejo oz. imajo zanj medicinske kontraindikacije.

Za indukcijsko zdravljenje morate Trudexo uporabiti v kombinaciji s kortikosteroidi. V primeru intolerance za kortikosteroide ali kadar nadaljnje zdravljenje s kortikosteroidi ni primerno, lahko Trudexo uporabite tudi v monoterapiji (glejte poglavje 4.2).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje s Trudexo mora uvesti in nadzorovati zdravnik specialist, izkušen v diagnosticiranju in zdravljenju revmatoidnega artritisa, psoriatičnega artritisa, ankilozirajočega spondilitisa ali Crohnove bolezni. Bolniki, ki se zdravijo s Trudexo, morajo dobiti posebno opozorilno izkaznico.

Bolniki, ki se naučijo pravilnega postopka injiciranja, si Trudexo lahko injicirajo sami, če zdravnik presodi, da je to primerno, in je zagotovljeno ustrezno medicinsko spremljanje.

Med zdravljenjem s Trudexo je treba optimizirati druge sočasne terapije (npr. kortikosteroide in/ali imunomodulacijska zdravila).

Odrasli

Revmatoidni artritis

Priporočeni odmerek Trudexe za odrasle bolnike z revmatoidnim artritisom je 40 mg adalimumaba vsak drugi teden v enkratnem odmerku v subkutani injekciji. Med zdravljenjem s Trudexo je treba še naprej uporabljati metotreksat.

Med zdravljenjem s Trudexo je mogoče nadaljevati z uporabo glukokortikoidov, salicilatov, nesteroidnih protivnetnih zdravil ali analgetikov. Za kombinirano uporabo z drugimi imunomodulirajočimi zdravili razen metotreksata glejte poglavji 4.4 in 5.1.

Med monoterapijo lahko nekaterim bolnikom, ki se jim odziv na Trudexo zmanjša, koristi zvečanje odmerka adalimumaba na 40 mg vsak teden.

Psoriatični artritis in ankilozirajoči spondilitis

Priporočeni odmerek Trudexe pri bolnikih s psoriatičnim artritisom in ankilozirajočim spondilitisom je 40 mg adalimumaba, apliciran v enkratni subkutani injekciji vsak drugi teden.

Dosegljivi podatki za vse navedene indikacije kažejo, da se klinični odziv ponavadi pojavi v 12 tednih zdravljenja. Pri bolnikih, ki se v tem obdobju ne odzovejo, je treba dobro razmisliti, ali naj nadaljujejo zdravljenje.

Crohnova bolezen

Priporočena shema odmerjanja Trudexe med indukcijo je pri odraslih bolnikih s hudo Crohnovo boleznijo 80 mg 0. teden in nato 40 mg 2. teden. Če je potreben hitrejši odziv na zdravljenje, lahko uporabite shemo 160 mg 0. teden (odmerek lahko aplicirate s štirimi injiciranjmi na en dan ali z dvema injiciranjema na dan dva dni zapored) in 80 mg 2. teden. Ob tem se morate zavedati, da je tveganje za neželene učinke med indukcijo večje.

Po indukcijskem zdravljenju je priporočeni odmerek 40 mg v subkutani injekciji vsak drugi teden. Če bolnik neha uporabljati Trudexo, pa se znaki in simptomi bolezni ponovijo, je mogoče Trudexo znova uvesti. Izkušnje s ponovno uporabo po več kot 8 tednih od prejšnjega odmerka je malo.

Med vzdrževalnim zdravljenjem, je mogoče kortikosteroide postopoma zmanjšati v skladu s smernicami za klinično prakso.

Nekaterim bolnikom, ki se jim odziv zmanjša, lahko koristi povečanje odmerka Trudexe na 40 mg vsak teden.

Nekaterim bolnikom, ki se ne odzovejo do 4. tedna, lahko koristi nadaljnje vzdrževalno zdravljenje do 12. tedna. Pri bolnikih, ki se v tem obdobju ne odzovejo, je treba nadaljevanje zdravljenja dobro pretehtati.

Starejši bolniki

Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Otroci in mladostniki

Izkušenj pri otrocih ni.

Okvarjeno delovanje ledvic in/ali jeter

Trudexa pri teh populacijah bolnikov še ni bila preskušena. Priporočil za odmerjanje ni mogoče dati.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

Aktivna tuberkuloza ali druge hude okužbe, npr. sepsa, in oportunistične okužbe (glejte poglavje 4.4).

Zmerno do hudo srčno popuščanje (razred III/IV po NYHA) (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Okužbe

Bolnike je treba pred, med in po zdravljenju s Trudexo natančno kontrolirati glede okužb, vključno s tuberkulozo. Ker lahko eliminacija adalimumaba traja do pet mesecev, je treba bolnike ves ta čas nadzirati.

Zdravljenja s Trudexo se ne sme začeti pri bolnikih z aktivnimi okužbami, vključno s kroničnimi ali lokaliziranimi, dokler te niso obvladane.

Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem s Trudexo pojavi nova okužba, je treba natančno nadzirati. Če se pri bolniku pojavi nova resna okužba, je treba uporabo Trudexe prekiniti, dokler okužba ni obvladana. Pri odločanju za uporabo Trudexe je potrebna previdnost pri bolnikih z anamnezo ponavljajoče se okužbe ali z osnovnimi boleznimi, ki lahko zvečajo nagnjenost k okužbam, vključno s sočasno uporabljenimi imunosupresivnimi zdravili.

Med uporabo Trudexe so bile opisane resne okužbe, sepsa, tuberkuloza in druge oportunistične okužbe, tudi s smrtnimi primeri.

Resne okužbe:

V kliničnih preskušanjih so pri bolnikih, ki so prejeli Trudexo, ugotovili večje tveganje za resne okužbe; pomarketiška poročila to potrjujejo. Posebno pomembne okužbe so npr. pljučnica, pielonefritis, septični artritis in septikemija.

Tuberkuloza:

Pri bolnikih, zdravljenih s Trudexo, so bili opisani primeri tuberkuloze. Opozoriti je treba, da je bila v večini teh primerov tuberkuloza zunajpljučna, tj. diseminirana.

Pred začetkom zdravljenja s Trudexo je vse bolnike treba pregledati glede aktivne ali neaktivne (latentne) tuberkulozne okužbe. Pregled mora obsegati podrobno zdravstveno anamnezo z osebno anamnezo tuberkuloze ali morebitnih predhodnih stikov z bolniki z aktivno tuberkulozo ter predhodnega in/ali trenutnega imunosupresivnega zdravljenja. Pri vseh bolnikih je treba narediti ustrezne presejalne preiskave, tj. tuberkulinski kožni test in rentgensko slikanje prsnih organov (veljajo lahko lokalna priporočila). Izvedbo teh preiskav je priporočljivo vpisati v bolnikovo opozorilno izkaznico. Zdravniki se morajo zavedati tveganja za lažno negativne izvide tuberkulinskega kožnega testa, zlasti pri hudo bolnih ali imunsko oslabeledih bolnikih.

Če se odkrije aktivna tuberkuloza, se zdravljenja s Trudexo ne sme začeti (glejte poglavje 4.3).

Če se odkrije latentna tuberkuloza, je treba pred začetkom zdravljenja s Trudexo uvesti ustrezno protituberkulozno profilakso v skladu z lokalnimi priporočili. V takšnih primerih je treba zelo natančno pretehtati korist in tveganje zdravljenja s Trudexo.

Bolnikom je treba naročiti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če med zdravljenjem s Trudexo ali po njem doživijo znake ali simptome (npr. trdovraten kašelj, hujšanje/izgubljanje teže, nekoliko zvišano telesno temperaturo), ki nakazujejo tuberkulozno okužbo.

Druge oportunistične okužbe:

Opisani so primeri resnih in hudih oportunističnih okužb, povezanih s terapijo s Trudexo, npr. pnevmocistična pljučnica, diseminirana histoplazmoza, listerioza in aspergiloza.

Če se pri bolniku, ki dobiva Trudexo, pojavijo dolgotrajni oz. atipični simptomi ali znaki okužbe ali pa splošno poslabšanje, je treba pomisliti na prevalentne oportunistične bolezni.

Reaktivacija hepatitisa B

Pri bolnikih, ki so bili kronični nosilci virusa hepatitisa B in so dobivali antagonist TNF (vključno s Trudexo), so opazili reaktivacijo hepatitisa B. Nekaj primerov se je končalo s smrtjo. Bolnike, ki jih ogroža okužba s HBV, je treba pred začetkom zdravljenja s Trudexo oceniti glede znakov okužbe s HBV v preteklosti. Nosilce HBV, ki potrebujejo zdravljenje s Trudexo, je treba ves čas zdravljenja in več mesecev po koncu zdravljenja natančno spremljati glede znakov in simptomov aktivne okužbe s HBV. O zdravljenju nosilcev HBV s protivirusno terapijo v kombinaciji z antagonistom TNF za preprečitev reaktivacije HBV ni zadostnih podatkov. Pri bolnikih, ki se jim pojavi reaktivacija HBV, je treba uporabo Trudexe prekiniti in uvesti učinkovito protivirusno terapijo z ustreznim podpornim zdravljenjem.

Nevrološki zapleti

Antagonisti tumorje nekrotizirajočega faktorja (TNF), s Trudexo vred, so bili v redkih primerih povezani s pojavom ali poslabšanjem kliničnih simptomov in/ali rentgenoloških znakov demielinizirajoče bolezni. Pri odločanju za uporabo Trudexe pri bolnikih z že prej obstoječimi ali nedavno nastalimi demielinizirajočimi boleznimi osrednjega živčevja je potrebna previdnost.

Alergijske reakcije

V kliničnih raziskavah med subkutano uporabo Trudexe ni bilo opisanih resnih alergijskih neželenih reakcij. S Trudexo povezane alergijske reakcije, ki niso bile resne, so se v kliničnih raziskavah pojavljale občasno. V pomarketiškem obdobju so po uporabi Trudexe v zelo redkih primerih poročali o resnih alergijskih reakcijah, vključno z anafilaksijo. Če se pojavi anafilaktična reakcija ali kakšna druga resna alergijska reakcija, je treba uporabo Trudexe nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Pokrovček igle na brizgi vsebuje naravno gumo (lateks). To lahko povzroči hude alergijske reakcije pri bolnikih, občutljivih za lateks.

Imunosupresija

V raziskavi 64 bolnikov z revmatoidnim artritisom, zdravljenih s Trudexo, niso odkrili znakov zavrtja odložene preobčutljivosti, znižanja koncentracije imunoglobulinov ali spremembe števila efektorskih celic T in B, naravnih celic ubijalk, monocitov/makrofagov ali nevtrofilcev.

Malignomi in limfoproliferativne bolezni

V kontroliranih delih kliničnih preizkušanj z zaviralci TNF je bilo opaženih več primerov malignomov, vključno z limfomi, tako pri bolnikih, ki so prejeli zaviralec TNF, kot pri kontrolnih bolnikih. Vendar je bilo pojavljanje redko. Poleg tega je pri bolnikih z revmatoidnim artritisom z dolgotrajno, zelo aktivno vnetno boleznijo zvečano osnovno tveganje za limfome, kar komplicira oceno tveganja. S sedanjim znanjem možnega tveganja za razvoj limfomov ali drugih malignomov pri bolnikih, zdravljenih z zaviralcem TNF, ni mogoče izključiti.

Študij, ki bi vključevale bolnike z anamnezo malignoma ali v katerih bi nadaljevali zdravljenje pri bolnikih, ki so razvili malignom med prejetjem Trudexe, ni bilo. Torej je potrebna dodatna previdnost, kadar razmišljamo o zdravljenju s Trudexo pri teh bolnikih (glejte poglavje 4.8).

V eksploracijskem kliničnem preskušanju infliksimaba, drugega zdravila proti TNF, pri bolnikih z zmerno do hudo kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), so med prejemniki infliksimaba zabeležili več malignomov, večinoma pljuč ali glave in vratu, kot med primerjalnimi bolniki. Vsi bolniki so imeli anamnezo hudega kajenja. Zato je treba pri bolnikih s KOPB in bolnikih, ki jih zaradi hudega kajenja bolj ogroža malignom, vsak antagonist TNF uporabljati previdno.

Hematološke reakcije

Pri uporabi zaviralcev TNF je bila v redkih primerih opisana pancitopenija, vključno z aplastično anemijo. Med uporabo Trudexe so redko poročali o neželenih učinkih na hematološki sistem, vključno z medicinsko pomembno citopenijo (npr. trombocitopenijo, levkopenijo). Vsem bolnikom je treba naročiti, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če se jim med uporabo Trudexe pojavijo znaki ali simptomi krvnih diskrazij (npr. trajno zvišana telesna temperatura, podplutbe, krvavitve, bledica). Pri bolnikih s potrjenimi pomembnimi hematološkimi nepravilnostmi je treba razmisliti o prekinitvi terapije s Trudexo.

Cepjenja

V študiji 226 odraslih preiskovancev z revmatoidnim artritisom, ki so dobivali adalimumab ali placebo, so ugotovili podobne odzive protiteles na standardno 23-valentno pnevmokokno cepivo in trivalentno virusno cepivo proti influenci. Podatkov o sekundarnem prenosu okužbe z živimi cepivi pri bolnikih, zdravljenih s Trudexo, ni. Bolniki, ki prejemajo Trudexo, lahko sočasno dobijo cepiva, razen živih cepiv.

Kongestivno srčno popuščanje

V klinični raziskavi z drugim antagonistom TNF so opazili poslabšanje kongestivnega srčnega popuščanja in večjo umrljivost zaradi kongestivnega srčnega popuščanja. O primerih poslabšanja kongestivnega srčnega popuščanja so poročali pri bolnikih, ki so prejeli Trudexo. Pri bolnikih z blagim srčnim popuščanjem (razred I/II po NYHA) je treba Trudexo uporabljati previdno. Pri bolnikih z zmernim ali hudim srčnim popuščanjem je Trudexa kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih, ki se jim na novo pojavijo simptomi kongestivnega srčnega popuščanja ali se jim takšni simptomi poslabšajo, je treba zdravljenje s Trudexo prekiniti.

Avtoimunska dogajanja

Zdravljenje s Trudexo lahko povzroči nastanek avtoimunskih protiteles. Vpliv dolgoročnega zdravljenja s Trudexo na nastanek avtoimunskih bolezni ni znan. Če se bolniku po zdravljenju s Trudexo pojavijo simptomi, ki nakazujejo lupusu podobni sindrom, in ima pozitivna protitelesa proti dvojnoverižni DNA, zdravljenja s Trudexo ne sme nadaljevati (glejte poglavje 4.8).

Sočasna uporaba antagonistov TNF in anakinre

V kliničnih študijah s sočasno uporabo anakinre in etanercepta, drugega antagonista TNF, so opazili hude okužbe brez dodatnih kliničnih prednosti v primerjavi z etanerceptom samim. Glede na naravo neželenih dogodkov, opaženih pri kombiniranem zdravljenju z etanerceptom in anakinro, lahko podobne toksičnosti nastanejo tudi pri uporabi anakinre in drugih antagonistov TNF. Zato kombinacija adalimumaba in anakinre ni priporočena.

Operacije

Izkušnje z varnostjo operacij pri bolnikih, zdravljenih s Trudexo, so omejene. Če je predviden kirurški poseg, je treba upoštevati dolgi razpolovni čas adalimumaba. Bolnika, ki med zdravljenjem s Trudexo potrebuje operacijo, je treba natančno nadzirati glede okužb in ustrezno ukrepati. Izkušnje z varnostjo pri bolnikih, ki so jim med zdravljenjem s Trudexo opravili artroplastiko, so omejene.

Zapora tankega črevesa

Če se bolnik ne odzove na zdravljenje Crohnove bolezni, lahko to pomeni, da ima stalno fibrotično strikturo, zaradi katere utegne biti potrebno kirurško zdravljenje. Razpoložljivi podatki kažejo, da Trudexa ne poslabša in ne povzroči striktur.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Trudexo so raziskali tako pri bolnikih z revmatoidnim artritisom in psoriatičnim artritisom, ki so Trudexo jemali v monoterapiji, kot pri tistih, ki so jo jemali hkrati z metotreksatom. Če je bila Trudexa uporabljena skupaj z metotreksatom, je bilo nastajanje protiteles v primerjavi z monoterapijo manjše. Uporaba Trudexe brez metotreksata je zvečala nastajanje protiteles, zvečala očistek in zmanjšala učinkovitost adalimumaba (glejte poglavje 5.1).

4.6 Nosečnost in dojenje

Za Trudexo ni na voljo kliničnih podatkov od nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravlilu.

V raziskavi razvojne toksičnosti pri opicah ni bilo znakov maternalne toksičnosti, embriotoksičnosti ali teratogenosti. Predkliničnih podatkov o poporodni toksičnosti adalimumaba in njegovih učinkih na plodnost ni (glejte poglavje 5.3).

Ker adalimumab zavira TNF α , bi njegova uporaba med nosečnostjo lahko okrnila normalne imunske odzive novorojenčka. Uporaba adalimumaba med nosečnostjo ni priporočljiva. Ženske v rodni dobi morajo za preprečitev nosečnosti uporabljati ustrezno kontracepcijsko zaščito in z njo nadaljevati vsaj še pet mesecev po zadnjem zdravljenju s Trudexo.

Uporaba med obdobjem dojenja

Ni znano, ali se adalimumab izloča v materinem mleku in ali se po zaužitju sistemsko absorbira.

Ker se človeški imunoglobulini izločajo v mleku, ženske ne smejo dojiti vsaj pet mesecev po zadnjem zdravljenju s Trudexo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

Klinična preskušanja

Trudexo so raziskali pri 5293 bolnikih v kontroliranih in odprtih preskušanjih, ki so trajala do 60 mesecev. Ta preskušanja so vključile bolnike z revmatoidnim artritisom (tako tiste, ki so imeli bolezen kratek čas, kot tiste, ki so jo imeli že dolgo), psoriatičnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom in Crohnovo boleznijo. Podatki v tabeli 1 temeljijo na kontroliranih študijah (I–IX, CLASSIC I, GAIN in CHARM) (opisanih v poglavju 5.1), ki zajemajo 3271 bolnikov, ki so med kontroliranim obdobjem dobivali Trudexo, in 1809 bolnikov, ki so med tem obdobjem dobivali placebo ali primerjalno učinkovino.

Delež bolnikov, ki so zaradi neželenih učinkov prekinili zdravljenje med dvojno slepim, kontroliranim delom raziskav I–IX, CLASSIC I, GAIN in CHARM, je bil 5,7% v skupini, ki je prejemale Trudexo, in 5,3% v kontrolni skupini.

Klinični in laboratorijski neželeni učinki, ki so vsaj potencialno vzročno povezani z adalimumabom v študijah I–IX, CLASSIC I, GAIN in CHARM, so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) in redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) v tabeli 1 spodaj. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Tabela 1
Neželeni učinki v kliničnih študijah

Organski sistem	Pogostnost	Neželena reakcija
Infekcijske in parazitske bolezni	pogosti	okužbe spodnjih dihal (vključno s pljučnico in bronhitisom), virusne okužbe (vključno z gripo in okužbami s herpesom), kandidoza, bakterijske okužbe (vključno z okužbami sečil), okužbe zgornjih dihal
	občasni	sepsa, oportunistične okužbe (vključno s tuberkulozo in histoplazmozo), absces, okužba sklepa, okužba rane, okužba kože (vključno s celulitisom in impetigom), površinske glivične okužbe (vključno s kožo, nohti in stopali)
	redki	nekrotizirajoči faciitis, virusni meningitis, divertikulitis
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	občasni	papilom na koži
	redki	limfom, tumorji parenhimskih organov (vključno z dojkami, jajčniki in testisi), ploščatocelični karcinom
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pogosti	limfopenija
	občasni	nevtropenija (vključno z agranulocitozo), levkopenija, trombocitopenija, anemija, limfadenopatija, levkocitoza
	redki	pancitopenija, idiopatska trombocitopenična purpura

Bolezni imunskega sistema	občasni	sistemiški eritematozni lupus, angioedem, preobčutljivost na zdravila, sezonska alergija
	redki	serumska bolezen
Bolezni endokrinega sistema	redki	bolezni ščitnice (vključno z golšavostjo)
Presnovne in prehranske motnje	občasni	hipokalemija, zvišanje lipidov, motnje apetita (vključno z anoreksijo), hiperurikemija
	redki	hiperkalcemija
Psihiatrične motnje	občasni	motnje počutja, anksioznost (vključno z živčnostjo in agitiranostjo)
Bolezni živčevja	pogosti	omotica (vključno z vrtoglavico), glavobol, motnje nevrološkega občutenja (vključno s parestezijami)
	občasni	sinkopa, migrena, tremor, motnje spanja
	redki	multipla skleroza
Očesne bolezni	pogosti	okužbe, draženje ali vnetje očesa
	občasni	bolezni vida, motnje vidnega zaznavanja
	redki	panoftalmis, iritis, glavkom
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	občasni	tinitus, neprijetno občutenje v ušesu (vključno z bolečino in otekanjem)
	redki	izguba sluha
Srčne bolezni	občasni	aritmije, tahikardija, palpitacije
	redki	zastoj srca, insuficienca koronarnih arterij, angina pektoris, perikardialna efuzija
Žilne bolezni	občasni	hipertenzija, zardevanje, hematoma
	redki	zapora žilja, aortna stenoza, tromboflebitis, aortna anevrizma
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	kašelj, bolečine v nazofarinksu
	občasni	astma, dispneja, disfonija, zamašenost nosu
	redki	pljučni edem, edem žrela, plevralna efuzija, plevritis
Bolezni prebavil	pogosti	diareja, bolečine v trebuhu, stomatitis in razjede v ustih, navzeja
	občasni	rektalna krvavitev, gastritis, bruhanje, dispepsija, napenjanje v trebuhu, zaprtje
	redki	intestinalna stenoza, kolitis, enteritis, ezofagitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	zvišani jetrni encimi
	redki	nekroza jeter, hepatitis
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj, dermatitis in ekcem, srbenje, izpadanje las
	občasni	urtikarija, psoriza, ekhimoze in več podplutb, purpura
	redki	multiformni eritem, panikulitis
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	mišičnoskeletne bolečine
	redki	rabdomioliza
Bolezni sečil	občasni	hematurija, okvara ledvične funkcije, simptomi sečnega mehurja in sečnice
	redki	proteinurija, ledvične bolečine
Motnje reprodukcije in dojk	občasni	motnje mesečnega cikla in maternične krvavitve
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	reakcija na mestu injiciranja (vključno z bolečino, oteklostjo, pordelostjo ali srbenjem)
	pogosti	pireksija, utrujenost (vključno z astenijo in splošnim slabim počutjem)
	občasni	bolečina v prsih, edemi, gripi podobna bolezen
Preiskave	občasni	zvišanje kreatin fosfokinaze v krvi, podaljšan aktivirani parcialni tromboplastinski čas, prisotna avtoproteleza
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	občasni	naključne poškodbe, slabše celjenje

Spremembe na mestu injiciranja

V dvanajstih kontroliranih preskušanjih je reakcije na mestu injiciranja (eritem in/ali srbenje, krvavitve, bolečine ali oteklost) imelo 16% bolnikov, ki so dobivali Trudexo, in 10% bolnikov, ki so dobivali placebo ali kontrolno učinkovino. Zaradi reakcij na injekcijskem mestu uporabe zdravila praviloma ni bilo treba prekiniti.

Okužbe

V dvanajstih kontroliranih preskušanjih je bil delež okužb 1,49 na bolnik-leto med bolniki, ki so dobivali Trudexo, in 1,42 na bolnik-leto med bolniki, ki so dobivali placebo oziroma kontrolno učinkovino. Pri okužbah je šlo predvsem za okužbe zgornjih dihal, bronhitis in okužbe sečil. Večina bolnikov je po ozdravitvi okužbe nadaljevala zdravljenje s Trudexo.

Incidenca resnih okužb je bila 0,03 na bolnik-leto med bolniki, ki so dobivali Trudexo, in 0,03 na bolnik-leto med bolniki, ki so dobivali placebo oziroma kontrolno učinkovino.

V kontroliranih in odprtih študijah s Trudexo so poročali o resnih okužbah (vključno s smrtno nevarnimi okužbami, ki so se pojavile redko), med katerimi so bile tuberkuloza (tudi miliarna in zunajpljučna) in invazivne oportunistične okužbe (npr. diseminirana histoplazmoza, pljučnica zaradi *Pneumocystis Carinii*, aspergiloza in listerioza). Večina primerov tuberkuloze se je pojavila v prvih osmih mesecih po začetku zdravljenja in mogoče je, da gre za ponoven izbruh latentne bolezni.

Malignomi in limfoproliferativne bolezni

V kontroliranih delih desetih preskušanj Trudexe (I–IX in CHARM), ki so trajala vsaj 12 tednov, pri bolnikih z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, psoriatičnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom in Crohnovo boleznijo so malignome (razen limfoma in nemelanomskega kožnega raka) opažali z deležem (95% interval zaupanja) 5,7 (3,3, 10,1) na 1000 bolnik-let med 2887 bolniki, ki so dobivali Trudexo, in 4,1 (1,5, 10,9) na 1000 bolnik-let med 1570 kontrolnimi bolniki (pri prvih je zdravljenje mediano trajalo 5,7 meseca in pri drugih 5,5 meseca). Delež (95% interval zaupanja) nemelanomskih kožnih rakov je bil 7,6 (4,7, 12,4) na 1000 bolnik-let med bolniki, ki so dobivali Trudexo, in 2,0 (0,5, 8,2) na 1000 bolnik-let med kontrolnimi bolniki. Med temi kožnimi raki je bil delež (95% interval zaupanja) skvamocelularnega karcinoma 2,4 (1,0, 5,7) na 1000 bolnik-let med bolniki, ki so dobivali Trudexo, in 0 na 1000 bolnik-let v kontrolni skupini bolnikov. Delež (95% interval zaupanja) limfomov je bil 1,0 (0,2, 3,8) na 1000 bolnik-let med bolniki, ki so dobivali Trudexo, in 1,0 (0,1, 7,3) na 1000 bolnik-let v kontrolni skupini bolnikov.

Če vzamemo skupaj kontrolirane dele desetih preskušanj (I–IX in CHARM) in potekajoče nadaljevalne študije z medianim trajanjem približno 2 leti s 4843 bolniki in prek 13000 bolnik-let zdravljenja, je ugotovljeni delež malignomov (razen limfoma in nemelanomskih kožnih rakov) približno 13,6 na 1000 bolnik-let. Ugotovljeni delež nemelanomskih kožnih rakov je približno 9,0 na 1000 bolnik-let, ugotovljeni delež limfomov pa približno 1,2 na 1000 bolnik-let.

V obdobju pomarketiške uporabe od januarja 2003, pretežno pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, je bil zabeležen delež malignomov (razen limfomov in nemelanomskih kožnih rakov) približno 1,7 na 1000 bolnik-let. Ugotovljeni delež nemelanomskih rakov je približno 0,2 na 1000 bolnik-let in limfomov približno 0,4 na 1000 bolnik-let (glejte poglavje 4.4).

Avtoprotitelesa

V študijah revmatoidnega artritisa I–V so pri bolnikih so ob več različnih časih testirali protitelesa v serumu. V teh preskušanjih so pozitivne titre protijedrnih protiteles po 24 tednih ugotovili pri 11,9% prejemnikov Trudexe in 8,1% prejemnikov placeba in kontrolne učinkovine, ki so imeli izhodiščno negativne titre teh protiteles. V vseh študijah revmatoidnega artritisa in psoriatičnega artritisa so se klinični znaki, ki so nakazovali novonastali lupusni sindrom, pojavili pri 2 od 3441 bolnikov, zdravljenih s Trudexo. Stanje bolnikov se je po prekinitvi zdravljenja izboljšalo. Pri nobenem bolniku se niso pojavili lupusni nefritis ali simptomi s strani osrednjega živčevja.

Zvišanje jetrnih encimov

Klinična preskušanja pri revmatoidnem artritisu: V kontroliranih kliničnih preskušanjih pri revmatoidnem artritisu (študije I–IV) so bila zvišanja ALT pri bolnikih, ki so dobivali adalimumab, podobna kot pri tistih, ki so dobivali placebo. Pri bolnikih z zgodnjim revmatoidnim artritisom (trajanje bolezni manj kot 3 leta) (študija V) so bila zvišanja ALT pogostejša v kraku, v katerem so uporabljali kombinacijo (Trudexa/metotreksat), kot v kraku, v katerem so uporabljali monoterapijo z metotreksatom, ali v kraku, v katerem so uporabljali monoterapijo s Trudexo.

Klinična preskušanja pri psoriatičnem artritisu: Zvišanja ALT so bila pri bolnikih s psoriatičnim artritisom (študiji VI–VII) pogostejša kot pri bolnikih v kliničnih študijah pri revmatoidnem artritisu.

V vseh študijah (I–VII) so bili bolniki, ki so imeli zvišano ALT, asimptomatski; zvišanje je bilo večinoma prehodno in je med nadaljevanjem zdravljenja minilo.

Klinična preskušanja pri Crohnovi bolezni: V kontroliranih kliničnih preskušanjih je bilo zvišanje ALT podobno pri bolnikih, ki so dobivali adalimumab, in pri tistih, ki so dobivali placebo.

Dodatne neželene reakcije iz obdobja postmarketinškega spremljanja ali kliničnih preizkušanj IV. faze

O dodatnih neželenih reakcijah (ki jih prikazuje tabela 2) so poročali v postmarketinških nadzornih ali kliničnih preskušanjih IV. faze:

Tabela 2
Neželeni učinki med postmarketinškim nadzorom in kliničnimi študijami IV. faze

Organski sistem	Neželena reakcija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	reaktiviranje hepatitisa B
Bolezni živčevja	demielinizirajoče bolezni (npr. optični nevritis)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	intersticijska bolezen pljuč, vključno s pljučno fibrozo
Bolezni kože in podkožja	kožni vaskulitis
Bolezni imunskega sistema	anafilaksija

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih raziskavah niso opazili toksičnih učinkov, ki bi omejevali odmere. Največji ocenjeni odmerek je obsegal večkratno intravensko aplikacijo 10 mg/kg.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za selektivno zaviranje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L04AA17

Mehanizem delovanja

Adalimumab se specifično veže na TNF in nevtralizira njegovo biološko delovanje, ker zavre njegovo interakcijo z receptorji p55 in p75 za TNF na površini celic.

Adalimumab modulira tudi biološke odzive, ki jih sproži ali uravnava TNF, vključno s spremembami koncentracije adhezijskih molekul, odgovornih za migracijo levkocitov (ELAM-1, VCAM-1 in ICAM-1 z IK_{50} $1-2 \times 10^{-10}$ M).

Farmakodinamični učinki

Po zdravljenju s Trudexo so pri bolnikih z revmatoidnim artritisom opazili hitro znižanje reaktantov akutne faze vnetja (C-reaktivnega proteina (CRP) in hitrosti sedimentacije eritrocitov (SR)) in serumskih citokinov (IL-6) v primerjavi z izhodiščem. Po uporabi Trudexe se je zmanjšala tudi serumska raven matriksnih metaloproteinaz (MMP-1 in MMP-3), ki povzročajo remodeliranje tkiva, odgovorno za uničenje hrustanca. S Trudexo zdravljnim bolnikom so se ponavadi izboljšali hematološki znaki kroničnega vnetja.

Pri pacientih s Crohnovo boleznijo so opazili tudi naglo znižanje koncentracij CRP.

Klinične raziskave

Revmatoidni artritis

V vseh kliničnih preskušanjih pri revmatoidnem artritisu so Trudexo ocenili pri več kot 3000 bolnikih. Nekatere bolnike so zdravili do 60 mesecev. Učinkovitost in varnost Trudexe za zdravljenje revmatoidnega artritisa so ocenili v petih randomiziranih, dvojno slepih in dobro kontroliranih študijah.

Raziskava I je ocenila 271 bolnikov z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let, pri katerih zdravljenje z vsaj enim imunomodulirajočim antirevmatičnim zdravilom ni bilo uspešno, pri katerih metotreksat v odmerkih od 12,5 do 25 mg (10 mg, če so bili intolerantni za metotreksat) vsak teden ni bil dovolj učinkovit in pri katerih je odmerek metotreksata od 10 do 25 mg ostal stalen vsak teden. Bolniki so 24 tednov vsak drugi teden dobivali odmerke 20, 40 ali 80 mg Trudexe ali placebo.

Raziskava II je ocenila 544 bolnikov z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let, pri katerih zdravljenje z vsaj enim imunomodulirajočim antirevmatičnim zdravilom ni bilo uspešno. Bolniki so 26 tednov dobivali odmerka 20 ali 40 mg Trudexe v subkutani injekciji vsak drugi teden s placebo vsak vmesni teden ali vsak teden; placebo so dobivali vsak teden enako dolgo. Uporaba drugih imunomodulirajočih zdravil ni bila dovoljena.

Raziskava III je ocenila 619 bolnikov z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let, pri katerih metotreksat v odmerkih od 12,5 do 25 mg (10 mg, če so bili intolerantni za metotreksat) vsak teden ni bil dovolj učinkovit in pri katerih je odmerek metotreksata ostal stalen od 12,5 do 25 mg vsak teden. V tej raziskavi so bile tri skupine. Prva je 52 tednov vsak teden dobivala injekcije placeba, druga je 52 tednov vsak teden dobivala 20 mg Trudexe, tretja pa je vsak drugi teden dobivala 40 mg Trudexe in injekcije placeba vsak vmesni teden. Potem so bolnike vključili v odprto nadaljevalno fazo, med katero so dobivali 40 mg Trudexe vsak drugi teden v obdobju do 60 mesecev.

Raziskava IV je v prvi vrsti ocenila varnost pri 636 bolnikih z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let. Bolniki so bili lahko bodisi naivni za imunomodulirajoča antirevmatična zdravila bodisi so ohranili svojo prejšnjo revmatološko terapijo pod pogojem, da je bila ta terapija stabilna vsaj 28 dni. Terapije so vključevale metotreksat, leflunomid, hidroksiklorokin, sulfasalazin in/ali soli zlata. Bolnike so randomizirali na 40 mg Trudexe ali placebo vsak drugi teden za 24 tednov.

Študija V je ocenila 799 odraslih bolnikov, ki še niso dobivali metotreksata in so imeli zmerno do zelo aktiven zgođen revmatoidni artritis (povprečno trajanje bolezni manj kot 9 mesecev). Ta študija je ocenila učinkovitost treh shem (kombinirana terapija s Trudexo 40 mg vsak drugi teden/metotreksatom, monoterapija s Trudexo 40 mg vsak drugi teden in monoterapija z metotreksatom) za zmanjšanje znakov in simptomov ter hitrosti napredovanja sklepne okvare pri revmatoidnem artritisu v obdobju 104 tednov.

Primarna končna točka v raziskavah I, II in III ter sekundarna končna točka v raziskavi IV je bil odstotek bolnikov, ki so po 24 oz. 26 tednih dosegli odziv 20 po ACR. Primarna končna točka študije V je bil odstotek bolnikov, ki so do 52. tedna dosegli odziv ACR 50. V študijah III in V je bila dodatna primarna končna točka po 52 tednih upočasnitev napredovanja bolezni (ugotovljena z izvidi rentgenskega slikanja). Študija III je imela kot primarno končno točko tudi spremembe v kakovosti življenja.

Odziv po ACR

Odstotek bolnikov, zdravljenih s Trudexo, ki so dosegli odziv 20, 50 in 70 po ACR, se je v raziskavah I, II in III skladal. Rezultati odmerka 40 mg vsak drugi teden so strnjeni v tabeli 3.

Tabela 3: Odziv po ACR v raziskavah, kontroliranih s placebom (odstotek bolnikov)

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

^a Raziskava I po 24 tednih, raziskava II po 26 tednih in raziskava III po 24 in 52 tednih

^b 40 mg Trudexe vsak drugi teden

^c MTX = metotreksat

^{**}p < 0,01, Trudexa v prim. s placebom;

V raziskavah I–IV so se v primerjavi s placebom po 24 oz. 26 tednih izboljšali vsi posamezni elementi meril odziva po ACR (število bolečih in oteklih sklepov, zdravnikova in bolnikova ocena aktivnosti bolezni in bolečin, vrednost indeksa invalidnosti (HAQ) in vrednost CRP (mg/dl)). V raziskavi III so se ta izboljšanja ohranila 52 tednov. Poleg tega se je delež odziva po ACR ohranil pri večini bolnikov, ki so jih med odprto nadaljevalno fazo spremljali do 104. tedna. 114 od 207 bolnikov je nadaljevalo z jemanjem 40 mg Trudexe vsak drugi teden 60 mesecev. Med temi je imelo 60. mesec 86 bolnikov odziv po ACR 20, 72 bolnikov odziv po ACR 50 in 41 bolnikov odziv po ACR 70.

V raziskavi IV je bil odziv 20 po ACR pri bolnikih, zdravljenih s Trudexo in standardno oskrbo, statistično značilno boljši kot pri bolnikih, zdravljenih s placebom in standardno oskrbo (p < 0,001).

V študijah I–IV so s Trudexo zdravljeni bolniki v primerjavi s prejemniki placeba dosegli statistično značilen odziv 20 in 50 po ACR že en do dva tedna po začetku zdravljenja.

V študiji V pri bolnikih z zgodnjim revmatoidnim artritisom, ki še niso dobivali metotreksata, je kombinirana terapija s Trudexo in metotreksatom po 52 tednih prinesla hitrejše in značilno večje odzive ACR kakor monoterapija z metotreksatom ali monoterapija s Trudexo, odzivi pa so se ohranili do 104. tedna (glejte tabelo 4).

Tabela 4: Odzivi ACR v študiji V (odstotek bolnikov)

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

- ^a Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z metotreksatom in kombinirane terapije s Trudexo/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.
- ^b Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije s Trudexo in kombinirane terapije s Trudexo/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.
- ^c Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije s Trudexo in monoterapije z metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

Po 52. tednih je klinično remisijo ($\text{DAS28} < 2,6$) doseglo 42,9% bolnikov, ki so dobivali kombinirano terapijo s Trudexo/metotreksatom, 20,6% bolnikov, ki so dobivali metotreksat v monoterapiji, in 23,4% bolnikov, ki so dobivali Trudexo v monoterapiji. Za doseganje nizkega stanja bolezni pri bolnikih z nedavno diagnosticiranim zmernim do hudim revmatoidnim artritisom je bila kombinirana terapija s Trudexo in metotreksatom klinično in statistično boljša od monoterapije z metotreksatom ($p < 0,001$) in monoterapije s Trudexo ($p < 0,001$). V obeh krakih z monoterapijo je bil odziv podoben ($p = 0,447$).

Rentgenografski odziv

Bolniki, ki so v raziskavi III dobivali Trudexo, so imeli revmatoidni artritis v povprečju približno 11 let. V raziskavi so strukturno prizadetost sklepov ocenjevali rentgenografsko. Okvaro so izrazili kot spremembo modificirane celotne Sharpove ocene in njenih komponent, ocene erozij in ocene zožitve sklepne špranje. Pri bolnikih, ki so dobivali Trudexo in metotreksat, je bilo po 6 in 12 mesecih (glejte tabelo 5) statistično značilno manj rentgenografskih znakov napredovanja kot pri bolnikih, ki so dobivali samo metotreksat. Podatki iz odprte podaljšane faze kažejo, da se upočasnitev napredovanja strukturne prizadetosti sklepov ohrani vseh 60 mesecev v tej podskupini bolnikov. 113 od 207 bolnikov, ki so bili zdravljeni s 40 mg Trudexe vsak drugi teden, so rentgenografsko ocenili po 5-ih letih. Med temi bolniki jih 66 ni kazalo napredovanja strukturne prizadetosti izražene s spremembo celotne Sharpove ocene 0 ali manj.

Tabela 5: Povprečne rentgenografske spremembe v 12 mesecih raziskave III

	placebo/MTX ^a	TRUDEXA/MTX X 40 mg vsak drugi teden	placebo/MTX- TRUDEXA/MTX (95% interval zaupanja ^b)	vrednost p
Celotna Sharpova ocena	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Ocena erozij	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
Ocena ZSS ^d	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^a metotreksat

^b 95% intervali zaupanja za razlike v spremembi ocen med metotreksatom in Trudexo

^c na podlagi analize rangov

^d zožitev sklepne špranje

V študiji V so strukturno okvaro sklepov ocenili rentgenografsko in jo izrazili kot razliko v modificirani celotni Sharpovi oceni (glejte tabelo 6).

Tabela 6: Povprečne rentgenografske spremembe po 52 tednih študije V

Odziv	MTX n = 257 (95% interval zaupanja)	Trudexa n = 274 (95% interval zaupanja)	Trudexa/MTX n = 268 (95% interval zaupanja)	vrednost p ^a	vrednost p ^b	Vrednost p ^c
Celotna Sharpova ocena	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Ocena erozij	3,7 (2,7-4,7)	3,0 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001

Seštevek JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	< 0,151
--------------	---------------	---------------	-------------	---------	--------	---------

^a Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z metotreksatom in kombinirane terapije s Trudexo/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U

^b Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije s Trudexo in kombinirane terapije s Trudexo/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U

^c Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije s Trudexo in monoterapije z metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

Po 52 oz. 104 tednih zdravljenja je bil v skupini s kombinirano terapijo s Trudexo in metotreksatom odstotek bolnikov brez napredovanja bolezni (sprememba prilagojene Sharpove ocene od izhodišča $\leq 0,5$) značilno večji (63,8% oz. 61,2%) kot v skupinah, ki sta prejemale monoterapijo z metotreksatom (37,4% in 33,5%, $p < 0,001$) ali monoterapijo s Trudexo (50,7%, $p < 0,002$, oz. 44,5%, $p < 0,001$).

Kakovost življenja in telesna funkcija

Z zdravjem povezano kakovost življenja in telesno funkcijo so v štirih originalnih ustreznih in dobro kontroliranih raziskavah ocenjevali z indeksom invalidnosti z vprašalnikom HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) in je bila v raziskavi III vnaprej določena primarna končna točka po 52 tednih. V vseh štirih raziskavah se je indeks invalidnosti po vprašalniku HAQ od izhodišča do 6. meseca z vsemi odmerki/shemami Trudexe izboljšal statistično značilno bolj kot s placebom; v raziskavi III so isto ugotovili po 52 tednih. Te izsledke podpirajo rezultati SF 36 (*Short Form Health Survey*) za vse odmerke/sheme Trudexe v vseh štirih raziskavah, s statistično značilnim seštevkom PCS (*Physical Component Summary*) in statistično značilnima seštevkom za področje bolečin in vitalnosti za odmerek 40 mg vsak drugi teden. V vseh treh raziskavah (raziskave I, III in IV), v katerih so ocenjevali utrujenost s funkcijsko oceno terapije kronične bolezni (*functional assessment of chronic illness therapy* (FACIT)), so ugotovili statistično značilno zmanjšanje utrujenosti.

V študiji III se je izboljšanje telesne funkcije ohranilo vseskozi do 206. tedna (60. meseca) odprte faze zdravljenja. Izboljšanje kvalitete življenja se je ocenjevalo do 156. tedna (36. meseca). V tem času se je izboljšanje ohranjalo.

V študiji V sta se indeks invalidnosti HAQ in telesna komponenta SF 36 ob kombinirani terapiji s Trudexo in metotreksatom po 52 tednih izboljšala bolj ($p < 0,001$) kot ob monoterapiji z metotreksatom ali ob monoterapiji s Trudexo; to se je ohranilo do 104. tedna.

Psoriatični artritis

Uporabo Trudexe 40 mg vsak drugi teden so pri bolnikih z zmernim do hudim aktivnim psoriatičnim artritisom proučili v dveh s placebom kontroliranih študijah, študiji VI in študiji VII. Študija VI je trajala 24 tednov. V njej so zdravili 313 odraslih, ki se niso ustrezno odzvali na terapijo z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili; približno 50% od teh je jemalo metotreksat. Študija VII je trajala 12 tednov. V njej so zdravili 100 bolnikov, ki se niso ustrezno odzvali na imunomodulirajočo terapijo.

Zaradi majhnega števila bolnikov ni dovolj dokazov o učinkovitosti Trudexe pri bolnikih s psoriatično artropatijo, podobno ankilozirajočemu spondilitisu (glejte tabelo 7).

Tabela 7: Odziv ACR v študijah psoriatičnega artritisa, kontroliranih s placebom (odstotek bolnikov)

	Študija VI		Študija VII	
odziv	placebo N = 162	Trudexa N = 151	placebo N = 49	Trudexa N = 51
ACR 20				
12. teden	14%	58%***	16%	39%*
24. teden	15%	57%***	np	np
ACR 50				

12. teden	4%	36%***	2%	25%***
24. teden	6%	39%***	np	np
ACR 70				
12. teden	1%	20%***	0%	14%*
24. teden	1%	23%***	np	np

*** p < 0,001 za vse primerjave med Trudexo in placebom

* p < 0,05 za vse primerjave med Trudexo in placebom

np ne pride v poštev

Odzivi ACR v študiji VI so bili podobni ob sočasni terapiji z metotreksatom in brez nje. Telesno delovanje, ocenjeno s HAQ in SF 36 (Short Form Health Survey), se je pri bolnikih, ki so dobivali Trudexo, od izhodišča do 24. tedna izboljšalo.

Ankilozirajoči spondilitis

Trudexo 40 mg vsak drugi teden so ocenili v dveh randomiziranih 24-tedenskih dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah pri 393 bolnikih z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom (povprečna izhodiščna ocena aktivnosti bolezni [indeks BASDAI (Bathov indeks bolezenske aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa – *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)] je bil v vseh skupinah 6,3), ki se niso odzvali ustrezno na konvencionalno terapijo. Devetinsedemdeset (20,1%) bolnikov je sočasno dobivalo imunomodulacijska antirevmatična zdravila, 37 (9,4%) bolnikov pa glukokortikoide. Slepjenemu obdobju je sledilo odprto obdobje, med katerim so bolniki dobivali 40 mg Trudexe vsak drugi teden subkutano, do največ dodatnih 28 tednov. Preiskovanci (n = 215, 54,7%), ki 12. ali 16. ali 20. teden niso dosegli ASAS 20, so začeli v predčasni odprti fazi dobivati 40 mg adalimumaba vsak drugi teden subkutano, v poznejših statističnih analizah dvojno slepe faze pa so bili obravnavani kot neodzivni bolniki.

Rezultati obsežnejše študije (VIII) pri 315 bolnikih so pri bolnikih, ki so dobivali Trudexo, pokazali statistično značilno izboljšanje znakov in simptomov ankilozirajočega spondilitisa v primerjavi s placebom. Značilen odziv so najprej opazili po 2 tednih in se je ohranil do 24. tedna (tabela 8).

Tabela 8 - Odzivi učinkovitosti v študiji AS, kontrolirani s placebom - študija VIII
Zmanjšanje znakov in simptomov

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

***, ** Statistično značilno pri p < 0,001, < 0,01 za vse primerjave med Trudexo in placebom po 2, 12 in 24 tednih

- ^a Ocene pri ankilozirajočem spondilitisu (*Assessments in Ankylosing Spondylitis*)
^b Bathov indeks bolezenske aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)

Bolniki, ki so dobivali Trudexo, so imeli po 12 tednih značilno večje izboljšanje (ki se je ohranilo do 24. tedna) SF36 in ASQoL (Vprašalnik o kakovosti življenja pri ankilozirajočem spondilitisu – *Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire*).

Podobni trendi (ki pa niso bili vsi statistično značilni) so bili opazni v manjši, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji (IX) pri 82 odraslih bolnikih z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom.

Crohnova bolezen

Varnost in učinkovitost Trudexe so ocenili pri več kot 1400 bolnikih z zmerno do hudo, aktivno Crohnovo boleznijo (indeks aktivnosti Crohnove bolezni [CDAI] ≥ 220 in ≤ 450) v randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah. Pri 478 zajetih bolnikih (32%) je bila bolezen opredeljena kot huda (seštevek CDAI > 300 ter sočasno zdravljenje s kortikosteroidom in/ali imunosupresivom), kar ustreza populaciji, opredeljeni pri indikacijah (glejte poglavje 4.1). Dovoljena je bila sočasna uporaba stabilnih odmerkov aminosalicilatov, kortikosteroidov in/ali imunomodulacijskih zdravil; 79% bolnikov je še naprej prejelo vsaj eno od takšnih zdravil.

Indukcijo klinične remisije (opredeljene kot CDAI < 150) so ocenili v dveh študijah, CLASSIC I in GAIN. V študiji CLASSIC I so 299 bolnikov, ki pred tem še niso dobivali antagonistov TNF, randomizirali v eno od štirih skupin: placebo 0. in 2. teden, 160 mg Trudexe 0. teden in 80 mg 2. teden, 80 mg 0. teden in 40 mg 2. teden oziroma 40 mg 0. teden in 20 mg 2. teden. V študiji GAIN so 325 bolnikov, ki so se nehali odzivati na infliksimab ali ga niso prenesli, randomizirali bodisi na 160 mg Trudexe 0. teden in 80 mg 2. teden bodisi na placebo 0. in 2. teden. Študija ni vključila primarno neodzivnih bolnikov in ti tako niso bili dodatno ocenjeni.

Vzdrževanje klinične remisije je ocenjevala študija CHARM. V tej študiji je 854 bolnikov po odprtem protokolu dobilo 80 mg 0. teden in 40 mg 2. teden. Na 4. teden so bolnike randomizirali na 40 mg vsak drugi teden, 40 mg vsak teden ali placebo; v celoti je študija trajala 56 tednov. Bolnike s kliničnim odzivom (znižanje CDAI ≥ 70) 4. teden so stratificirali in analizirali ločeno od bolnikov brez kliničnega odziva 4. teden. Po 8. tednu je bilo dovoljeno postopno zmanjševanje kortikosteroida.

Indukcijo remisije in deleže odziva v študijah CLASSIC I in GAIN prikazuje tabela 9.

**Tabela 9: Indukcija klinične remisije in odziva
(odstotek bolnikov)**

	CLASSIC I: Bolniki, ki še niso dobivali infliksimaba			GAIN: Bolniki, ki so že dobivali infliksimab	
	placebo n = 74	Trudexa 80/40 mg n = 75	Trudexa 160/80 mg n = 76	placebo n = 166	Trudexa 160/80 mg n = 159
4. teden					
Klinična remisija	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klinični odziv (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**
Vse vrednosti p so za parne primerjave deležev med Trudexo in placebom.					
* p < 0,001					
** p < 0,01					

Z indukcijskima shemama 160/80 mg in 80/40 mg so do 8. tedna ugotovili podobne deleže remisij; neželeni učinki so bili pogostejši v skupini s shemo 160/80 mg.

V študiji CHARM je imelo 4. teden klinični odziv 58% (499/854) bolnikov; ti so bili ocenjeni v primarni analizi. Od tistih, ki so imeli 4. teden klinični odziv, jih je 48% predhodno dobilo drugo terapijo proti TNF. Vzdrževanje remisije in deleže odziva prikazuje tabela 10. Rezultati glede klinične remisije so ostali razmeroma stalni, ne glede na prejšnje prejetje antagonistov TNF.

**Tabela 10: Vzdrževanje klinične remisije in odziva
(odstotek bolnikov)**

	placebo	40 mg Trudexe vsak drugi teden	40 mg Trudexe vsak teden
26. teden	n = 170	n = 172	n = 157
Klinična remisija	17%	40%*	47%*
Klinični odziv (CR-100)	27%	52%*	52%*
Bolniki v remisiji brez steroidov za ≥ 90 dni ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
56. teden	n = 170	n = 172	n = 157
Klinična remisija	12%	36%*	41%*
Klinični odziv (CR-100)	17%	41%*	48%*
Bolniki v remisiji brez steroidov za ≥ 90 dni ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**
* p < 0,001 za parne primerjave deležev med Trudexo in placebom			
** p < 0,02 za parne primerjave deležev med Trudexo in placebom			
^a Od tistih, ki so izhodiščno dobivali kortikosteroide.			

Med bolniki, ki so bili 4. teden brez odziva, se je do 12. tedna odzvalo 43% tistih, ki so vzdrževalno dobivali Trudexo, in 30% tistih, ki so vzdrževalno dobivali placebo. To kaže, da lahko nadaljnje zdravljenje do 12. tedna koristi nekaterim bolnikom, ki se ne odzovejo do 4. tedna. Zdravljenje prek 12. tedna ni prineslo značilno več odzivov (glejte poglavje 4.2).

Kvaliteta življenja

Študiji CLASSIC I in GAIN sta pokazali statistično značilno izboljšanje celotnega seštevka po vprašalniku IBDQ (vprašalnik, specifičen za vnetno bolezen črevesa) do 4. tedna pri bolnikih, randomiziranih na shemi s Trudexo 80/40 mg in 160/80 mg, v primerjavi s placebom; razliko 26. in 56. teden je v skupinah, zdravljenih z adalimumabom, v primerjavi s placebom pokazala tudi študija CHARM.

Imunogenost

Nastanek protiteles proti adalimumabu spremljata večji očistek in manjša učinkovitost adalimumaba. Med prisotnostjo protiteles proti adalimumabu in neželenimi učinki ni očitne korelacije.

Pri bolnikih v študijah I, II in III so v obdobju od 6 do 12 mesecev ob različnih časih večkrat določali protitelesa proti adalimumabu. V ključnih preskušanjih so protitelesa proti adalimumabu odkrili pri 58/1053 (5,5%) bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 2/370 (0,5%), ki so dobivali placebo. Pri bolnikih, ki sočasno niso dobivali metotreksata, je bila incidenca 12,4%, pri tistih, ki so adalimumab uporabljali kot dodatek metotreksatu, pa 0,6%.

Med bolniki s psoriatičnim artritisom so protitelesa proti adalimumabu ugotovili pri 38/376 (10%) tistih, ki so dobivali adalimumab. Pri bolnikih, ki sočasno niso dobivali metotreksata, je bila incidenca

13,5% (24/178 bolnikov), pri tistih, ki so adalimumab uporabljali kot dodatek metotreksatu, pa 7% (14 od 198 bolnikov).

Med bolniki z ankilozirajočim spondilitisom so protitelesa ugotovili pri 17/204 (8,3%) tistih, ki so dobivali adalimumab. Pri bolnikih, ki sočasno niso dobivali metotreksata, je bila incidenca 16/185 (8,6%), pri tistih, ki so adalimumab uporabljali kot dodatek metotreksatu, pa 1/19 (5,3%).

Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo so identificirali protitelesa proti adalimumabu pri 7 od 269 oseb (2,6%), ki so bile zdravljene z adalimumabom.

Ker so analize imunogenosti specifične za posamezno zdravilo, primerjava z deleži protiteles pri drugih zdravilih ne pride v poštev.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po subkutani uporabi enega samega 40 mg odmerka sta bili absorpcija in distribucija adalimumaba počasni in največja koncentracija v serumu je bila dosežena približno 5 dni po uporabi. Povprečna absolutna biološka uporabnost adalimumaba, ocenjena iz treh raziskav po enem 40 mg odmerku subkutano, je 64%. Po enem samem intravenskem odmerku od 0,25 do 10 mg/kg so bile koncentracije sorazmerne odmerku. Po odmerkih 0,5 mg/kg (~40 mg) je bil očistek od 11 do 15 ml/uro, volumen distribucije (V_{ss}) od 5 do 6 litrov in povprečni razpolovni čas terminalne faze približno dva tedna. Koncentracije adalimumaba v sinovijski tekočini več bolnikov z revmatoidnim artritisom so bile od 31 do 96% tistih v serumu.

Po subkutani uporabi 40 mg Trudexe vsak drugi teden pri bolnikih z revmatoidnim artritisom (RA) so bile povprečne najmanjše koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja približno 5 µg/ml (brez sočasne uporabe metotreksata) in od 8 do 9 µg/ml (s sočasno uporabo metotreksata). Najnižje koncentracije adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja so naraščale približno sorazmerno odmerku po 20, 40 in 80 mg vsak drugi teden in vsak teden subkutano.

Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo doseže polnilni odmerek 80 mg Trudexe na 0. teden, ki mu sledi 40 mg Trudexe 2. teden, med obdobjem indukcije najnižjo koncentracijo v serumu približno 5,5 µg/ml. Polnilni odmerek 160 mg Trudexe na 0. teden, ki mu sledi 80 mg Trudexe 2. teden, doseže med obdobjem indukcije najnižjo koncentracijo v serumu približno 12 µg/ml. Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, ki so dobivali vzdrževalni odmerek 40 mg Trudexe vsak drugi teden, so ugotovili najnižjo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja približno 7 µg/ml.

Analize populacijske farmakokinetike s podatki za več kot 1.300 bolnikov z revmatoidnim artritisom so pokazale trend k večjemu navideznemu očistku adalimumaba z večanjem telesne teže. Po korekciji za razlike v teži se je izkazalo, da spol in starost po vsem sodeč minimalno vplivata na očistek adalimumaba. Ugotovljeno je bilo, da so koncentracije prostega adalimumaba (tiste, ki ni vezan na protitelesa proti adalimumabu) v serumu manjše pri bolnikih, ki imajo merljivo raven teh protiteles. Trudexa ni raziskana pri otrocih in bolnikih z okvaro jeter ali ledvic.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi študij toksičnosti posameznih odmerkov, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Raziskava embrio-fetalne razvojne toksičnosti/perinatalnega razvoja je bila narejena pri opicah *Cynomologous* z odmerki 0,30 in 100 mg/kg (od 9 do 17 opic na skupino) in ni pokazala znakov okvare plodov zaradi adalimumaba. Z adalimumabom niso bile narejene raziskave kancerogenosti in standardne ocene plodnosti ter poporodne toksičnosti, in sicer zato, ker ni ustreznih modelov za protitelo z omejeno navzkrižno reaktivnostjo z glodalskim TNF, in zaradi nastanka nevtralizirajočih protiteles pri glodalcih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
citronska kislina monohidrat
natrijev citrat
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
natrijev klorid
polisorbat 80
natrijev hidroksid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij o kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

18 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C). Brizgo shranjujte v zunanji ovojnini. Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta obojnice in vsebina

Trudexa 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) za enkratno bolnikovo uporabo.

Pakiranja:

- 1 napolnjena injekcijska brizga (0,8 ml sterilne raztopine) z 1 alkoholnim zložencem v pretisnem omotu.
- 2 napolnjeni injekcijski brizgi (0,8 ml sterilne raztopine), vsaka z 1 alkoholnim zložencem, v pretisnem omotu.
- 4 napolnjene injekcijske brizge (0,8 ml sterilne raztopine), vsaka z 1 alkoholnim zložencem, v pretisnem omotu.
- 6 napolnjenih injekcijskih brizg (0,8 ml sterilne raztopine), vsaka z 1 alkoholnim zložencem, v pretisnem omotu.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/257/002

EU/1/03/257/003

EU/1/03/257/004

EU/1/03/257/005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

1. september 2003

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

{MM/LLLL}

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Trudexa 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi s ščitnikom za iglo

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 0,8 ml napolnjena injekcijska brizga z enim odmerkom vsebuje 40 mg adalimumaba.

Adalimumab je rekombinantno humano monoklonsko protitelo, pridobljeno v celicah jajčnika kitajskega hrčka.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi s ščitnikom za iglo

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Revmatoidni artritis

Trudexa je v kombinaciji z metotreksatom indicirana za:

- Zdravljenje zmernega do hudega aktivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih bolnikih, kadar odziv na imunomodulirajoča zdravila, vključno z metotreksatom, ni zadosten.
- Zdravljenje hudega, aktivnega in progresivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih, ki prej še niso dobivali metotreksata.

Trudexa je mogoče uporabiti kot monoterapijo v primeru intolerance za metotreksat ali kadar nadaljnje zdravljenje z metotreksatom ni primerno.

Dokazano je, da Trudexa upočasni napredovanje rentgenografsko merjene prizadetosti sklepov in izboljša telesno funkcijo, kadar se uporablja v kombinaciji z metotreksatom.

Psoriatični artritis

Trudexa je indicirana za zdravljenje aktivnega in napredujočega psoriatičnega artritisa pri odraslih, če odziv na predhodno zdravljenje z imunomodulirajočimi antirevmatiki ni bil ustrezen.

Ankilozirajoči spondilitis

Trudexa je indicirana za zdravljenje hudega aktivnega ankilozirajočega spondilitisa pri odraslih, ki se na konvencionalno terapijo ne odzovejo ustrezno.

Crohnova bolezen

Trudexa je indicirana za zdravljenje hude, aktivne Crohnove bolezni pri bolnikih, ki se ne odzovejo na popoln in ustrezen cikel zdravljenja s kortikosteroidom in/ali imunosupresivom, ali pa takšnega zdravljenja ne prenesejo oz. imajo zanj medicinske kontraindikacije.

Za indukcijsko zdravljenje morate Trudexo uporabiti v kombinaciji s kortikosteroidi. V primeru intolerance za kortikosteroide ali kadar nadaljnje zdravljenje s kortikosteroidi ni primerno, lahko Trudexo uporabite tudi v monoterapiji (glejte poglavje 4.2).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje s Trudexo mora uvesti in nadzorovati zdravnik specialist, izkušen v diagnosticiranju in zdravljenju revmatoidnega artritisa, psoriatičnega artritisa, ankilozirajočega spondilitisa ali Crohnove bolezni. Bolniki, ki se zdravijo s Trudexo, morajo dobiti posebno opozorilno izkaznico.

Bolniki, ki se naučijo pravilnega postopka injiciranja, si Trudexo lahko injicirajo sami, če zdravnik presodi, da je to primerno, in je zagotovljeno ustrezno medicinsko spremljanje.

Med zdravljenjem s Trudexo je treba optimizirati druge sočasne terapije (npr. kortikosteroide in/ali imunomodulacijska zdravila).

Odrasli

Revmatoidni artritis

Priporočeni odmerek Trudexe za odrasle bolnike z revmatoidnim artritisom je 40 mg adalimumaba vsak drugi teden v enkratnem odmerku v subkutani injekciji. Med zdravljenjem s Trudexo je treba še naprej uporabljati metotreksat.

Med zdravljenjem s Trudexo je mogoče nadaljevati z uporabo glukokortikoidov, salicilatov, nesteroidnih protivnetnih zdravil ali analgetikov. Za kombinirano uporabo z drugimi imunomodulirajočimi zdravili razen metotreksata glejte poglavji 4.4 in 5.1.

Med monoterapijo lahko nekaterim bolnikom, ki se jim odziv na Trudexo zmanjša, koristi zvečanje odmerka adalimumaba na 40 mg vsak teden.

Psoriatični artritis in ankilozirajoči spondilitis

Priporočeni odmerek Trudexe pri bolnikih s psoriatičnim artritisom in ankilozirajočim spondilitisom je 40 mg adalimumaba, apliciran v enkratni subkutani injekciji vsak drugi teden..

Dosegljivi podatki za vse navedene indikacije kažejo, da se klinični odziv ponavadi pojavi v 12 tednih zdravljenja. Pri bolnikih, ki se v tem obdobju ne odzovejo, je treba dobro razmisliti, ali naj nadaljujejo zdravljenje.

Crohnova bolezen

Priporočena shema odmerjanja Trudexe med indukcijo je pri odraslih bolnikih s hudo Crohnovo boleznijo 80 mg 0. teden in nato 40 mg 2. teden. Če je potreben hitrejši odziv na zdravljenje, lahko uporabite shemo 160 mg 0. teden (odmerek lahko aplicirate s štirimi injiciranjmi na en dan ali z dvema injiciranjema na dan dva dni zapored) in 80 mg 2. teden. Ob tem se morate zavedati, da je tveganje za neželene učinke med indukcijo večje.

Po indukcijskem zdravljenju je priporočeni odmerek 40 mg v subkutani injekciji vsak drugi teden. Če bolnik neha uporabljati Trudexo, pa se znaki in simptomi bolezni ponovijo, je mogoče Trudexo znova uvesti. Izkušnje s ponovno uporabo po več kot 8 tednih od prejšnjega odmerka je malo.

Med vzdrževalnim zdravljenjem, je mogoče kortikosteroide postopoma zmanjšati v skladu s smernicami za klinično prakso.

Nekaterim bolnikom, ki se jim odziv zmanjša, lahko koristi povečanje odmerka Trudexe na 40 mg vsak teden.

Nekaterim bolnikom, ki se ne odzovejo do 4. tedna, lahko koristi nadaljnje vzdrževalno zdravljenje do 12. tedna. Pri bolnikih, ki se v tem obdobju ne odzovejo, je treba nadaljevanje zdravljenja dobro pretehtati.

Starejši bolniki

Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Otroci in mladostniki

Izkušenj pri otrocih ni.

Okvarjeno delovanje ledvic in/ali jeter

Trudexa pri teh populacijah bolnikov še ni bila preskušena. Priporočil za odmerjanje ni mogoče dati.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

Aktivna tuberkuloza ali druge hude okužbe, npr. sepsa, in oportunistične okužbe (glejte poglavje 4.4).

Zmerno do hudo srčno popuščanje (razred III/IV po NYHA) (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Okužbe

Bolnike je treba pred, med in po zdravljenju s Trudexo natančno kontrolirati glede okužb, vključno s tuberkulozo. Ker lahko eliminacija adalimumaba traja do pet mesecev, je treba bolnike ves ta čas nadzirati.

Zdravljenja s Trudexo se ne sme začeti pri bolnikih z aktivnimi okužbami, vključno s kroničnimi ali lokaliziranimi, dokler te niso obvladane.

Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem s Trudexo pojavi nova okužba, je treba natančno nadzirati. Če se pri bolniku pojavi nova resna okužba, je treba uporabo Trudexe prekiniti, dokler okužba ni obvladana. Pri odločanju za uporabo Trudexe je potrebna previdnost pri bolnikih z anamnezo ponavljajoče se okužbe ali z osnovnimi boleznimi, ki lahko zvečajo nagnjenost k okužbam, vključno s sočasno uporabljenimi imunosupresivnimi zdravili.

Med uporabo Trudexe so bile opisane resne okužbe, sepsa, tuberkuloza in druge oportunistične okužbe, tudi s smrtnimi primeri.

Resne okužbe:

V kliničnih preskušanjih so pri bolnikih, ki so prejeli Trudexo, ugotovili večje tveganje za resne okužbe; pomarketiška poročila to potrjujejo. Posebno pomembne okužbe so npr. pljučnica, pielonefritis, septični artritis in septikemija.

Tuberkuloza:

Pri bolnikih, zdravljenih s Trudexo, so bili opisani primeri tuberkuloze. Opozoriti je treba, da je bila v večini teh primerov tuberkuloza zunajpljučna, tj. diseminirana.

Pred začetkom zdravljenja s Trudexo je vse bolnike treba pregledati glede aktivne ali neaktivne (latentne) tuberkulozne okužbe. Pregled mora obsegati podrobno zdravstveno anamnezo z osebno anamnezo tuberkuloze ali morebitnih predhodnih stikov z bolniki z aktivno tuberkulozo ter predhodnega in/ali trenutnega imunosupresivnega zdravljenja. Pri vseh bolnikih je treba narediti ustrezne presejalne preiskave, tj. tuberkulinski kožni test in rentgensko slikanje prsnih organov (veljajo lahko lokalna priporočila). Izvedbo teh preiskav je priporočljivo vpisati v bolnikovo opozorilno izkaznico. Zdravniki se morajo zavedati tveganja za lažno negativne izvide tuberkulinskega kožnega testa, zlasti pri hudo bolnih ali imunsko oslabilih bolnikih.

Če se odkrije aktivna tuberkuloza, se zdravljenja s Trudexo ne sme začeti (glejte poglavje 4.3).

Če se odkrije latentna tuberkuloza, je treba pred začetkom zdravljenja s Trudexo uvesti ustrezno protituberkulozno profilakso v skladu z lokalnimi priporočili. V takšnih primerih je treba zelo natančno pretehtati korist in tveganje zdravljenja s Trudexo.

Bolnikom je treba naročiti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če med zdravljenjem s Trudexo ali po njem doživijo znake ali simptome (npr. trdovraten kašelj, hujšanje/izgubljanje teže, nekoliko zvišano telesno temperaturo), ki nakazujejo tuberkulozno okužbo.

Druge oportunistične okužbe:

Opisani so primeri resnih in hudih oportunističnih okužb, povezanih s terapijo s Trudexo, npr. pnevmocistična pljučnica, diseminirana histoplazmoza, listerioza in aspergiloza.

Če se pri bolniku, ki dobiva Trudexo, pojavijo dolgotrajni oz. atipični simptomi ali znaki okužbe ali pa splošno poslabšanje, je treba pomisliti na prevalentne oportunistične bolezni.

Reaktivacija hepatitisa B

Pri bolnikih, ki so bili kronični nosilci virusa hepatitisa B in so dobivali antagonist TNF (vključno s Trudexo), so opazili reaktivacijo hepatitisa B. Nekaj primerov se je končalo s smrtjo. Bolnike, ki jih ogroža okužba s HBV, je treba pred začetkom zdravljenja s Trudexo oceniti glede znakov okužbe s HBV v preteklosti. Nosilce HBV, ki potrebujejo zdravljenje s Trudexo, je treba ves čas zdravljenja in več mesecev po koncu zdravljenja natančno spremljati glede znakov in simptomov aktivne okužbe s HBV. O zdravljenju nosilcev HBV s protivirusno terapijo v kombinaciji z antagonistom TNF za preprečitev reaktivacije HBV ni zadostnih podatkov. Pri bolnikih, ki se jim pojavi reaktivacija HBV, je treba uporabo Trudexe prekiniti in uvesti učinkovito protivirusno terapijo z ustreznim podpornim zdravljenjem.

Nevrološki zapleti

Antagonisti tumorje nekrotizirajočega faktorja (TNF), s Trudexo vred, so bili v redkih primerih povezani s pojavom ali poslabšanjem kliničnih simptomov in/ali rentgenoloških znakov demielinizirajoče bolezni. Pri odločanju za uporabo Trudexe pri bolnikih z že prej obstoječimi ali nedavno nastalimi demielinizirajočimi boleznimi osrednjega živčevja je potrebna previdnost.

Alergijske reakcije

V kliničnih raziskavah med subkutano uporabo Trudexe ni bilo opisanih resnih alergijskih neželenih reakcij. S Trudexo povezane alergijske reakcije, ki niso bile resne, so se v kliničnih raziskavah pojavljale občasno. V pomarketiškem obdobju so po uporabi Trudexe v zelo redkih primerih poročali o resnih alergijskih reakcijah, vključno z anafilaksijo. Če se pojavi anafilaktična reakcija ali kakšna druga resna alergijska reakcija, je treba uporabo Trudexe nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Pokrovček igle na brizgi vsebuje naravno gumo (lateks). To lahko povzroči hude alergijske reakcije pri bolnikih, občutljivih za lateks.

Imunosupresija

V raziskavi 64 bolnikov z revmatoidnim artritismom, zdravljenih s Trudexo, niso odkrili znakov zavrtja odložene preobčutljivosti, znižanja koncentracije imunoglobulinov ali spremembe števila efektorskih celic T in B, naravnih celic ubijalk, monocitov/makrofagov ali nevtrofilcev.

Malignomi in limfoproliferativne bolezni

V kontroliranih delih kliničnih preizkušanj z zaviralci TNF je bilo opaženih več primerov malignomov, vključno z limfomi tako pri bolnikih, ki so prejeli zaviralec TNF, kot pri kontrolnih bolnikih. Vendar je bilo pojavljanje redko. Poleg tega je pri bolnikih z revmatoidnim artritismom z dolgotrajno, zelo aktivno vnetno boleznijo zvečano osnovno tveganje za limfome, kar komplicira oceno tveganja. S sedanjim znanjem možnega tveganja za razvoj limfomov ali drugih malignomov pri bolnikih, zdravljenih z zaviralcem TNF, ni mogoče izključiti.

Študij, ki bi vključevale bolnike z anamnezo malignoma ali v katerih bi nadaljevali zdravljenje pri bolnikih, ki so razvili malignom med prejetjem Trudexe, ni bilo. Torej je potrebna dodatna previdnost, kadar razmišljamo o zdravljenju s Trudexo pri teh bolnikih (glejte poglavje 4.8).

V eksploracijskem kliničnem preskušanju infliksimaba, drugega zdravila proti TNF, pri bolnikih z zmerno do hudo kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), so med prejemniki infliksimaba zabeležili več malignomov, večinoma pljuč ali glave in vratu, kot med primerjalnimi bolniki. Vsi bolniki so imeli anamnezo hudega kajenja. Zato je treba pri bolnikih s KOPB in bolnikih, ki jih zaradi hudega kajenja bolj ogroža malignom, vsak antagonist TNF uporabljati previdno.

Hematološke reakcije

Pri uporabi zaviralcev TNF je bila v redkih primerih opisana pancitopenija, vključno z aplastično anemijo. Med uporabo Trudexe so redko poročali o neželenih učinkih na hematološki sistem, vključno z medicinsko pomembno citopenijo (npr. trombocitopenijo, levkopenijo). Vsem bolnikom je treba naročiti, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če se jim med uporabo Trudexe pojavijo znaki ali simptomi krvnih diskrazij (npr. trajno zvišana telesna temperatura, podplutbe, krvavitve, bledica). Pri bolnikih s potrjenimi pomembnimi hematološkimi nepravilnostmi je treba razmisliti o prekinitvi terapije s Trudexo.

Cepjenja

V študiji 226 odraslih preiskovancev z revmatoidnim artritismom, ki so dobivali adalimumab ali placebo, so ugotovili podobne odzive protiteles na standardno 23-valentno pnevmokokno cepivo in trivalentno virusno cepivo proti influenci. Podatkov o sekundarnem prenosu okužbe z živimi cepivi pri bolnikih, zdravljenih s Trudexo, ni. Bolniki, ki prejema Trudexo, lahko sočasno dobijo cepiva, razen živih cepiv.

Kongestivno srčno popuščanje

V klinični raziskavi z drugim antagonistom TNF so opazili poslabšanje kongestivnega srčnega popuščanja in večjo umrljivost zaradi kongestivnega srčnega popuščanja. O primerih poslabšanja kongestivnega srčnega popuščanja so poročali pri bolnikih, ki so prejeli Trudexo. Pri bolnikih z blagim srčnim popuščanjem (razred I/II po NYHA) je treba Trudexo uporabljati previdno. Pri bolnikih z zmernim ali hudim srčnim popuščanjem je Trudexa kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih, ki se jim na novo pojavijo simptomi kongestivnega srčnega popuščanja ali se jim takšni simptomi poslabšajo, je treba zdravljenje s Trudexo prekiniti.

Avtoimunska dogajanja

Zdravljenje s Trudexo lahko povzroči nastanek avtoimunskih protiteles. Vpliv dolgoročnega zdravljenja s Trudexo na nastanek avtoimunskih bolezni ni znan. Če se bolniku po zdravljenju s Trudexo pojavijo simptomi, ki nakazujejo lupusu podobni sindrom, in ima pozitivna protitelesa proti dvojnoverižni DNA, zdravljenja s Trudexo ne sme nadaljevati (glejte poglavje 4.8).

Sočasna uporaba antagonistov TNF in anakinre

V kliničnih študijah s sočasno uporabo anakinre in etanercepta, drugega antagonista TNF, so opazili hude okužbe brez dodatnih kliničnih prednosti v primerjavi z etanerceptom samim. Glede na naravo neželenih dogodkov, opaženih pri kombiniranem zdravljenju z etanerceptom in anakinro, lahko podobne toksičnosti nastanejo tudi pri uporabi anakinre in drugih antagonistov TNF. Zato kombinacija adalimumaba in anakinre ni priporočena.

Operacije

Izkušnje z varnostjo operacij pri bolnikih, zdravljenih s Trudexo, so omejene. Če je predviden kirurški poseg, je treba upoštevati dolgi razpolovni čas adalimumaba. Bolnika, ki med zdravljenjem s Trudexo potrebuje operacijo, je treba natančno nadzirati glede okužb in ustrezno ukrepati. Izkušnje z varnostjo pri bolnikih, ki so jim med zdravljenjem s Trudexo opravili artroplastiko, so omejene.

Zapora tankega črevesa

Če se bolnik ne odzove na zdravljenje Crohnove bolezni, lahko to pomeni, da ima stalno fibrotično strikturo, zaradi katere utegne biti potrebno kirurško zdravljenje. Razpoložljivi podatki kažejo, da Trudexa ne poslabša in ne povzroči striktur.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Trudexo so raziskali tako pri bolnikih z revmatoidnim artritisom in revmatoidnim artritisom, ki so Trudexo jemali v monoterapiji, kot pri tistih, ki so jo jemali hkrati z metotreksatom. Če je bila Trudexa uporabljena skupaj z metotreksatom, je bilo nastajanje protiteles v primerjavi z monoterapijo manjše. Uporaba Trudexe brez metotreksata je zvečala nastajanje protiteles, zvečala očistek in zmanjšala učinkovitost adalimumaba (glejte poglavje 5.1).

4.6 Nosečnost in dojenje

Za Trudexo ni na voljo kliničnih podatkov od nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravlilu.

V raziskavi razvojne toksičnosti pri opicah ni bilo znakov maternalne toksičnosti, embriotoksičnosti ali teratogenosti. Predkliničnih podatkov o poporodni toksičnosti adalimumaba in njegovih učinkih na plodnost ni (glejte poglavje 5.3).

Ker adalimumab zavira TNF α , bi njegova uporaba med nosečnostjo lahko okrnila normalne imunske odzive novorojenčka. Uporaba adalimumaba med nosečnostjo ni priporočljiva. Ženske v rodni dobi morajo za preprečitev nosečnosti uporabljati ustrezno kontracepcijsko zaščito in z njo nadaljevati vsaj še pet mesecev po zadnjem zdravljenju s Trudexo.

Uporaba med obdobjem dojenja

Ni znano, ali se adalimumab izloča v materinem mleku in ali se po zaužitju sistemsko absorbira.

Ker se človeški imunoglobulini izločajo v mleku, ženske ne smejo dojiti vsaj pet mesecev po zadnjem zdravljenju s Trudexo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

Klinična preskušanja

Trudexo so raziskali pri 5293 bolnikih v kontroliranih in odprtih preskušanjih, ki so trajala do 60 mesecev. Ta preskušanja so vključila bolnike z revmatoidnim artritisom (tako tiste, ki so imeli bolezen kratek čas, kot tiste, ki so jo imeli že dolgo), psoriatičnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom in Crohnovo boleznijo. Podatki v tabeli 1 temeljijo na kontroliranih študijah (I–IX, CLASSIC I, GAIN in CHARM) (opisanih v poglavju 5.1), ki zajemajo 3271 bolnikov, ki so med kontroliranim obdobjem dobivali Trudexo, in 1809 bolnikov, ki so med tem obdobjem dobivali placebo ali primerjalno učinkovino.

Delež bolnikov, ki so zaradi neželenih učinkov prekinili zdravljenje med dvojno slepim, s placebom kontroliranim delom raziskav I–IX, CLASSIC I, GAIN in CHARM, je bil 5,7% v skupini, ki je prejela Trudexo, in 5,3% v kontrolni skupini.

Klinični in laboratorijski neželeni učinki, ki so vsaj potencialno vzročno povezani z adalimumabom v študijah I–IX, CLASSIC I, GAIN in CHARM, so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) in redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) v tabeli 1 spodaj. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Tabela 1
Neželeni učinki v kliničnih študijah

Organski sistem	Pogostnost	Neželena reakcija
Infekcijske in parazitske bolezni	pogosti	okužbe spodnjih dihal (vključno s pljučnico in bronhitisom), virusne okužbe (vključno z gripo in okužbami s herpesom), kandidoza, bakterijske okužbe (vključno z okužbami sečil), okužbe zgornjih dihal
	občasni	sepsa, oportunistične okužbe (vključno s tuberkulozo in histoplazmozo), absces, okužba sklepa, okužba rane, okužba kože (vključno s celulitisom in impetigom), površinske glivične okužbe (vključno s kožo, nohti in stopali)
	redki	nekrotizirajoči faciitis, virusni meningitis, divertikulitis
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	občasni	papilom na koži
	redki	limfom, tumorji parenhimskih organov (vključno z dojkami, jajcniki in testisi), ploščatocelični karcinom
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pogosti	limfopenija
	občasni	nevtropenija (vključno z agranulocitozo), levkopenija, trombocitopenija, anemija, limfadenopatija, levkocitoza
	redki	pancitopenija, idiopatska trombocitopenična

		purpura
Bolezni imunskega sistema	občasni	sistemski eritematozni lupus, angioedem, preobčutljivost na zdravila, sezonska alergija
	redki	serumska bolezen
Bolezni endokrinega sistema	redki	bolezni ščitnice (vključno z golšavostjo)
Presnovne in prehranske motnje	občasni	hipokalemija, zvišanje lipidov, motnje apetita (vključno z anoreksijo), hiperurikemija
	redki	hiperkalcemija
Psihiatrične motnje	občasni	motnje počutja, anksioznost (vključno z živčnostjo in agitiranostjo)
Bolezni živčevja	pogosti	omotica (vključno z vrtoglavico), glavobol, motnje nevrološkega občutenja (vključno s parestezijami)
	občasni	sinkopa, migrena, tremor, motnje spanja
	redki	multipla skleroza
Očesne bolezni	pogosti	okužba, draženje ali vnetje očesa
	občasni	bolezni vida, motnje vidnega zaznavanja
	redki	panoftalmitis, iritis, glavkom
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	občasni	tinitus, neprijetno občutenje v ušesu (vključno z bolečino in otekanjem)
	redki	izguba sluha
Srčne bolezni	občasni	aritmije, tahikardija, palpitacije
	redki	zastoj srca, insuficienca koronarnih arterij, angina pectoris, perikardialna efuzija
Žilne bolezni	občasni	hipertenzija, zardevanje, hematoma
	redki	zapora žilja, aortna stenoza, tromboflebitis, aortna anevrizma
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	kašelj, bolečine v nazofarinksu
	občasni	astma, dispneja, disfonija, zamašenost nosu
	redki	pljučni edem, edem žrela, plevralna efuzija, plevritis
Bolezni prebavil	pogosti	diareja, bolečine v trebuhu, stomatitis in razjede v ustih, navzeja

	občasni	rektalna krvavitev, gastritis, bruhanje, dispepsija, napenjanje v trebuhu, zaprtje
	redki	intestinalna stenoza, kolitis, entereitis, ezofagitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	zvišani jetrni encimi
	redki	nekroza jeter, hepatitis
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj, dermatitis in ekcem, srbenje, izpadanje las
	občasni	urtikarija, psoriaza, ekhimoze in več podplutb, purpura
	redki	multiformni eritem, panikulitis
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	mišičnoskeletne bolečine
	redki	rabdomioliza
Bolezni sečil	občasni	hematurija, okvara ledvične funkcije, simptomi sečnega mehurja in sečnice
	redki	proteinurija, ledvične bolečine
Motnje reprodukcije in dojk	občasni	motnje mesečnega cikla in maternične krvavitve
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	reakcija na mestu injiciranja (vključno z bolečino, oteklostjo, pordelostjo ali srbenjem)
	pogosti	pireksija, utrujenost (vključno z astenijo in splošnim slabim počutjem)
	občasni	bolečina v prsih, edemi, gripi podobna bolezen
Preiskave	občasni	zvišanje kreatin fosfokinaze v krvi, podaljšan aktivirani parcialni tromboplastinski čas, prisotna avtoprotitelesa
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	občasni	naključne poškodbe, slabše celjenje

Spremembe na mestu injiciranja

V dvanajstih kontroliranih preskušanjih je reakcije na mestu injiciranja (eritem in/ali srbenje, krvavitve, bolečine ali oteklost) imelo 16% bolnikov, ki so dobivali Trudexo, in 10% bolnikov, ki so dobivali placebo ali kontrolno učinkovino. Zaradi reakcij na injekcijskem mestu uporabe zdravila praviloma ni bilo treba prekiniti.

Okužbe

V dvanajstih kontroliranih preskušanjih je bil delež okužb 1,49 na bolnik-leto med bolniki, ki so dobivali Trudexo, in 1,42 na bolnik-leto med bolniki, ki so dobivali placebo oziroma kontrolno učinkovino. Pri okužbah je šlo predvsem za okužbe zgornjih dihal, bronhitis in okužbe sečil. Večina bolnikov je po ozdravitvi okužbe nadaljevala zdravljenje s Trudexo.

Incidenca resnih okužb je bila 0,03 na bolnik-let med bolniki, ki so dobivali Trudexo, in 0,03 na bolnik-let med bolniki, ki so dobivali placebo oziroma kontrolno učinkovino.

V kontroliranih in odprtih študijah s Trudexo so poročali o resnih okužbah (vključno s smrtno nevarnimi, ki so se pojavile redko), med katerimi so bile tuberkuloza (tudi miliarna in zunajpljučna) in invazivne oportunistične okužbe (npr. diseminirana histoplazmoza, pljučnica zaradi *Pneumocystis Carinii*, aspergiloza in listerioza). Večina primerov tuberkuloze se je pojavila v prvih osmih mesecih po začetku zdravljenja in mogoče je, da gre za ponoven izbruh latentne bolezni.

Malignomi in limfoproliferativne bolezni

V kontroliranih delih desetih preskušanj Trudexe (I–IX in CHARM), ki so trajala vsaj 12 tednov, pri bolnikih z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, psoriatičnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom in Crohnovo boleznijo so malignome (razen limfoma in nemelanomskega kožnega raka) opažali z deležem (95% interval zaupanja) 5,7 (3,3, 10,1) na 1000 bolnik-let med 2887 bolniki, ki so dobivali Trudexo, in 4,1 (1,5, 10,9) na 1000 bolnik-let med 1570 kontrolnimi bolniki (pri prvih je zdravljenje mediano trajalo 5,7 meseca in pri drugih 5,5 meseca). Delež (95% interval zaupanja) nemelanomskih kožnih rakov je bil 7,6 (4,7, 12,4) na 1000 bolnik-let med bolniki, ki so dobivali Trudexo, in 2,0 (0,5, 8,2) na 1000 bolnik-let med kontrolnimi bolniki. Med temi kožnimi raki je bil delež (95% interval zaupanja) skvamocelularnega karcinoma 2,4 (1,0, 5,7) na 1000 bolnik-let med bolniki, ki so dobivali Trudexo, in 0 na 1000 bolnik-let v kontrolni skupini bolnikov. Delež (95% interval zaupanja) limfomov je bil 1,0 (0,2, 3,8) na 1000 bolnik-let med bolniki, ki so dobivali Trudexo, in 1,0 (0,1, 7,3) na 1000 bolnik-let v kontrolni skupini bolnikov.

Če vzamemo skupaj kontrolirane dele desetih preskušanj (I–IX in CHARM) in potekajoče nadaljevalne študije z medianim trajanjem približno 2 leti s 4843 bolniki in prek 13000 bolnik-let zdravljenja, je ugotovljeni delež malignomov (razen limfoma in nemelanomskih kožnih rakov) približno 13,6 na 1000 bolnik-let. Ugotovljeni delež nemelanomskih kožnih rakov je približno 9,0 na 1000 bolnik-let, ugotovljeni delež limfomov pa približno 1,2 na 1000 bolnik-let.

V obdobju pomarketingške uporabe od januarja 2003, pretežno pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, je bil zabeležen delež malignomov (razen limfomov in nemelanomskih kožnih rakov) približno 1,7 na 1000 bolnik-let. Ugotovljeni delež nemelanomskih rakov je približno 0,2 na 1000 bolnik-let in limfomov približno 0,4 na 1000 bolnik-let (glejte poglavje 4.4).

Avtoprotitelesa

V študijah revmatoidnega artritisa I–V so pri bolnikih ob več različnih časih testirali protitelesa v serumu. V teh preskušanjih so pozitivne titre protitjednih protiteles po 24 tednih ugotovili pri 11,9% prejemnikov Trudexe in 8,1% prejemnikov placeba in kontrolne učinkovine, ki so imeli izhodiščno negativne titre teh protiteles. V vseh študijah revmatoidnega artritisa in psoriatičnega artritisa so se klinični znaki, ki so nakazovali novonastali lupusni sindrom, pojavili pri 2 od 3441 bolnikov, zdravljenih s Trudexo. Stanje bolnikovo se je po prekinitvi zdravljenja izboljšalo. Pri nobenem bolniku se niso pojavili lupusni nefritis ali simptomi s strani osrednjega živčevja.

Zvišanje jetrnih encimov

Klinična preskušanja pri revmatoidnem artritisu: V kontroliranih kliničnih preskušanjih pri revmatoidnem artritisu (študije I–IV) so bila zvišanja ALT pri bolnikih, ki so dobivali adalimumab, podobna kot pri tistih, ki so dobivali placebo. Pri bolnikih z zgodnjim revmatoidnim artritisom (trajanje bolezni manj kot 3 leta) (študija V) so bila zvišanja ALT pogostejša v kraku, v katerem so uporabljali kombinacijo (Trudexa/metotreksat), kot v kraku, v katerem so uporabljali monoterapijo z metotreksatom, ali v kraku, v katerem so uporabljali monoterapijo s Trudexo.

Klinična preskušanja pri psoriatičnem artritisu: Zvišanja ALT so bila pri bolnikih s psoriatičnim artritisom (študiji VI–VII) pogostejša kot pri bolnikih v kliničnih študijah pri revmatoidnem artritisu.

V vseh študijah (I–VII) so bili bolniki, ki so imeli zvišano ALT, asimptomatski; zvišanje je bilo večinoma prehodno in je med nadaljevanjem zdravljenja minilo.

Klinična preskušanja pri Crohnovi bolezni: V kontroliranih kliničnih preskušanjih je bilo zvišanje ALT podobno pri bolnikih, ki so dobivali adalimumab, in pri tistih, ki so dobivali placebo.

Dodatne neželene reakcije iz obdobja postmarketinškega spremljanja ali kliničnih preizkusov IV. faze

O dodatnih neželenih reakcijah (ki jih prikazuje tabela 2) so poročali v postmarketinških nadzornih ali kliničnih preskušanjih IV. faze:

Tabela 2
Neželeni učinki med postmarketinškim nadzorom in kliničnimi študijami IV. faze

Organski sistem	Neželena reakcija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	reaktiviranje hepatitisa B
Bolezni živčevja	demyelinizirajoče bolezni (npr. optični nevritis)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	intersticijska bolezen pljuč, vključno s pljučno fibrozo
Bolezni kože in podkožja	kožni vaskulitis
Bolezni imunskega sistema	anafilaksija

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih raziskavah niso opazili toksičnih učinkov, ki bi omejevali odmere. Največji ocenjeni odmerek je obsegal večkratno intravensko aplikacijo 10 mg/kg.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za selektivno zaviranje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L04AA17

Mehanizem delovanja

Adalimumab se specifično veže na TNF in nevtralizira njegovo biološko delovanje, ker zavre njegovo interakcijo z receptorji p55 in p75 za TNF na površini celic.

Adalimumab modulira tudi biološke odzive, ki jih sproži ali uravnava TNF, vključno s spremembami koncentracije adhezijskih molekul, odgovornih za migracijo levkocitov (ELAM-1, VCAM-1 in ICAM-1 z IK_{50} $1-2 \times 10^{-10}$ M).

Farmakodinamični učinki

Po zdravljenju s Trudexo so pri bolnikih z revmatoidnim artritisom opazili hitro znižanje reaktantov akutne faze vnetja (C-reaktivnega proteina (CRP) in hitrosti sedimentacije eritrocitov (SR)) in

serumskih citokinov (IL-6) v primerjavi z izhodiščem. Po uporabi Trudexe se je zmanjšala tudi serumska raven matriksnih metaloproteinaz (MMP-1 in MMP-3), ki povzročajo remodeliranje tkiva, odgovorno za uničenje hrustanca. S Trudexo zdravljnim bolnikom so se ponavadi izboljšali hematološki znaki kroničnega vnetja.

Pri pacientih s Crohnovo boleznijo so opazili tudi naglo znižanje koncentracij CRP.

Klinične raziskave

Revmatoidni artritis

V vseh kliničnih preskušanjih pri revmatoidnem artritisu so Trudexo ocenili pri več kot 3000 bolnikih. Nekateri bolnike so zdravili do 60 mesecev. Učinkovitost in varnost Trudexe za zdravljenje revmatoidnega artritisa so ocenili v petih randomiziranih, dvojno slepih in dobro kontroliranih študijah.

Raziskava I je ocenila 271 bolnikov z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let, pri katerih zdravljenje z vsaj enim imunomodulirajočim antirevmatičnim zdravilom ni bilo uspešno, pri katerih metotreksat v odmerkih od 12,5 do 25 mg (10 mg, če so bili intolerantni za metotreksat) vsak teden ni bil dovolj učinkovit in pri katerih je odmerek od 10 do 25 mg metotreksata ostal stalen vsak teden. Bolniki so 24 tednov vsak drugi teden dobivali odmerke 20, 40 ali 80 mg Trudexe ali placebo.

Raziskava II je ocenila 544 bolnikov z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let, pri katerih zdravljenje z vsaj enim imunomodulirajočim antirevmatičnim zdravilom ni bilo uspešno. Bolniki so 26 tednov dobivali odmerka 20 ali 40 mg Trudexe v subkutani injekciji vsak drugi teden s placebom vsak vmesni teden ali vsak teden; placebo so dobivali vsak teden enako dolgo. Uporaba drugih imunomodulirajočih zdravil ni bila dovoljena.

Raziskava III je ocenila 619 bolnikov z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let, pri katerih metotreksat v odmerkih od 12,5 do 25 mg (10 mg, če so bili intolerantni za metotreksat) vsak teden ni bil dovolj učinkovit in pri katerih je odmerek metotreksata ostal stalen od 12,5 do 25 mg vsak teden. V tej raziskavi so bile tri skupine. Prva je 52 tednov vsak teden dobivala injekcije placeba, druga je 52 tednov vsak teden dobivala 20 mg Trudexe, tretja pa je vsak drugi teden dobivala 40 mg Trudexe in injekcije placeba vsak vmesni teden. Potem so bolnike vključili v odprto nadaljevalno fazo, med katero so dobivali 40 mg Trudexe vsak drugi teden v obdobju do 60 mesecev.

Raziskava IV je v prvi vrsti ocenila varnost pri 636 bolnikih z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let. Bolniki so bili lahko bodisi naivni za imunomodulirajoča antirevmatična zdravila bodisi so ohranili svojo prejšnjo revmatološko terapijo pod pogojem, da je bila ta terapija stabilna vsaj 28 dni. Terapije so vključevale metotreksat, leflunomid, hidroksiklorokin, sulfasalazin in/ali soli zlata. Bolnike so randomizirali na 40 mg Trudexe ali placebo vsak drugi teden za 24 tednov.

Študija V je ocenila 799 odraslih bolnikov, ki še niso dobivali metotreksata in so imeli zmerno do zelo aktiven zgoden revmatoidni artritis (povprečno trajanje bolezni manj kot 9 mesecev). Ta študija je ocenila učinkovitost treh shem (kombinirana terapija s Trudexo 40 mg vsak drugi teden/metotreksatom, monoterapija s Trudexo 40 mg vsak drugi teden in monoterapija z metotreksatom) za zmanjšanje znakov in simptomov ter hitrosti napredovanja sklepne okvare pri revmatoidnem artritisu v obdobju 104 tednov.

Primarna končna točka v raziskavah I, II in III ter sekundarna končna točka v raziskavi IV je bil odstotek bolnikov, ki so po 24 oz. 26 tednih dosegli odziv 20 po ACR. Primarna končna točka študije V je bil odstotek bolnikov, ki so do 52. tedna dosegli odziv ACR 50. V študijah III in V je bila dodatna primarna končna točka po 52 tednih upočasnitev napredovanja bolezni (ugotovljena z izvidi rentgenskega slikanja). Študija III je imela kot primarno končno točko tudi spremembe v kakovosti življenja.

Odziv po ACR

Odstotek bolnikov, zdravljenih s Trudexo, ki so dosegli odziv 20, 50 in 70 po ACR, se je v raziskavah I, II in III skladal. Rezultati odmerka 40 mg vsak drugi teden so strnjeni v tabeli 3.

Tabela 3: Odziv po ACR v raziskavah, kontroliranih s placebom (odstotek bolnikov)

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

^a Raziskava I po 24 tednih, raziskava II po 26 tednih in raziskava III po 24 in 52 tednih

^b 40 mg Trudexe vsak drugi teden

^c MTX = metotreksat

^{**}p < 0,01, Trudexa v prim. s placebom;

V raziskavah I–IV so se v primerjavi s placebom po 24 oz. 26 tednih izboljšali vsi posamezni elementi meril odziva po ACR (število bolečih in oteklih sklepov, zdravnikova in bolnikova ocena aktivnosti boleznin in bolečin, vrednost indeksa invalidnosti (HAQ) in vrednost CRP (mg/dl)). V raziskavi III so se ta izboljšanja ohranila 52 tednov. Poleg tega se je delež odziva po ACR ohranil pri večini bolnikov, ki so jih med odprto nadaljevalno fazo spremljali do 104. tedna. 114 od 207 bolnikov je nadaljevalo z jemanjem 40 mg Trudexe vsak drugi teden 60 mesecev. Med temi je imelo 60. mesec 86 bolnikov odziv po ACR 20, 72 bolnikov odziv po ACR 50 in 41 bolnikov odziv po ACR 70.

V raziskavi IV je bil odziv 20 po ACR pri bolnikih, zdravljenih s Trudexo in standardno oskrbo, statistično značilno boljši kot pri bolnikih, zdravljenih s placebom in standardno oskrbo (p < 0,001).

V študijah I–IV so bolniki, zdravljeni s Trudexo, v primerjavi s prejemniki placeba doživeli statistično značilen odziv 20 in 50 po ACR že en do dva tedna po začetku zdravljenja.

V študiji V pri bolnikih z zgodnim revmatoidnim artritisom, ki še niso dobivali metotreksata, je kombinirana terapija s Trudexo in metotreksatom po 52 tednih prinesla hitrejše in značilno večje odzive ACR kakor monoterapija z metotreksatom ali monoterapija s Trudexo, odzivi pa so se ohranili do 104. tedna (glejte tabelo 4).

Tabela 4: Odzivi ACR v študiji V (odstotek bolnikov)

odziv	MTX n = 257	Trudexa n = 274	Trudexa/MT X n = 268	vrednost p ^a	vrednost p ^b	vrednost p ^c
ACR 20						
52. teden	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	< 0,001	0,043
104. teden	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
52. teden	45,9%	41,2%	61,6%	< 0,001	< 0,001	0,317

104. teden	42,8%	36,9%	59,0%	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
52. teden	27,2%	25,9%	45,5%	< 0,001	< 0,001	0,656
104. teden	28,4%	28,1%	46,6%	< 0,001	< 0,001	0,864

^a Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z metotreksatom in kombinirane terapije s Trudexo/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

^b Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije s Trudexo in kombinirane terapije s Trudexo/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

^c Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije s Trudexo in monoterapije z metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

Po 52. tednih je klinično remisijo ($\text{DAS28} < 2,6$) doseglo 42,9% bolnikov, ki so dobivali kombinirano terapijo s Trudexo/metotreksatom, 20,6% bolnikov, ki so dobivali metotreksat v monoterapiji, in 23,4% bolnikov, ki so dobivali Trudexo v monoterapiji. Za doseganje nizkega stanja bolezni pri bolnikih z nedavno diagnosticiranim zmernim do hudim revmatoidnim artritisom je bila kombinirana terapija s Trudexo in metotreksatom klinično in statistično boljša od monoterapije z metotreksatom ($p < 0,001$) in monoterapije s Trudexo ($p < 0,001$). V obeh krakih z monoterapijo je bil odziv podoben ($p = 0,447$).

Rentgenografski odziv

Bolniki, ki so v raziskavi III dobivali Trudexo, so imeli revmatoidni artritis v povprečju približno 11 let. V raziskavi so strukturno prizadetost sklepov ocenjevali rentgenografsko. Okvaro so izrazili kot spremembo modificirane celotne Sharpove ocene in njenih komponent, ocene erozij in ocene zožitve sklepne špranje. Pri bolnikih, ki so dobivali Trudexo in metotreksat, je bilo po 6 in 12 mesecih (glejte tabelo 5) statistično značilno manj rentgenografskih znakov napredovanja kot pri bolnikih, ki so dobivali samo metotreksat. Podatki iz odprte podaljšane faze kažejo, da se upočasnitev napredovanja strukturne prizadetosti sklepov ohrani vseh vseh 60 mesecev v tej podskupini bolnikov. 113 od 207 bolnikov, ki so bili zdravljeni s 40 mg Trudexe vsak drugi teden, so rentgenografsko ocenili po 5-ih letih. Med temi bolniki jih 66 ni kazalo napredovanja strukturne prizadetosti izražene s spremembo celotne Sharpove ocene 0 ali manj.

Tabela 5: Povprečne rentgenografske spremembe v 12 mesecih raziskave III

	placebo/MTX ^a	TRUDEXA/MTX X 40 mg vsak drugi teden	placebo/MTX- TRUDEXA/MTX (95% interval zaupanja ^b)	vrednost p
Celotna Sharpova ocena	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Ocena erozij	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
Ocena ZŠ ^d	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^ametotreksat

^b95% intervali zaupanja za razlike v spremembi ocen med metotreksatom in Trudexo

^cna podlagi analize rangov

^dzožitev sklepne špranje

V študiji V so strukturno okvaro sklepov ocenili rentgenografsko in jo izrazili kot razliko v modificirani celotni Sharpovi oceni (glejte tabelo 6).

Tabela 6: Povprečne rentgenografske spremembe po 52 tednih študije V

	MTX n = 257 (95% interval zaupanja)	Trudexa n = 274 (95% interval zaupanja)	Trudexa/MTX X n = 268 (95% interval zaupanja)	vrednost p ^a	vrednost p ^b	vrednost p ^c
--	--	--	---	----------------------------	----------------------------	----------------------------

celotna Sharpova ocena	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
ocena erozij	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
seštevek JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z metotreksatom in kombinirane terapije s Trudexo/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U

^b Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije s Trudexo in kombinirane terapije s Trudexo/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U

^c Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije s Trudexo in monoterapije z metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

Po 52 oz. 104 tednih zdravljenja je bil v skupini s kombinirano terapijo s Trudexo in metotreksatom odstotek bolnikov brez napredovanja bolezni (sprememba prilagojene Sharpove ocene od izhodišča $\leq 0,5$) značilno večji (63,8% oz. 61,2%) kot v skupinah, ki sta prejemale monoterapijo z metotreksatom (37,4% in 33,5%, $p < 0,001$) ali monoterapijo s Trudexo (50,7%, $p < 0,002$, oz. 44,5%, $p < 0,001$).

Kakovost življenja in telesna funkcija

Z zdravjem povezano kakovost življenja in telesno funkcijo so v štirih originalnih ustreznih in dobro kontroliranih raziskavah ocenjevali z indeksom invalidnosti z vprašalnikom HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) in je bila v raziskavi III vnaprej določena primarna končna točka po 52 tednih. V vseh štirih raziskavah se je indeks invalidnosti po vprašalniku HAQ od izhodišča do 6. meseca z vsemi odmerki/shemami Trudexe izboljšal statistično značilno bolj kot s placebom; v raziskavi III so isto ugotovili po 52 tednih. Te izsledke podpirajo rezultati SF 36 (*Short Form Health Survey*) za vse odmerke/sheme Trudexe v vseh štirih raziskavah, s statistično značilnim seštevkom PCS (*Physical Component Summary*) in statistično značilnima seštevkom za področje bolečin in vitalnosti za odmere 40 mg vsak drugi teden. V vseh treh raziskavah (raziskave I, III in IV), v katerih so ocenjevali utrujenost s funkcijsko oceno terapije kronične bolezni (*functional assessment of chronic illness therapy* (FACIT)), so ugotovili statistično značilno zmanjšanje utrujenosti.

V študiji III se je izboljšanje telesne funkcije ohranilo vseskozi do 206. tedna (60. meseca) odprte faze zdravljenja. Izboljšanje kvalitete življenja se je ocenjevalo do 156. tedna (36. meseca). V tem času se je izboljšanje ohranjalo.

V študiji V sta se indeks invalidnosti HAQ in telesna komponenta SF 36 ob kombinirani terapiji s Trudexo in metotreksatom po 52 tednih izboljšala bolj ($p < 0,001$) kot ob monoterapiji z metotreksatom ali ob monoterapiji s Trudexo; to se je ohranilo do 104. tedna.

Psoriatični artritis

Uporabo Trudexe 40 mg vsak drugi teden so pri bolnikih z zmernim do hudim aktivnim psoriatičnim artritisom proučili v dveh s placebom kontroliranih študijah, študiji VI in študiji VII. Študija VI je trajala 24 tednov. V njej so zdravili 313 odraslih, ki se niso ustrezno odzvali na terapijo z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili; približno 50% od teh je jemalo metotreksat. Študija VII je trajala 12 tednov. V njej so zdravili 100 bolnikov, ki se niso ustrezno odzvali na imunomodulirajočo terapijo.

Zaradi majhnega števila bolnikov ni dovolj dokazov o učinkovitosti Trudexe pri bolnikih s psoriatično artropatijo, podobno ankilozirajočemu spondilitisu (glejte tabelo 7).

Tabela 7: Odziv ACR v študijah psoriatičnega artritisa, kontroliranih s placebom (odstotek bolnikov)

	Študija VI		Študija VIII	
Odziv	Placebo N = 162	Trudexa N = 151	Placebo N = 49	Trudexa N = 51
ACR 20				
12. teden	14%	58%***	16%	39%*

24. teden	15%	57%***	np	np
ACR 50				
12. teden	4%	36%***	2%	25%***
24. teden	6%	39%***	np	np
ACR 70				
12. teden	1%	20%***	0%	14%*
24. teden	1%	23%***	np	np

*** p < 0,001 za vse primerjave med Trudexo in placebom

* p < 0,05 za vse primerjave med Trudexo in placebom

np ne pride v poštev

Odzivi ACR v študiji VI so bili podobni ob sočasni terapiji z metotreksatom in brez nje.

Telesno delovanje, ocenjeno s HAQ in SF 36 (Short Form Health Survey), se je pri bolnikih, ki so dobivali Trudexo, od izhodišča do 24. tedna izboljšalo.

Ankilozirajoči spondilitis

Trudexo 40 mg vsak drugi teden so ocenili v dveh randomiziranih 24-tedenskih dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah pri 393 bolnikih z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom (povprečna izhodiščna ocena aktivnosti bolezni [indeks BASDAI (Bathov indeks bolezenske aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa – *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)] je bil v vseh skupinah 6,3), ki se niso odzvali ustrezno na konvencionalno terapijo. Devetinsedemdeset (20,1%) bolnikov je sočasno dobivalo imunomodulacijska antirevmatična zdravila, 37 (9,4%) bolnikov pa glukokortikoide. Slepjenemu obdobju je sledilo odprto obdobje, med katerim so bolniki dobivali 40 mg Trudexe vsak drugi teden subkutano, do največ dodatnih 28 tednov. Preiskovanci (n = 215, 54,7%), ki 12. ali 16. ali 20. teden niso dosegli ASAS 20, so začeli v predčasni odprti fazi dobivati 40 mg adalimumaba vsak drugi teden subkutano, v poznejših statističnih analizah dvojno slepe faze pa so bili obravnavani kot neodzivni bolniki.

Rezultati obsežnejše študije (VIII) pri 315 bolnikih so pri bolnikih, ki so dobivali Trudexo, pokazali statistično značilno izboljšanje znakov in simptomov ankilozirajočega spondilitisa v primerjavi s placebom. Značilen odziv so najprej opazili po 2 tednih in se je ohranil do 24. tedna (tabela 8).

Tabela 8 - Odzivi učinkovitosti v študiji AS, kontrolirani s placebom - študija VIII
Zmanjšanje znakov in simptomov

Odziv	placebo n = 107	Trudexa n = 208
ASAS ^a 20		
2. teden	16%	42%***
12. teden	21%	58%***
24. teden	19%	51%***
ASAS 50		
2. teden	3%	16%***
12. teden	10%	38%***
24. teden	11%	35%***
ASAS 70		
2. teden	0%	7%**
12. teden	5%	23%***
24. teden	8%	24%***
BASDAI ^b 50		
2. teden	4%	20%***
12. teden	16%	45%***

24. teden	15%	42%***
-----------	-----	--------

***, ** Statistično značilno pri $p < 0,001$, $< 0,01$ za vse primerjave med Trudexo in placebom po 2, 12 in 24 tednih

^a Ocene pri ankilozirajočem spondilitisu (*Assessments in Ankylosing Spondylitis*)

^b Bathov indeks bolezenske aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)

Bolniki, ki so dobivali Trudexo, so imeli po 12 tednih značilno večje izboljšanje (ki se je ohranilo do 24. tedna) SF36 in ASQoL (Vprašalnik o kakovosti življenja pri ankilozirajočem spondilitisu – *Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire*).

Podobni trendi (ki pa niso bili vsi statistično značilni) so bili opazni v manjši, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji (IX) pri 82 odraslih bolnikih z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom.

Crohnova bolezen

Varnost in učinkovitost Trudexe so ocenili pri več kot 1400 bolnikih z zmerno do hudo, aktivno Crohnovo boleznijo (indeks aktivnosti Crohnove bolezni [CDAI] ≥ 220 in ≤ 450) v randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah. Pri 478 zajetih bolnikih (32%) je bila bolezen opredeljena kot huda (seštevek CDAI > 300 ter sočasno zdravljenje s kortikosteroidom in/ali imunosupresivom), kar ustreza populaciji, opredeljeni pri indikacijah (glejte poglavje 4.1). Dovoljena je bila sočasna uporaba stabilnih odmerkov aminosalicilatov, kortikosteroidov in/ali imunomodulacijskih zdravil; 79% bolnikov je še naprej prejelo vsaj eno od takšnih zdravil.

Indukcijo klinične remisije (opredeljene kot CDAI < 150) so ocenili v dveh študijah, CLASSIC I in GAIN. V študiji CLASSIC I so 299 bolnikov, ki pred tem še niso dobivali antagonistov TNF, randomizirali v eno od štirih skupin: placebo 0. in 2. teden, 160 mg Trudexe 0. teden in 80 mg 2. teden, 80 mg 0. teden in 40 mg 2. teden oziroma 40 mg 0. teden in 20 mg 2. teden. V študiji GAIN so 325 bolnikov, ki so se nehali odzivati na infliksimab ali ga niso prenesli, randomizirali bodisi na 160 mg Trudexe 0. teden in 80 mg 2. teden bodisi na placebo 0. in 2. teden. Študija ni vključila primarno neodzivnih bolnikov in ti tako niso bili dodatno ocenjeni.

Vzdrževanje klinične remisije je ocenjevala študija CHARM. V tej študiji je 854 bolnikov po odprtem protokolu dobilo 80 mg 0. teden in 40 mg 2. teden. Na 4. teden so bolnike randomizirali na 40 mg vsak drugi teden, 40 mg vsak teden ali placebo; v celoti je študija trajala 56 tednov. Bolnike s kliničnim odzivom (znižanje CDAI ≥ 70) 4. teden so stratificirali in analizirali ločeno od bolnikov brez kliničnega odziva 4. teden. Po 8. tednu je bilo dovoljeno postopno zmanjševanje kortikosteroida.

Indukcijo remisije in deleže odziva v študijah CLASSIC I in GAIN prikazuje tabela 9.

Tabela 9: Indukcija klinične remisije in odziva
(odstotek bolnikov)

	CLASSIC I: Bolniki, ki še niso dobivali infliksimaba			GAIN: Bolniki, ki so že dobivali infliksimab	
	placebo n = 74	Trudexa 80/40 mg n = 75	Trudexa 160/80 mg n = 76	placebo n = 166	Trudexa 160/80 mg n = 159
4. teden					
Klinična remisija	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klinični odziv (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**
Vse vrednosti p so za parne primerjave deležev med Trudexo in placebom. * p < 0,001 ** p < 0,01					

Z indukcijskima shemama 160/80 mg in 80/40 mg so do 8. tedna ugotovili podobne deleže remisij; neželeni učinki so bili pogostejši v skupini s shemo 160/80 mg.

V študiji CHARM je imelo 4. teden klinični odziv 58% (499/854) bolnikov; ti so bili ocenjeni v primarni analizi. Od tistih, ki so imeli 4. teden klinični odziv, jih je 48% predhodno dobilo drugo terapijo proti TNF. Vzdrževanje remisije in deleže odziva prikazuje tabela 10. Rezultati glede klinične remisije so ostali razmeroma stalni, ne glede na prejšnje prejemanje antagonistov TNF.

Tabela 10: Vzdrževanje klinične remisije in odziva
(odstotek bolnikov)

	placebo	40 mg Trudexe vsak drugi teden	40 mg Trudexe vsak teden
26. teden	n = 170	n = 172	n = 157
Klinična remisija	17%	40%*	47%*
Klinični odziv (CR-100)	27%	52%*	52%*
Bolniki v remisiji brez steroidov za ≥ 90 dni ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
56. teden	n = 170	n = 172	n = 157
Klinična remisija	12%	36%*	41%*
Klinični odziv (CR-100)	17%	41%*	48%*
Bolniki v remisiji brez steroidov za ≥ 90 dni ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**
* p < 0,001 za parne primerjave deležev med Trudexo in placebom ** p < 0,02 za parne primerjave deležev med Trudexo in placebom ^a Od tistih, ki so izhodiščno dobivali kortikosteroide.			

Med bolniki, ki so bili 4. teden brez odziva, se je do 12. tedna odzvalo 43% tistih, ki so vzdrževalno dobivali Trudexo, in 30% tistih, ki so vzdrževalno dobivali placebo. To kaže, da lahko nadaljnje zdravljenje do 12. tedna koristi nekaterim bolnikom, ki se ne odzovejo do 4. tedna. Zdravljenje prek 12. tedna ni prineslo značilno več odzivov (glejte poglavje 4.2).

Kvaliteta življenja

Študiji CLASSIC I in GAIN sta pokazali statistično značilno izboljšanje celotnega seštevka po vprašalniku IBDQ (vprašalnik, specifičen za vnetno bolezen črevesa) do 4. tedna pri bolnikih, randomiziranih na shemi s Trudexo 80/40 mg in 160/80 mg, v primerjavi s placebom; razliko 26. in

56. teden je v skupinah, zdravljenih z adalimumabom, v primerjavi s placebom pokazala tudi študija CHARM.

Imunogenost

Nastanek protiteles proti adalimumabu spremljata večji očistek in manjša učinkovitost adalimumaba. Med prisotnostjo protiteles proti adalimumabu in neželenimi učinki ni očitne korelacije.

Pri bolnikih v študijah I, II in III so v obdobju od 6 do 12 mesecev ob različnih časih večkrat določali protitelesa proti adalimumabu. V ključnih preskušanjih so protitelesa proti adalimumabu odkrili pri 58/1053 (5,5%) bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 2/370 (0,5%), ki so dobivali placebo. Pri bolnikih, ki sočasno niso dobivali metotreksata, je bila incidenca 12,4%, pri tistih, ki so adalimumab uporabljali kot dodatek metotreksatu, pa 0,6%.

Med bolniki s psoriatičnim artritisom so protitelesa proti adalimumabu ugotovili pri 38/376 (10%) tistih, ki so dobivali adalimumab. Pri bolnikih, ki sočasno niso dobivali metotreksata, je bila incidenca 13,5% (24/178 bolnikov), pri tistih, ki so adalimumab uporabljali kot dodatek metotreksatu, pa 7% (14 od 198 bolnikov).

Med bolniki z ankilozirajočim spondilitisom so protitelesa ugotovili pri 17/204 (8,3%) tistih, ki so dobivali adalimumab. Pri bolnikih, ki sočasno niso dobivali metotreksata, je bila incidenca 16/185 (8,6%), pri tistih, ki so adalimumab uporabljali kot dodatek metotreksatu, pa 1/19 (5,3%).

Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo so identificirali protitelesa proti adalimumabu pri 7 od 269 oseb (2,6%), ki so bile zdravljene z adalimumabom.

Ker so analize imunogenosti specifične za posamezno zdravilo, primerjava z deleži protiteles pri drugih zdravilih ne pride v poštev.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po subkutani uporabi enega samega 40 mg odmerka sta bili absorpcija in distribucija adalimumaba počasni in največja koncentracija v serumu je bila dosežena približno 5 dni po uporabi. Povprečna absolutna biološka uporabnost adalimumaba, ocenjena iz treh raziskav po enem 40 mg odmerku subkutano, je 64%. Po enem samem intravenskem odmerku od 0,25 do 10 mg/kg so bile koncentracije sorazmerne odmerku. Po odmerkih 0,5 mg/kg (~40 mg) je bil očistek od 11 do 15 ml/uro, volumen distribucije (V_{ss}) od 5 do 6 litrov in povprečni razpolovni čas terminalne faze približno dva tedna. Koncentracije adalimumaba v sinovijski tekočini več bolnikov z revmatoidnim artritisom so bile od 31 do 96% tistih v serumu.

Po subkutani uporabi 40 mg Trudexe vsak drugi teden pri bolnikih z revmatoidnim artritisom (RA) so bile povprečne najmanjše koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja približno 5 µg/ml (brez sočasne uporabe metotreksata) in od 8 do 9 µg/ml (s sočasno uporabo metotreksata). Najnižje koncentracije adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja so naraščale približno sorazmerno odmerku po 20, 40 in 80 mg vsak drugi teden in vsak teden subkutano.

Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo doseže polnilni odmerek 80 mg Trudexe na 0. teden, ki mu sledi 40 mg Trudexe 2. teden, med obdobjem indukcije najnižjo koncentracijo v serumu približno 5,5 µg/ml. Polnilni odmerek 160 mg Trudexe na 0. teden, ki mu sledi 80 mg Trudexe 2. teden, doseže med obdobjem indukcije najnižjo koncentracijo v serumu približno 12 µg/ml. Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, ki so dobivali vzdrževalni odmerek 40 mg Trudexe vsak drugi teden, so ugotovili najnižjo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja približno 7 µg/ml.

Analize populacijske farmakokinetike s podatki za več kot 1300 bolnikov z revmatoidnim artritisom so pokazale trend k večjemu navideznemu očistku adalimumaba z večanjem telesne teže. Po korekciji za razlike v teži se je izkazalo, da spol in starost po vsem sodeč minimalno vplivata na očistek adalimumaba. Ugotovljeno je bilo, da so koncentracije prostega adalimumaba (tiste, ki ni vezan na

protitelesa proti adalimumabu) v serumu manjše pri bolnikih, ki imajo merljivo raven teh protiteles. Trudexa ni raziskana pri otrocih in bolnikih z okvaro jeter ali ledvic.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi študij toksičnosti posameznih odmerkov, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Raziskava embrio-fetalne razvojne toksičnosti/perinatalnega razvoja je bila narejena pri opicah *Cynomologous* z odmerki 0,30 in 100 mg/kg (od 9 do 17 opic na skupino) in ni pokazala znakov okvare plodov zaradi adalimumaba. Z adalimumabom niso bile narejene raziskave kancerogenosti in standardne ocene plodnosti ter poporodne toksičnosti, in sicer zato, ker ni ustreznih modelov za protiteleso z omejeno navzkrižno reaktivnostjo z glodalskim TNF, in zaradi nastanka nevtralizirajočih protiteles pri glodalcih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
citronska kislina monohidrat
natrijev citrat
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
natrijev klorid
polisorbat 80
natrijev hidroksid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij o kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

18 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C). Brizgo shranjujte v zunanji ovojnini. Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Trudexa 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) za enkratno uporabo, opremljeni s ščitnikom za iglo, za zdravniško in bolnišnično uporabo.

Pakiranja:

1 napolnjena injekcijska brizga s ščitnikom za iglo (0,8 ml sterilne raztopine) v pretisnem omotu in 1 alkoholni zloženec.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/257/006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

1. september 2003

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

{MM/LLLL}

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Trudexa 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En 0,8 ml napolnjen injekcijski peresnik z enim odmerkom vsebuje 40 mg adalimumaba.

Adalimumab je rekombinantno humano monoklonsko protitelo, pridobljeno v celicah jajčnika kitajskega hrčka.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Revmatoidni artritis

Trudexa je v kombinaciji z metotreksatom indicirana za:

- Zdravljenje zmernega do hudega aktivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih bolnikih, kadar odziv na imunomodulirajoča zdravila, vključno z metotreksatom, ni zadosten.
- Zdravljenje hudega, aktivnega in progresivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih, ki prej še niso dobivali metotreksata.

Trudexa je mogoče uporabiti kot monoterapijo v primeru intolerance za metotreksat ali kadar nadaljnje zdravljenje z metotreksatom ni primerno.

Dokazano je, da Trudexa upočasni napredovanje rentgenografsko merjene prizadetosti sklepov in izboljša telesno funkcijo, kadar se uporablja v kombinaciji z metotreksatom.

Psoriatični artritis

Trudexa je indicirana za zdravljenje aktivnega in napredujočega psoriatičnega artritisa pri odraslih, če odziv na predhodno zdravljenje z imunomodulirajočimi antirevmatiki ni bil ustrezen.

Ankilozirajoči spondilitis

Trudexa je indicirana za zdravljenje hudega aktivnega ankilozirajočega spondilitisa pri odraslih, ki se na konvencionalno terapijo ne odzovejo ustrezno.

Crohnova bolezen

Trudexa je indicirana za zdravljenje hude, aktivne Crohnove bolezni pri bolnikih, ki se ne odzovejo na popoln in ustrezen cikel zdravljenja s kortikosteroidom in/ali imunosupresivom, ali pa takšnega zdravljenja ne prenesejo oz. imajo zanj medicinske kontraindikacije.

Za indukcijsko zdravljenje morate Trudexo uporabiti v kombinaciji s kortikosteroidi. V primeru intolerance za kortikosteroide ali kadar nadaljnje zdravljenje s kortikosteroidi ni primerno, lahko Trudexo uporabite tudi v monoterapiji (glejte poglavje 4.2).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje s Trudexo mora uvesti in nadzorovati zdravnik specialist, izkušen v diagnosticiranju in zdravljenju revmatoidnega artritisa, psoriatičnega artritisa, ankilozirajočega spondilitisa ali Crohnove bolezni. Bolniki, ki se zdravijo s Trudexo, morajo dobiti posebno opozorilno izkaznico.

Bolniki, ki se naučijo pravilnega postopka injiciranja, si Trudexo lahko injicirajo sami, če zdravnik presodi, da je to primerno, in je zagotovljeno ustrezno medicinsko spremljanje.

Med zdravljenjem s Trudexo je treba optimizirati druge sočasne terapije (npr. kortikosteroide in/ali imunomodulacijska zdravila).

Odrasli

Revmatoidni artritis

Priporočeni odmerek Trudexe za odrasle bolnike z revmatoidnim artritisom je 40 mg adalimumaba vsak drugi teden v enkratnem odmerku v subkutani injekciji. Med zdravljenjem s Trudexo je treba še naprej uporabljati metotreksat.

Med zdravljenjem s Trudexo je mogoče nadaljevati z uporabo glukokortikoidov, salicilatov, nesteroidnih protivnetnih zdravil ali analgetikov. Za kombinirano uporabo z drugimi imunomodulirajočimi zdravili razen metotreksata glejte poglavji 4.4 in 5.1.

Med monoterapijo lahko nekaterim bolnikom, ki se jim odziv na Trudexo zmanjša, koristi zvečanje odmerka adalimumaba na 40 mg vsak teden.

Psoriatični artritis in ankilozirajoči spondilitis

Priporočeni odmerek Trudexe pri bolnikih s psoriatičnim artritisom in ankilozirajočim spondilitisom je 40 mg adalimumaba, apliciran v enkratni subkutani injekciji vsak drugi teden.

Dosegljivi podatki za vse navedene indikacije kažejo, da se klinični odziv ponavadi pojavi v 12 tednih zdravljenja. Pri bolnikih, ki se v tem obdobju ne odzovejo, je treba dobro razmisliti, ali naj nadaljujejo zdravljenje.

Crohnova bolezen

Priporočena shema odmerjanja Trudexe med indukcijo je pri odraslih bolnikih s hudo Crohnovo boleznijo 80 mg 0. teden in nato 40 mg 2. teden. Če je potreben hitrejši odziv na zdravljenje, lahko uporabite shemo 160 mg 0. teden (odmerek lahko aplicirate s štirimi injiciranjem na en dan ali z dvema injiciranjem na dan dva dni zapored) in 80 mg 2. teden. Ob tem se morate zavedati, da je tveganje za neželene učinke med indukcijo večje.

Po indukcijskem zdravljenju je priporočeni odmerek 40 mg v subkutani injekciji vsak drugi teden. Če bolnik neha uporabljati Trudexo, pa se znaki in simptomi bolezni ponovijo, je mogoče Trudexo znova uvesti. Izkušnje s ponovno uporabo po več kot 8 tednih od prejšnjega odmerka je malo.

Med vzdrževalnim zdravljenjem, je mogoče kortikosteroide postopoma zmanjšati v skladu s smernicami za klinično prakso.

Nekaterim bolnikom, ki se jim odziv zmanjša, lahko koristi povečanje odmerka Trudexe na 40 mg vsak teden.

Nekaterim bolnikom, ki se ne odzovejo do 4. tedna, lahko koristi nadaljnje vzdrževalno zdravljenje do 12. tedna. Pri bolnikih, ki se v tem obdobju ne odzovejo, je treba nadaljevanje zdravljenja dobro pretehtati.

Starejši bolniki

Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Otroci in mladostniki

Izkušenj pri otrocih ni.

Okvarjeno delovanje ledvic in/ali jeter

Trudexa pri teh populacijah bolnikov še ni bila preskušena. Priporočil za odmerjanje ni mogoče dati.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

Aktivna tuberkuloza ali druge hude okužbe, npr. sepsa, in oportunistične okužbe (glejte poglavje 4.4).

Zmerno do hudo srčno popuščanje (razred III/IV po NYHA) (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Okužbe

Bolnike je treba pred, med in po zdravljenju s Trudexo natančno kontrolirati glede okužb, vključno s tuberkulozo. Ker lahko eliminacija adalimumaba traja do pet mesecev, je treba bolnike ves ta čas nadzirati.

Zdravljenja s Trudexo se ne sme začeti pri bolnikih z aktivnimi okužbami, vključno s kroničnimi ali lokaliziranimi, dokler te niso obvladane.

Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem s Trudexo pojavi nova okužba, je treba natančno nadzirati. Če se pri bolniku pojavi nova resna okužba, je treba uporabo Trudexe prekiniti, dokler okužba ni obvladana. Pri odločanju za uporabo Trudexe je potrebna previdnost pri bolnikih z anamnezo ponavljajoče se okužbe ali z osnovnimi boleznimi, ki lahko zvečajo nagnjenost k okužbam, vključno s sočasno uporabljenimi imunosupresivnimi zdravili.

Med uporabo Trudexe so bile opisane resne okužbe, sepsa, tuberkuloza in druge oportunistične okužbe, tudi s smrtnimi primeri.

Resne okužbe:

V kliničnih preskušanjih so pri bolnikih, ki so prejeli Trudexo, ugotovili večje tveganje za resne okužbe; pomarketiška poročila to potrjujejo. Posebno pomembne okužbe so npr. pljučnica, pielonefritis, septični artritis in septikemija.

Tuberkuloza:

Pri bolnikih, zdravljenih s Trudexo, so bili opisani primeri tuberkuloze. Opozoriti je treba, da je bila v večini teh primerov tuberkuloza zunajpljučna, tj. diseminirana.

Pred začetkom zdravljenja s Trudexo je vse bolnike treba pregledati glede aktivne ali neaktivne (latentne) tuberkulozne okužbe. Pregled mora obsegati podrobno zdravstveno anamnezo z osebno anamnezo tuberkuloze ali morebitnih predhodnih stikov z bolniki z aktivno tuberkulozo ter predhodnega in/ali trenutnega imunosupresivnega zdravljenja. Pri vseh bolnikih je treba narediti ustrezne presejalne preiskave, tj. tuberkulinski kožni test in rentgensko slikanje prsnih organov (veljajo lahko lokalna priporočila). Izvedbo teh preiskav je priporočljivo vpisati v bolnikovo opozorilno izkaznico. Zdravniki se morajo zavedati tveganja za lažno negativne izvide tuberkulinskega kožnega testa, zlasti pri hudo bolnih ali imunsko oslabeledih bolnikih.

Če se odkrije aktivna tuberkuloza, se zdravljenja s Trudexo ne sme začeti (glejte poglavje 4.3).

Če se odkrije latentna tuberkuloza, je treba pred začetkom zdravljenja s Trudexo uvesti ustrezno protituberkulozno profilakso v skladu z lokalnimi priporočili. V takšnih primerih je treba zelo natančno pretehtati korist in tveganje zdravljenja s Trudexo.

Bolnikom je treba naročiti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če med zdravljenjem s Trudexo ali po njem doživijo znake ali simptome (npr. trdovraten kašelj, hujšanje/izgubljanje teže, nekoliko zvišano telesno temperaturo), ki nakazujejo tuberkulozno okužbo.

Druge oportunistične okužbe:

Opisani so primeri resnih in hudih oportunističnih okužb, povezanih s terapijo s Trudexo, npr. pnevmocistična pljučnica, diseminirana histoplazmoza, listerioza in aspergiloza.

Če se pri bolniku, ki dobiva Trudexo, pojavijo dolgotrajni oz. atipični simptomi ali znaki okužbe ali pa splošno poslabšanje, je treba pomisliti na prevalentne oportunistične bolezni.

Reaktivacija hepatitisa B

Pri bolnikih, ki so bili kronični nosilci virusa hepatitisa B in so dobivali antagonist TNF (vključno s Trudexo), so opazili reaktivacijo hepatitisa B. Nekaj primerov se je končalo s smrtjo. Bolnike, ki jih ogroža okužba s HBV, je treba pred začetkom zdravljenja s Trudexo oceniti glede znakov okužbe s HBV v preteklosti. Nosilce HBV, ki potrebujejo zdravljenje s Trudexo, je treba ves čas zdravljenja in več mesecev po koncu zdravljenja natančno spremljati glede znakov in simptomov aktivne okužbe s HBV. O zdravljenju nosilcev HBV s protivirusno terapijo v kombinaciji z antagonistom TNF za preprečitev reaktivacije HBV ni zadostnih podatkov. Pri bolnikih, ki se jim pojavi reaktivacija HBV, je treba uporabo Trudexe prekiniti in uvesti učinkovito protivirusno terapijo z ustreznim podpornim zdravljenjem.

Nevrološki zapleti

Antagonisti tumorje nekrotizirajočega faktorja (TNF), s Trudexo vred, so bili v redkih primerih povezani s pojavom ali poslabšanjem kliničnih simptomov in/ali rentgenoloških znakov demielinizirajoče bolezni. Pri odločanju za uporabo Trudexe pri bolnikih z že prej obstoječimi ali nedavno nastalimi demielinizirajočimi boleznimi osrednjega živčevja je potrebna previdnost.

Alergijske reakcije

V kliničnih raziskavah med subkutano uporabo Trudexe ni bilo opisanih resnih alergijskih neželenih reakcij. S Trudexo povezane alergijske reakcije, ki niso bile resne, so se v kliničnih raziskavah pojavljale občasno. V pomarketiškem obdobju so po uporabi Trudexe v zelo redkih primerih poročali o resnih alergijskih reakcijah, vključno z anafilaksijo. Če se pojavi anafilaktična reakcija ali kakšna druga resna alergijska reakcija, je treba uporabo Trudexe nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Pokrovček igle na brizgi vsebuje naravno gumo (lateks). To lahko povzroči hude alergijske reakcije pri bolnikih, občutljivih za lateks.

Imunosupresija

V raziskavi 64 bolnikov z revmatoidnim artritisom, zdravljenih s Trudexo, niso odkrili znakov zavrtja odložene preobčutljivosti, znižanja koncentracije imunoglobulinov ali spremembe števila efektorskih celic T in B, naravnih celic ubijalk, monocitov/makrofagov ali nevtrofilcev.

Malignomi in limfoproliferativne bolezni

V kontroliranih delih kliničnih preizkušanj z zaviralci TNF je bilo opaženih več primerov malignomov, vključno z limfomi, tako pri bolnikih, ki so prejeli zaviralec TNF, kot pri kontrolnih bolnikih. Vendar je bilo pojavljanje redko. Poleg tega je pri bolnikih z revmatoidnim artritisom z dolgotrajno, zelo aktivno vnetno boleznijo zvečano osnovno tveganje za limfome, kar komplicira oceno tveganja. S sedanjim znanjem možnega tveganja za razvoj limfomov ali drugih malignomov pri bolnikih, zdravljenih z zaviralcem TNF, ni mogoče izključiti.

Študij, ki bi vključevale bolnike z anamnezo malignoma ali v katerih bi nadaljevali zdravljenje pri bolnikih, ki so razvili malignom med prejetjem Trudexe, ni bilo. Torej je potrebna dodatna previdnost, kadar razmišljamo o zdravljenju s Trudexo pri teh bolnikih (glejte poglavje 4.8).

V eksploracijskem kliničnem preskušanju infliksimaba, drugega zdravila proti TNF, pri bolnikih z zmerno do hudo kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), so med prejemniki infliksimaba zabeležili več malignomov, večinoma pljuč ali glave in vratu, kot med primerjalnimi bolniki. Vsi bolniki so imeli anamnezo hudega kajenja. Zato je treba pri bolnikih s KOPB in bolnikih, ki jih zaradi hudega kajenja bolj ogroža malignom, vsak antagonist TNF uporabljati previdno.

Hematološke reakcije

Pri uporabi zaviralcev TNF je bila v redkih primerih opisana pancitopenija, vključno z aplastično anemijo. Med uporabo Trudexe so redko poročali o neželenih učinkih na hematološki sistem, vključno z medicinsko pomembno citopenijo (npr. trombocitopenijo, levkopenijo). Vsem bolnikom je treba naročiti, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če se jim med uporabo Trudexe pojavijo znaki ali simptomi krvnih diskrazij (npr. trajno zvišana telesna temperatura, podplutbe, krvavitve, bledica). Pri bolnikih s potrjenimi pomembnimi hematološkimi nepravilnostmi je treba razmisliti o prekinitvi terapije s Trudexo.

Cepjenja

V študiji 226 odraslih preiskovancev z revmatoidnim artritisom, ki so dobivali adalimumab ali placebo, so ugotovili podobne odzive protiteles na standardno 23-valentno pnevmokokno cepivo in trivalentno virusno cepivo proti influenci. Podatkov o sekundarnem prenosu okužbe z živimi cepivi pri bolnikih, zdravljenih s Trudexo, ni. Bolniki, ki prejemajo Trudexo, lahko sočasno dobijo cepiva, razen živih cepiv.

Kongestivno srčno popuščanje

V klinični raziskavi z drugim antagonistom TNF so opazili poslabšanje kongestivnega srčnega popuščanja in večjo umrljivost zaradi kongestivnega srčnega popuščanja. O primerih poslabšanja kongestivnega srčnega popuščanja so poročali pri bolnikih, ki so prejeli Trudexo. Pri bolnikih z blagim srčnim popuščanjem (razred I/II po NYHA) je treba Trudexo uporabljati previdno. Pri bolnikih z zmernim ali hudim srčnim popuščanjem je Trudexa kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih, ki se jim na novo pojavijo simptomi kongestivnega srčnega popuščanja ali se jim takšni simptomi poslabšajo, je treba zdravljenje s Trudexo prekiniti.

Avtoimunska dogajanja

Zdravljenje s Trudexo lahko povzroči nastanek avtoimunskih protiteles. Vpliv dolgoročnega zdravljenja s Trudexo na nastanek avtoimunskih bolezni ni znan. Če se bolniku po zdravljenju s Trudexo pojavijo simptomi, ki nakazujejo lupusu podobni sindrom, in ima pozitivna protitelesa proti dvojnoverižni DNA, zdravljenja s Trudexo ne sme nadaljevati (glejte poglavje 4.8).

Sočasna uporaba antagonistov TNF in anakinre

V kliničnih študijah s sočasno uporabo anakinre in etanercepta, drugega antagonista TNF, so opazili hude okužbe brez dodatnih kliničnih prednosti v primerjavi z etanerceptom samim. Glede na naravo neželenih dogodkov, opaženih pri kombiniranem zdravljenju z etanerceptom in anakinro, lahko podobne toksičnosti nastanejo tudi pri uporabi anakinre in drugih antagonistov TNF. Zato kombinacija adalimumaba in anakinre ni priporočena.

Operacije

Izkušnje z varnostjo operacij pri bolnikih, zdravljenih s Trudexo, so omejene. Če je predviden kirurški poseg, je treba upoštevati dolgi razpolovni čas adalimumaba. Bolnika, ki med zdravljenjem s Trudexo potrebuje operacijo, je treba natančno nadzirati glede okužb in ustrezno ukrepati. Izkušnje z varnostjo pri bolnikih, ki so jim med zdravljenjem s Trudexo opravili artroplastiko, so omejene.

Zapora tankega črevesa

Če se bolnik ne odzove na zdravljenje Crohnove bolezni, lahko to pomeni, da ima stalno fibrotično strikturo, zaradi katere utegne biti potrebno kirurško zdravljenje. Razpoložljivi podatki kažejo, da Trudexa ne poslabša in ne povzroči striktur.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Trudexo so raziskali tako pri bolnikih z revmatoidnim artritisom in psoriatičnim artritisom, ki so Trudexo jemali v monoterapiji, kot pri tistih, ki so jo jemali hkrati z metotreksatom. Če je bila Trudexa uporabljena skupaj z metotreksatom, je bilo nastajanje protiteles v primerjavi z monoterapijo manjše. Uporaba Trudexe brez metotreksata je zvečala nastajanje protiteles, zvečala očistek in zmanjšala učinkovitost adalimumaba (glejte poglavje 5.1).

4.6 Nosečnost in dojenje

Za Trudexo ni na voljo kliničnih podatkov od nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravlilu.

V raziskavi razvojne toksičnosti pri opicah ni bilo znakov maternalne toksičnosti, embriotoksičnosti ali teratogenosti. Predkliničnih podatkov o poporodni toksičnosti adalimumaba in njegovih učinkih na plodnost ni (glejte poglavje 5.3).

Ker adalimumab zavira TNF α , bi njegova uporaba med nosečnostjo lahko okrnila normalne imunske odzive novorojenčka. Uporaba adalimumaba med nosečnostjo ni priporočljiva. Ženske v rodni dobi morajo za preprečitev nosečnosti uporabljati ustrezno kontracepcijsko zaščito in z njo nadaljevati vsaj še pet mesecev po zadnjem zdravljenju s Trudexo.

Uporaba med obdobjem dojenja

Ni znano, ali se adalimumab izloča v materinem mleku in ali se po zaužitju sistemsko absorbira.

Ker se človeški imunoglobulini izločajo v mleku, ženske ne smejo dojiti vsaj pet mesecev po zadnjem zdravljenju s Trudexo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

Klinična preskušanja

Trudexo so raziskali pri 5293 bolnikih v kontroliranih in odprtih preskušanjih, ki so trajala do 60 mesecev. Ta preskušanja so vključila bolnike z revmatoidnim artritisom (tako tiste, ki so imeli bolezen kratek čas, kot tiste, ki so jo imeli že dolgo), psoriatičnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom in Crohnovo boleznijo. Podatki v tabeli 1 temeljijo na kontroliranih študijah (I–IX, CLASSIC I, GAIN in CHARM) (opisanih v poglavju 5.1), ki zajemajo 3271 bolnikov, ki so med kontroliranim obdobjem dobivali Trudexo, in 1809 bolnikov, ki so med tem obdobjem dobivali placebo ali primerjalno učinkovino.

Delež bolnikov, ki so zaradi neželenih učinkov prekinili zdravljenje med dvojno slepim, s placebom kontroliranim delom raziskav I–IX, CLASSIC I, GAIN in CHARM, je bil 5,7% v skupini, ki je prejela Trudexo, in 5,3% v kontrolni skupini.

Klinični in laboratorijski neželeni učinki, ki so vsaj potencialno vzročno povezani z adalimumabom v študijah I–IX, CLASSIC I, GAIN in CHARM, so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) in redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) v tabeli 1 spodaj. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Tabela 1
Neželeni učinki v kliničnih študijah

Organski sistem	Pogostnost	Neželena reakcija
Infekcijske in parazitske bolezni	pogosti	okužbe spodnjih dihal (vključno s pljučnico in bronhitisom), virusne okužbe (vključno z gripo in okužbami s herpesom), kandidoza, bakterijske okužbe (vključno z okužbami sečil), okužbe zgornjih dihal
	občasni	sepsa, oportunistične okužbe (vključno s tuberkulozo in histoplazmozo), absces, okužba sklepa, okužba rane, okužba kože (vključno s celulitisom in impetigom), površinske glivične okužbe (vključno s kožo, nohti in stopali)
	redki	nekrotizirajoči faciitis, virusni meningitis, divertikulitis
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	občasni	papilom na koži
	redki	limfom, tumorji parenhimskih organov (vključno z dojkami, jajčniki in testisi), ploščatocelični karcinom
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pogosti	limfopenija
	občasni	nevtropenija (vključno z agranulocitozo), levkopenija, trombocitopenija, anemija, limfadenopatija, levkocitoza

	redki	pancitopenija, idiopatska trombocitopenična purpura
Bolezni imunskega sistema	občasni	sistemski eritematozni lupus, angioedem, preobčutljivost na zdravila, sezonska alergija
	redki	serumska bolezen
Bolezni endokrinega sistema	redki	bolezni ščitnice (vključno z golšavostjo)
Presnovne in prehranske motnje	občasni	hipokalemija, zvišanje lipidov, motnje apetita (vključno z anoreksijo), hiperurikemija
	redki	hiperkalcemija
Psihiatrične motnje	občasni	motnje počutja, anksioznost (vključno z živčnostjo in agitiranostjo)
Bolezni živčevja	pogosti	omotica (vključno z vrtoglavico), glavobol, motnje nevrološkega občutenja (vključno s parestezijami)
	občasni	sinkopa, migrena, tremor, motnje spanja
	redki	multipla skleroza
Očesne bolezni	pogosti	okužba, draženje ali vnetje očesa
	občasni	bolezni vida, motnje vidnega zaznavanja
	redki	panoftalmitis, iritis, glavkom
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	občasni	tinitus, neprijetno občutenje v ušesu (vključno z bolečino in otekanjem)
	redki	izguba sluha
Srčne bolezni	občasni	aritmije, tahikardija, palpitacije
	redki	zastoj srca, insuficienca koronarnih arterij, angina pectoris, perikardialna efuzija
Žilne bolezni	občasni	hipertenzija, zardevanje, hematoma
	redki	zapora žilja, aortna stenoza, tromboflebitis, aortna anevrizma
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	kašelj, bolečine v nazofarinksu
	občasni	astma, dispneja, disfonija, zamašenost nosu
	redki	pljučni edem, edem žrela, plevralna efuzija, plevritis
Bolezni prebavil	pogosti	diareja, bolečine v trebuhu, stomatitis in razjede v ustih, navzeja

	občasni	rektalna krvavitev, gastritis, bruhanje, dispepsija, napenjanje v trebuhu, zaprtje
	redki	intestinalna stenoza, kolitis, entereitis, ezofagitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	zvišani jetrni encimi
	redki	nekroza jeter, hepatitis
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj, dermatitis in ekcem, srbenje, izpadanje las
	občasni	urtikarija, psoriaza, ekhimoze in več podplutb, purpura
	redki	multiformni eritem, panikulitis
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	mišičnoskeletne bolečine
	redki	rabdomioliza
Bolezni sečil	občasni	hematurija, okvara ledvične funkcije, simptomi sečnega mehurja in sečnice
	redki	Proteinurija, ledvične bolečine
Motnje reprodukcije in dojk	občasni	motnje mesečnega cikla in maternične krvavitve
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	reakcija na mestu injiciranja (vključno z bolečino, oteklostjo, pordelostjo ali srbenjem)
	pogosti	pireksija, utrujenost (vključno z astenijo in splošnim slabim počutjem)
	občasni	bolečina v prsih, edemi, gripi podobna bolezen
Preiskave	občasni	zvišanje kreatin fosfokinaze v krvi, podaljšan aktivirani parcialni tromboplastinski čas, prisotna avtoproteleza
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	občasni	naključne poškodbe, slabše celjenje

Spremembe na mestu injiciranja

V dvanajstih kontroliranih preskušanjih je reakcije na mestu injiciranja (eritem in/ali srbenje, krvavitve, bolečine ali oteklost) imelo 16% bolnikov, ki so dobivali Trudexo, in 10% bolnikov, ki so dobivali placebo ali kontrolno učinkovino. Zaradi reakcij na injekcijskem mestu uporabe zdravila praviloma ni bilo treba prekiniti.

Okužbe

V dvanajstih kontroliranih preskušanjih je bil delež okužb 1,49 na bolnik-leto med bolniki, ki so dobivali Trudexo, in 1,42 na bolnik-leto med bolniki, ki so dobivali placebo oziroma kontrolno

učinkovino. Pri okužbah je šlo predvsem za okužbe zgornjih dihal, bronhitis in okužbe sečil. Večina bolnikov je po ozdravitvi okužbe nadaljevala zdravljenje s Trudexo.

Incidenca resnih okužb je bila 0,03 na bolnik-let med bolniki, ki so dobivali Trudexo, in 0,03 na bolnik-let med bolniki, ki so dobivali placebo oziroma kontrolno učinkovino.

V kontroliranih in odprtih študijah s Trudexo so poročali o resnih okužbah (vključno s smrtno nevarnimi, ki so se pojavile redko), med katerimi so bile tuberkuloza (tudi miliarna in zunajpljučna) in invazivne oportunistične okužbe (npr. diseminirana histoplazmoza, pljučnica zaradi *Pneumocystis Carinii*, aspergiloza in listerioza). Večina primerov tuberkuloze se je pojavila v prvih osmih mesecih po začetku zdravljenja in mogoče je, da gre za ponoven izbruh latentne bolezni.

Malignomi in limfoproliferativne bolezni

V kontroliranih delih desetih preskušanj Trudexe (I–IX in CHARM), ki so trajala vsaj 12 tednov, pri bolnikih z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, psoriatičnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom in Crohnovo boleznijo so malignome (razen limfoma in nemelanomskega kožnega raka) opazili z deležem (95% interval zaupanja) 5,7 (3,3, 10,1) na 1000 bolnik-let med 2887 bolniki, ki so dobivali Trudexo, in 4,1 (1,5, 10,9) na 1000 bolnik-let med 1570 kontrolnimi bolniki (pri prvih je zdravljenje mediano trajalo 5,7 meseca in pri drugih 5,5 meseca). Delež (95% interval zaupanja) nemelanomskih kožnih rakov je bil 7,6 (4,7, 12,4) na 1000 bolnik-let med bolniki, ki so dobivali Trudexo, in 2,0 (0,5, 8,2) na 1000 bolnik-let med kontrolnimi bolniki. Med temi kožnimi raki je bil delež (95% interval zaupanja) skvamocelularnega karcinoma 2,4 (1,0, 5,7) na 1000 bolnik-let med bolniki, ki so dobivali Trudexo, in 0 na 1000 bolnik-let v kontrolni skupini bolnikov. Delež (95% interval zaupanja) limfomov je bil 1,0 (0,2, 3,8) na 1000 bolnik-let med bolniki, ki so dobivali Trudexo, in 1,0 (0,1, 7,3) na 1000 bolnik-let v kontrolni skupini bolnikov.

Če vzamemo skupaj kontrolirane dele desetih preskušanj (I–IX in CHARM) in potekajoče nadaljevalne študije z medianim trajanjem približno 2 leti s 4843 bolniki in prek 13000 bolnik-let zdravljenja, je ugotovljeni delež malignomov (razen limfoma in nemelanomskih kožnih rakov) približno 13,6 na 1000 bolnik-let. Ugotovljeni delež nemelanomskih kožnih rakov je približno 9,0 na 1000 bolnik-let, ugotovljeni delež limfomov pa približno 1,2 na 1000 bolnik-let.

V obdobju pomarketiške uporabe od januarja 2003, pretežno pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, je bil zabeležen delež malignomov (razen limfomov in nemelanomskih kožnih rakov) približno 1,7 na 1000 bolnik-let. Ugotovljeni delež nemelanomskih rakov je približno 0,2 na 1000 bolnik-let in limfomov približno 0,4 na 1000 bolnik-let (glejte poglavje 4.4).

Avtoprotitelesa

V študijah revmatoidnega artritisa I–V so pri bolnikih ob več različnih časih testirali protitelesa v serumu. V teh preskušanjih so pozitivne titre protitjednih protiteles po 24 tednih ugotovili pri 11,9% prejemnikov Trudexe in 8,1% prejemnikov placeba in kontrolne učinkovine, ki so imeli izhodiščno negativne titre teh protiteles. V vseh študijah revmatoidnega artritisa in psoriatičnega artritisa so se klinični znaki, ki so nakazovali novonastali lupusni sindrom, pojavili pri 2 od 3441 bolnikov, zdravljenih s Trudexo. Stanje bolnikovo se je po prekinitvi zdravljenja izboljšalo. Pri nobenem bolniku se niso pojavili lupusni nefritis ali simptomi s strani osrednjega živčevja.

Zvišanje jetrnih encimov

Klinična preskušanja pri revmatoidnem artritisu: V kontroliranih kliničnih preskušanjih pri revmatoidnem artritisu (študije I–IV) so bila zvišanja ALT pri bolnikih, ki so dobivali adalimumab, podobna kot pri tistih, ki so dobivali placebo. Pri bolnikih z zgodnjim revmatoidnim artritisom (trajanje bolezni manj kot 3 leta) (študija V) so bila zvišanja ALT pogostejša v kraku, v katerem so uporabljali kombinacijo (Trudexa/metotreksat), kot v kraku, v katerem so uporabljali monoterapijo z metotreksatom, ali v kraku, v katerem so uporabljali monoterapijo s Trudexo.

Klinična preskušanja pri psoriatičnem artritisu: Zvišanja ALT so bila pri bolnikih s psoriatičnim artritisom (študiji VI–VII) pogostejša kot pri bolnikih v kliničnih študijah pri revmatoidnem artritisu.

V vseh študijah (I–VII) so bili bolniki, ki so imeli zvišano ALT, asimptomatski; zvišanje je bilo večinoma prehodno in je med nadaljevanjem zdravljenja minilo.

Klinična preskušanja pri Crohnovi bolezni: V kontroliranih kliničnih preskušanjih je bilo zvišanje ALT podobno pri bolnikih, ki so dobivali adalimumab, in pri tistih, ki so dobivali placebo.

Dodatne neželene reakcije iz obdobja postmarketinškega spremljanja ali kliničnih preizkušanj IV. faze

O dodatnih neželenih reakcijah (ki jih prikazuje tabela 2) so poročali v postmarketinških nadzorih ali kliničnih preskušanjih IV. faze:

Tabela 2
Neželeni učinki med postmarketinškim nadzorom in kliničnimi študijami IV. faze

Organski sistem	Neželena reakcija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	reaktiviranje hepatitisa B
Bolezni živčevja	demielinizirajoče bolezni (npr. optični nevritis)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	intersticijska bolezen pljuč, vključno s pljučno fibrozo
Bolezni kože in podkožja	kožni vaskulitis
Bolezni imunskega sistema	anafilaksija

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih raziskavah niso opazili toksičnih učinkov, ki bi omejevali odmerke. Največji ocenjeni odmerek je obsegal večkratno intravensko aplikacijo 10 mg/kg.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za selektivno zaviranje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L04AA17

Mehanizem delovanja

Adalimumab se specifično veže na TNF in nevtralizira njegovo biološko delovanje, ker zavre njegovo interakcijo z receptorji p55 in p75 za TNF na površini celic.

Adalimumab modulira tudi biološke odzive, ki jih sproži ali uravnava TNF, vključno s spremembami koncentracije adhezijskih molekul, odgovornih za migracijo levkocitov (ELAM-1, VCAM-1 in ICAM-1 z IK_{50} $1-2 \times 10^{-10}$ M).

Farmakodinamični učinki

Po zdravljenju s Trudexo so pri bolnikih z revmatoidnim artritisom opažali hitro znižanje reaktantov akutne faze vnetja (C-reaktivnega proteina (CRP) in hitrosti sedimentacije eritrocitov (SR)) in serumskih citokinov (IL-6) v primerjavi z izhodiščem. Po uporabi Trudexe se je zmanjšala tudi serumska raven matriksnih metaloproteinaz (MMP-1 in MMP-3), ki povzročajo remodeliranje tkiva, odgovorno za uničenje hrustanca. S Trudexo zdravljnim bolnikom so se ponavadi izboljšali hematološki znaki kroničnega vnetja.

Pri pacientih s Crohnovo boleznijo so opazili tudi naglo znižanje koncentracij CRP.

Klinične raziskave

Revmatoidni artritis

V vseh kliničnih preskušanjih pri revmatoidnem artritisu so Trudexo ocenili pri več kot 3000 bolnikih. Nekateri bolnike so zdravili do 60 mesecev. Učinkovitost in varnost Trudexe za zdravljenje revmatoidnega artritisa so ocenili v petih randomiziranih, dvojno slepih in dobro kontroliranih študijah.

Raziskava I je ocenila 271 bolnikov z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let, pri katerih zdravljenje z vsaj enim imunomodulirajočim antirevmatičnim zdravilom ni bilo uspešno, pri katerih metotreksat v odmerkih od 12,5 do 25 mg (10 mg, če so bili intolerantni za metotreksat) vsak teden ni bil dovolj učinkovit in pri katerih je odmerek od 10 do 25 mg metotreksata ostal stalen vsak teden. Bolniki so 24 tednov vsak drugi teden dobivali odmerke 20, 40 ali 80 mg Trudexe ali placebo.

Raziskava II je ocenila 544 bolnikov z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let, pri katerih zdravljenje z vsaj enim imunomodulirajočim antirevmatičnim zdravilom ni bilo uspešno. Bolniki so 26 tednov dobivali odmerka 20 ali 40 mg Trudexe v subkutani injekciji vsak drugi teden s placebom vsak vmesni teden ali vsak teden; placebo so dobivali vsak teden enako dolgo. Uporaba drugih imunomodulirajočih zdravil ni bila dovoljena.

Raziskava III je ocenila 619 bolnikov z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let, pri katerih metotreksat v odmerkih od 12,5 do 25 mg (10 mg, če so bili intolerantni za metotreksat) vsak teden ni bil dovolj učinkovit in pri katerih je odmerek metotreksata ostal stalen od 12,5 do 25 mg vsak teden. V tej raziskavi so bile tri skupine. Prva je 52 tednov vsak teden dobivala injekcije placeba, druga je 52 tednov vsak teden dobivala 20 mg Trudexe, tretja pa je vsak drugi teden dobivala 40 mg Trudexe in injekcije placeba vsak vmesni teden. Potem so bolnike vključili v odprto nadaljevalno fazo, med katero so dobivali 40 mg Trudexe vsak drugi teden v obdobju do 60 mesecev.

Raziskava IV je v prvi vrsti ocenila varnost pri 636 bolnikih z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let. Bolniki so bili lahko bodisi naivni za imunomodulirajoča antirevmatična zdravila bodisi so ohranili svojo prejšnjo revmatološko terapijo pod pogojem, da je bila ta terapija stabilna vsaj 28 dni. Terapije so vključevale metotreksat, leflunomid, hidroksiklorokin, sulfasalazin in/ali soli zlata. Bolnike so randomizirali na 40 mg Trudexe ali placebo vsak drugi teden za 24 tednov.

Študija V je ocenila 799 odraslih bolnikov, ki še niso dobivali metotreksata in so imeli zmerno do zelo aktiven zgoden revmatoidni artritis (povprečno trajanje bolezni manj kot 9 mesecev). Ta študija je ocenila učinkovitost treh shem (kombinirana terapija s Trudexo 40 mg vsak drugi teden/metotreksatom, monoterapija s Trudexo 40 mg vsak drugi teden in monoterapija z metotreksatom) za zmanjšanje znakov in simptomov ter hitrosti napredovanja sklepne okvare pri revmatoidnem artritisu v obdobju 104 tednov.

Primarna končna točka v raziskavah I, II in III ter sekundarna končna točka v raziskavi IV je bil odstotek bolnikov, ki so po 24 oz. 26 tednih dosegli odziv 20 po ACR. Primarna končna točka študije V je bil odstotek bolnikov, ki so do 52. tedna dosegli odziv ACR 50. V študijah III in V je bila dodatna primarna končna točka po 52 tednih upočasnitev napredovanja bolezni (ugotovljena z izvidi

rentgenskega slikanja). Študija III je imela kot primarno končno točko tudi spremembe v kakovosti življenja.

Odziv po ACR

Odstotek bolnikov, zdravljenih s Trudexo, ki so dosegli odziv 20, 50 in 70 po ACR, se je v raziskavah I, II in III skladal. Rezultati odmerka 40 mg vsak drugi teden so strnjeni v tabeli 3.

Tabela 3: Odziv po ACR v raziskavah, kontroliranih s placebom (odstotek bolnikov)

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

^a Raziskava I po 24 tednih, raziskava II po 26 tednih in raziskava III po 24 in 52 tednih

^b 40 mg Trudexe vsak drugi teden

^c MTX = metotreksat

**p < 0,01, Trudexa v prim. s placebom; NP = ni podatka

V raziskavah I–IV so se v primerjavi s placebom po 24 oz. 26 tednih izboljšali vsi posamezni elementi meril odziva po ACR (število bolečih in oteklih sklepov, zdravnikova in bolnikova ocena aktivnosti bolezni in bolečin, vrednost indeksa invalidnosti (HAQ) in vrednost CRP (mg/dl)). V raziskavi III so se ta izboljšanja ohranila 52 tednov. Poleg tega se je delež odziva po ACR ohranil pri večini bolnikov, ki so jih med odprto nadaljevalno fazo spremljali do 104. tedna. 114 od 207 bolnikov je nadaljevalo z jemanjem 40 mg Trudexe vsak drugi teden 60 mesecev. Med temi je imelo 60. mesec 86 bolnikov odziv po ACR 20, 72 bolnikov odziv po ACR 50 in 41 bolnikov odziv po ACR 70.

V raziskavi IV je bil odziv 20 po ACR pri bolnikih, zdravljenih s Trudexo in standardno oskrbo, statistično značilno boljši kot pri bolnikih, zdravljenih s placebom in standardno oskrbo (p < 0,001).

V študijah I–IV so bolniki, zdravljeni s Trudexo, v primerjavi s prejemniki placeba doživeli statistično značilen odziv 20 in 50 po ACR že en do dva tedna po začetku zdravljenja.

V študiji V pri bolnikih z zgodnim revmatoidnim artritisom, ki še niso dobivali metotreksata, je kombinirana terapija s Trudexo in metotreksatom po 52 tednih prinesla hitrejše in značilno večje odzive ACR kakor monoterapija z metotreksatom ali monoterapija s Trudexo, odzivi pa so se ohranili do 104. tedna (glejte tabelo 4).

Tabela 4: Odzivi ACR v študiji V (odstotek bolnikov)

odziv	MTX n = 257	Trudexa n = 274	Trudexa/MTX X n = 268	vrednost p ^a	vrednost p ^b	vrednost p ^c
ACR 20						
52. teden	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	< 0,001	0,043
104. teden	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	< 0,001	0,140

ACR 50						
52. teden	45,9%	41,2%	61,6%	< 0,001	< 0,001	0,317
104. teden	42,8%	36,9%	59,0%	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
52. teden	27,2%	25,9%	45,5%	< 0,001	< 0,001	0,656
104. teden	28,4%	28,1%	46,6%	< 0,001	< 0,001	0,864

^a Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z metotreksatom in kombinirane terapije s Trudexo/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

^b Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije s Trudexo in kombinirane terapije s Trudexo/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

^c Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije s Trudexo in monoterapije z metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

Po 52. tednih je klinično remisijo ($\text{DAS28} < 2,6$) doseglo 42,9% bolnikov, ki so dobivali kombinirano terapijo s Trudexo/metotreksatom, 20,6% bolnikov, ki so dobivali metotreksat v monoterapiji, in 23,4% bolnikov, ki so dobivali Trudexo v monoterapiji. Za doseganje nizkega stanja bolezni pri bolnikih z nedavno diagnosticiranim zmernim do hudim revmatoidnim artritisom je bila kombinirana terapija s Trudexo in metotreksatom klinično in statistično boljša od monoterapije z metotreksatom ($p < 0,001$) in monoterapije s Trudexo ($p < 0,001$). V obeh krakih z monoterapijo je bil odziv podoben ($p = 0,447$).

Rentgenografski odziv

Bolniki, ki so v raziskavi III dobivali Trudexo, so imeli revmatoidni artritis v povprečju približno 11 let. V raziskavi so strukturno prizadetost sklepov ocenjevali rentgenografsko. Okvaro so izrazili kot spremembo modificirane celotne Sharpove ocene in njenih komponent, ocene erozij in ocene zožitve sklepne špranje. Pri bolnikih, ki so dobivali Trudexo in metotreksat, je bilo po 6 in 12 mesecih (glejte tabelo 5) statistično značilno manj rentgenografskih znakov napredovanja kot pri bolnikih, ki so dobivali samo metotreksat. Podatki iz odprte podaljšane faze kažejo, da se upočasnitev napredovanja strukturne prizadetosti sklepov ohrani vseh vseh 60 mesecev v tej podskupini bolnikov. 113 od 207 bolnikov, ki so bili zdravljeni s 40 mg Trudexe vsak drugi teden, so rentgenografsko ocenili po 5-ih letih. Med temi bolniki jih 66 ni kazalo napredovanja strukturne prizadetosti izražene s spremembo celotne Sharpove ocene 0 ali manj.

Tabela 5: Povprečne rentgenografske spremembe v 12 mesecih raziskave III				
	placebo/MTX ^a	TRUDEXA/MTX X 40 mg vsak drugi teden	placebo/MTX- TRUDEXA/MTX (95% interval zaupanja ^b)	vrednost p
Celotna Sharpova ocena	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Ocena erozij	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
Ocena ZSS ^d	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^ametotreksat

^b95% intervali zaupanja za razlike v spremembi ocen med metotreksatom in Trudexo

^cna podlagi analize rangov

^dzožitev sklepne špranje

V študiji V so strukturno okvaro sklepov ocenili rentgenografsko in jo izrazili kot razliko v modificirani celotni Sharpovi oceni (glejte tabelo 6).

Tabela 6: Povprečne rentgenografske spremembe po 52 tednih študije V

	MTX n = 257	Trudexa n = 274	Trudexa/MTX X	vrednost p ^a	vrednost p ^b	vrednost p ^c
--	----------------	--------------------	------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------

	(95% interval zaupanja)	(95% interval zaupanja)	n = 268 (95% interval zaupanja)			
celotna Sharpova ocena	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
ocena erozij	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
seštevek JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z metotreksatom in kombinirane terapije s Trudexo/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U

^b Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije s Trudexo in kombinirane terapije s Trudexo/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U

^c Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije s Trudexo in monoterapije z metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

Po 52 oz. 104 tednih zdravljenja je bil v skupini s kombinirano terapijo s Trudexo in metotreksatom odstotek bolnikov brez napredovanja bolezni (sprememba prilagojene Sharpove ocene od izhodišča $\leq 0,5$) značilno večji (63,8% oz. 61,2%) kot v skupinah, ki sta prejemale monoterapijo z metotreksatom (37,4% in 33,5%, $p < 0,001$) ali monoterapijo s Trudexo (50,7%, $p < 0,002$, oz. 44,5%, $p < 0,001$).

Kakovost življenja in telesna funkcija

Z zdravjem povezano kakovost življenja in telesno funkcijo so v štirih originalnih ustreznih in dobro kontroliranih raziskavah ocenjevali z indeksom invalidnosti z vprašalnikom HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) in je bila v raziskavi III vnaprej določena primarna končna točka po 52 tednih. V vseh štirih raziskavah se je indeks invalidnosti po vprašalniku HAQ od izhodišča do 6. meseca z vsemi odmerki/shemami Trudexe izboljšal statistično značilno bolj kot s placebom; v raziskavi III so isto ugotovili po 52 tednih. Te izsledke podpirajo rezultati SF 36 (*Short Form Health Survey*) za vse odmerke/sheme Trudexe v vseh štirih raziskavah, s statistično značilnim seštevkom PCS (*Physical Component Summary*) in statistično značilnima seštevkom za področje bolečin in vitalnosti za odmere 40 mg vsak drugi teden. V vseh treh raziskavah (raziskave I, III in IV), v katerih so ocenjevali utrujenost s funkcijsko oceno terapije kronične bolezni (*functional assessment of chronic illness therapy* (FACIT)), so ugotovili statistično značilno zmanjšanje utrujenosti.

V študiji III se je izboljšanje telesne funkcije ohranilo vseskozi do 206. tedna (60. meseca) odprte faze zdravljenja. Izboljšanje kvalitete življenja se je ocenjevalo do 156. tedna (36. meseca). V tem času se je izboljšanje ohranjalo.

V študiji V sta se indeks invalidnosti HAQ in telesna komponenta SF 36 ob kombinirani terapiji s Trudexo in metotreksatom po 52 tednih izboljšala bolj ($p < 0,001$) kot ob monoterapiji z metotreksatom ali ob monoterapiji s Trudexo; to se je ohranilo do 104. tedna.

Psoriatični artritis

Uporabo Trudexe 40 mg vsak drugi teden so pri bolnikih z zmernim do hudim aktivnim psoriatičnim artritisom proučili v dveh s placebom kontroliranih študijah, študiji VI in študiji VII. Študija VI je trajala 24 tednov. V njej so zdravili 313 odraslih, ki se niso ustrezno odzvali na terapijo z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili; približno 50% od teh je jemalo metotreksat. Študija VII je trajala 12 tednov. V njej so zdravili 100 bolnikov, ki se niso ustrezno odzvali na imunomodulirajočo terapijo.

Zaradi majhnega števila bolnikov ni dovolj dokazov o učinkovitosti Trudexe pri bolnikih s psoriatično artropatijo, podobno ankilozirajočemu spondilitisu (glejte tabelo 7).

Tabela7: Odziv ACR v študijah psoriatičnega artritisa, kontroliranih s placebom (odstotek bolnikov)

	Študija VI	Študija VIII
--	------------	--------------

Odziv	Placebo N = 162	Trudexa N = 151	Placebo N = 49	Trudexa N = 51
ACR 20				
12. teden	14%	58%***	16%	39%*
24. teden	15%	57%***	np	np
ACR 50				
12. teden	4%	36%***	2%	25%***
24. teden	6%	39%***	np	np
ACR 70				
12. teden	1%	20%***	0%	14%*
24. teden	1%	23%***	np	np

*** p < 0,001 za vse primerjave med Trudexo in placebom

* p < 0,05 za vse primerjave med Trudexo in placebom

np ne pride v poštev

Odzivi ACR v študiji VI so bili podobni ob sočasni terapiji z metotreksatom in brez nje.

Telesno delovanje, ocenjeno s HAQ in SF 36 (Short Form Health Survey), se je pri bolnikih, ki so dobivali Trudexo, od izhodišča do 24. tedna izboljšalo.

Ankilozirajoči spondilitis

Trudexo 40 mg vsak drugi teden so ocenili v dveh randomiziranih 24-tedenskih dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah pri 393 bolnikih z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom (povprečna izhodiščna ocena aktivnosti bolezni [indeks BASDAI (Bathov indeks bolezenske aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa – *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)] je bil v vseh skupinah 6,3), ki se niso odzvali ustrezno na konvencionalno terapijo. Devetinsedemdeset (20,1%) bolnikov je sočasno dobivalo imunomodulacijska antirevmatična zdravila, 37 (9,4%) bolnikov pa glukokortikoide. Slepjenemu obdobju je sledilo odprto obdobje, med katerim so bolniki dobivali 40 mg Trudexe vsak drugi teden subkutano, do največ dodatnih 28 tednov. Preiskovanci (n = 215, 54,7%), ki 12. ali 16. ali 20. teden niso dosegli ASAS 20, so začeli v predčasni odprti fazi dobivati 40 mg adalimumaba vsak drugi teden subkutano, v poznejših statističnih analizah dvojno slepe faze pa so bili obravnavani kot neodzivni bolniki.

Rezultati obsežnejše študije (VIII) pri 315 bolnikih so pri bolnikih, ki so dobivali Trudexo, pokazali statistično značilno izboljšanje znakov in simptomov ankilozirajočega spondilitisa v primerjavi s placebom. Značilen odziv so najprej opazili po 2 tednih in se je ohranil do 24. tedna (tabela 8).

Tabela 8 - Odzivi učinkovitosti v študiji AS, kontrolirani s placebom - študija VIII
Zmanjšanje znakov in simptomov

Odziv	placebo n = 107	Trudexa n = 208
ASAS ^a 20		
2. teden	16%	42%***
12. teden	21%	58%***
24. teden	19%	51%***
ASAS 50		
2. teden	3%	16%***
12. teden	10%	38%***
24. teden	11%	35%***
ASAS 70		
2. teden	0%	7%**
12. teden	5%	23%***
24. teden	8%	24%***

BASDAI ^b 50		
2. teden	4%	20%***
12. teden	16%	45%***
24. teden	15%	42%***

***, ** Statistično značilno pri $p < 0,001$, $< 0,01$ za vse primerjave med Trudexo in placebom po 2, 12 in 24 tednih

^a Ocene pri ankilozirajočem spondilitisu (*Assessments in Ankylosing Spondylitis*)

^b Bathov indeks bolezenske aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)

Bolniki, ki so dobivali Trudexo, so imeli po 12 tednih značilno večje izboljšanje (ki se je ohranilo do 24. tedna) SF36 in ASQoL (Vprašalnik o kakovosti življenja pri ankilozirajočem spondilitisu – *Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire*).

Podobni trendi (ki pa niso bili vsi statistično značilni) so bili opazni v manjši, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji (IX) pri 82 odraslih bolnikih z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom.

Crohnova bolezen

Varnost in učinkovitost Trudexe so ocenili pri več kot 1400 bolnikih z zmerno do hudo, aktivno Crohnovo boleznijo (indeks aktivnosti Crohnove bolezni [CDAI] ≥ 220 in ≤ 450) v randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah. Pri 478 zajetih bolnikih (32%) je bila bolezen opredeljena kot huda (seštevek CDAI > 300 ter sočasno zdravljenje s kortikosteroidom in/ali imunosupresivom), kar ustreza populaciji, opredeljeni pri indikacijah (glejte poglavje 4.1). Dovoljena je bila sočasna uporaba stabilnih odmerkov aminosalicilatov, kortikosteroidov in/ali imunomodulacijskih zdravil; 79% bolnikov je še naprej prejelo vsaj eno od takšnih zdravil.

Indukcijo klinične remisije (opredeljene kot CDAI < 150) so ocenili v dveh študijah, CLASSIC I in GAIN. V študiji CLASSIC I so 299 bolnikov, ki pred tem še niso dobivali antagonistov TNF, randomizirali v eno od štirih skupin: placebo 0. in 2. teden, 160 mg Trudexe 0. teden in 80 mg 2. teden, 80 mg 0. teden in 40 mg 2. teden oziroma 40 mg 0. teden in 20 mg 2. teden. V študiji GAIN so 325 bolnikov, ki so se nehali odzivati na infliksimab ali ga niso prenesli, randomizirali bodisi na 160 mg Trudexe 0. teden in 80 mg 2. teden bodisi na placebo 0. in 2. teden. Študija ni vključila primarno neodzivnih bolnikov in ti tako niso bili dodatno ocenjeni.

Vzdrževanje klinične remisije je ocenjevala študija CHARM. V tej študiji je 854 bolnikov po odprtem protokolu dobilo 80 mg 0. teden in 40 mg 2. teden. Na 4. teden so bolnike randomizirali na 40 mg vsak drugi teden, 40 mg vsak teden ali placebo; v celoti je študija trajala 56 tednov. Bolnike s kliničnim odzivom (znižanje CDAI ≥ 70) 4. teden so stratificirali in analizirali ločeno od bolnikov brez kliničnega odziva 4. teden. Po 8. tednu je bilo dovoljeno postopno zmanjševanje kortikosteroida.

Indukcijo remisije in deleže odziva v študijah CLASSIC I in GAIN prikazuje tabela 9.

Tabela 9: Indukcija klinične remisije in odziva
(odstotek bolnikov)

	CLASSIC I: Bolniki, ki še niso dobivali infliksimaba			GAIN: Bolniki, ki so že dobivali infliksimab	
	placebo n = 74	Trudexa 80/40 mg n = 75	Trudexa 160/80 mg n = 76	placebo n = 166	Trudexa 160/80 mg n = 159
4. teden					
Klinična remisija	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klinični odziv (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**
Vse vrednosti p so za parne primerjave deležev med Trudexo in placebom. * p < 0,001 ** p < 0,01					

Z indukcijskima shemama 160/80 mg in 80/40 mg so do 8. tedna ugotovili podobne deleže remisij; neželeni učinki so bili pogostejši v skupini s shemo 160/80 mg.

V študiji CHARM je imelo 4. teden klinični odziv 58% (499/854) bolnikov; ti so bili ocenjeni v primarni analizi. Od tistih, ki so imeli 4. teden klinični odziv, jih je 48% predhodno dobilo drugo terapijo proti TNF. Vzdrževanje remisije in deleže odziva prikazuje tabela 10. Rezultati glede klinične remisije so ostali razmeroma stalni, ne glede na prejšnje prejemanje antagonistov TNF.

Tabela 10: Vzdrževanje klinične remisije in odziva
(odstotek bolnikov)

	placebo	40 mg Trudexe vsak drugi teden	40 mg Trudexe vsak teden
26. teden	n = 170	n = 172	n = 157
Klinična remisija	17%	40%*	47%*
Klinični odziv (CR-100)	27%	52%*	52%*
Bolniki v remisiji brez steroidov za ≥ 90 dni ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
56. teden	n = 170	n = 172	n = 157
Klinična remisija	12%	36%*	41%*
Klinični odziv (CR-100)	17%	41%*	48%*
Bolniki v remisiji brez steroidov za ≥ 90 dni ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**
* p < 0,001 za parne primerjave deležev med Trudexo in placebom ** p < 0,02 za parne primerjave deležev med Trudexo in placebom ^a Od tistih, ki so izhodiščno dobivali kortikosteroide.			

Med bolniki, ki so bili 4. teden brez odziva, se je do 12. tedna odzvalo 43% tistih, ki so vzdrževalno dobivali Trudexo, in 30% tistih, ki so vzdrževalno dobivali placebo. To kaže, da lahko nadaljnje zdravljenje do 12. tedna koristi nekaterim bolnikom, ki se ne odzovejo do 4. tedna. Zdravljenje prek 12. tedna ni prineslo značilno več odzivov (glejte poglavje 4.2).

Kvaliteta življenja

Študiji CLASSIC I in GAIN sta pokazali statistično značilno izboljšanje celotnega seštevka po vprašalniku IBDQ (vprašalnik, specifičen za vnetno bolezen črevesa) do 4. tedna pri bolnikih, randomiziranih na shemi s Trudexo 80/40 mg in 160/80 mg, v primerjavi s placebom; razliko 26. in

56. teden je v skupinah, zdravljenih z adalimumabom, v primerjavi s placebom pokazala tudi študija CHARM.

Imunogenost

Nastanek protiteles proti adalimumabu spremljata večji očistek in manjša učinkovitost adalimumaba. Med prisotnostjo protiteles proti adalimumabu in neželenimi učinki ni očitne korelacije.

Pri bolnikih v študijah I, II in III so v obdobju od 6 do 12 mesecev ob različnih časih večkrat določali protitelesa proti adalimumabu. V ključnih preskušanjih so protitelesa proti adalimumabu odkrili pri 58/1053 (5,5%) bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 2/370 (0,5%), ki so dobivali placebo. Pri bolnikih, ki sočasno niso dobivali metotreksata, je bila incidenca 12,4%, pri tistih, ki so adalimumab uporabljali kot dodatek metotreksatu, pa 0,6%.

Med bolniki s psoriatičnim artritisom so protitelesa proti adalimumabu ugotovili pri 38/376 (10%) tistih, ki so dobivali adalimumab. Pri bolnikih, ki sočasno niso dobivali metotreksata, je bila incidenca 13,5% (24/178 bolnikov), pri tistih, ki so adalimumab uporabljali kot dodatek metotreksatu, pa 7% (14 od 198 bolnikov).

Med bolniki z ankilozirajočim spondilitisom so protitelesa ugotovili pri 17/204 (8,3%) tistih, ki so dobivali adalimumab. Pri bolnikih, ki sočasno niso dobivali metotreksata, je bila incidenca 16/185 (8,6%), pri tistih, ki so adalimumab uporabljali kot dodatek metotreksatu, pa 1/19 (5,3%).

Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo so identificirali protitelesa proti adalimumabu pri 7 od 269 oseb (2,6%), ki so bile zdravljene z adalimumabom.

Ker so analize imunogenosti specifične za posamezno zdravilo, primerjava z deleži protiteles pri drugih zdravilih ne pride v poštev.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po subkutani uporabi enega samega 40 mg odmerka sta bili absorpcija in distribucija adalimumaba počasni in največja koncentracija v serumu je bila dosežena približno 5 dni po uporabi. Povprečna absolutna biološka uporabnost adalimumaba, ocenjena iz treh raziskav po enem 40 mg odmerku subkutano, je 64%. Po enem samem intravenskem odmerku od 0,25 do 10 mg/kg so bile koncentracije sorazmerne odmerku. Po odmerkih 0,5 mg/kg (~40 mg) je bil očistek od 11 do 15 ml/uro, volumen distribucije (V_{ss}) od 5 do 6 litrov in povprečni razpolovni čas terminalne faze približno dva tedna. Koncentracije adalimumaba v sinovijski tekočini več bolnikov z revmatoidnim artritisom so bile od 31 do 96% tistih v serumu.

Po subkutani uporabi 40 mg Trudexe vsak drugi teden pri bolnikih z revmatoidnim artritisom (RA) so bile povprečne najmanjše koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja približno 5 µg/ml (brez sočasne uporabe metotreksata) in od 8 do 9 µg/ml (s sočasno uporabo metotreksata). Najnižje koncentracije adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja so naraščale približno sorazmerno odmerku po 20, 40 in 80 mg vsak drugi teden in vsak teden subkutano.

Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo doseže polnilni odmerek 80 mg Trudexe na 0. teden, ki mu sledi 40 mg Trudexe 2. teden, med obdobjem indukcije najnižjo koncentracijo v serumu približno 5,5 µg/ml. Polnilni odmerek 160 mg Trudexe na 0. teden, ki mu sledi 80 mg Trudexe 2. teden, doseže med obdobjem indukcije najnižjo koncentracijo v serumu približno 12 µg/ml. Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, ki so dobivali vzdrževalni odmerek 40 mg Trudexe vsak drugi teden, so ugotovili najnižjo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja približno 7 µg/ml.

Analize populacijske farmakokinetike s podatki za več kot 1300 bolnikov z revmatoidnim artritisom so pokazale trend k večjemu navideznemu očistku adalimumaba z večanjem telesne teže. Po korekciji za razlike v teži se je izkazalo, da spol in starost po vsem sodeč minimalno vplivata na očistek adalimumaba. Ugotovljeno je bilo, da so koncentracije prostega adalimumaba (tiste, ki ni vezan na

protitelesa proti adalimumabu) v serumu manjše pri bolnikih, ki imajo merljivo raven teh protiteles. Trudexa ni raziskana pri otrocih in bolnikih z okvaro jeter ali ledvic.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi študij toksičnosti posameznih odmerkov, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Raziskava embrio-fetalne razvojne toksičnosti/perinatalnega razvoja je bila narejena pri opicah *Cynomologous* z odmerki 0,30 in 100 mg/kg (od 9 do 17 opic na skupino) in ni pokazala znakov okvare plodov zaradi adalimumaba. Z adalimumabom niso bile narejene raziskave kancerogenosti in standardne ocene plodnosti ter poporodne toksičnosti, in sicer zato, ker ni ustreznih modelov za protiteleso z omejeno navzkrižno reaktivnostjo z glodalskim TNF, in zaradi nastanka nevtralizirajočih protiteles pri glodalcih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
citronska kislina monohidrat
natrijev citrat
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
natrijev klorid
polisorbat 80
natrijev hidroksid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij o kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

18 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C). Brizgo shranjujte v zunanji ovojnini. Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Trudexa 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku za enkratno uporabo, ki ga uporabi bolnik.

Pakiranja:

- 1 napolnjen injekcijski peresnik z 1 alkoholnim zložencem v pretisnem omotu.
- 2 napolnjena injekcijska peresnika, vsak z 1 alkoholnim zložencem v pretisnem omotu.
- 4 napolnjeni injekcijski peresniki, vsak z 1 alkoholnim zložencem v pretisnem omotu.
- 6 napolnjenih injekcijskih peresnikov, vsak z 1 alkoholnim zložencem v pretisnem omotu.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

1. september 2003

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

{MM/LLLL}

DODATEK II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI) BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN IMETNIK(I) DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A IZDELOVALEC (IZDELOVALCI) BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN IMETNIK(I) DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov izdelovalca biološke zdravilne učinkovine

Abbott Bioresearch Center
100 Research Drive
Worcester
MA 01605
ZDA

in

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

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije

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

B POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, PREDPISANI IMETNIKU DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Izdaja zdravila je le pod omejenimi pogoji in na recept (glejte Dodatek I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

- **POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

Navedba smiselno ni potrebna.

- **DRUGI POGOJI**

Imetnik dovoljenja za promet se zavezuje, da bo izvedel študije in dodatne farmakovigilančne aktivnosti, ki so opredeljene v farmakovigilančnem načrtu.

Predložen bo posodobljen načrt upravljanja tveganja ("Risk Management Plan") v skladu z navodili odbora CHMP "Guideline on the risk management systems for medicinal products for human use".

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora predložiti periodično poročilo o varnosti zdravila vsakih 6 mesecev.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

DODATEK III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Trudexa 40 mg raztopina za injiciranje
adalimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena 0,8 ml viala vsebuje 40 mg adalimumaba.

3. LSEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: manitol, citronska kislina monohidrat, natrijev citrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, polisorbit 80, natrijev hidroksid in voda za injicije. Za nadaljne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 viala s 40 mg adalimumaba
1 sterilna injekcijska brizga s fiksirano iglo
2 alkoholna zloženca

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Subkutana uporaba

Pred uporabo preberite navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do: {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini.
Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/257/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Trudexa 40 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

BESEDILO NA HRBTU OMOTA

1. IME ZDRAVILA

Trudexa 40 mg raztopina za injiciranje
adalimumab

Shranjujte v hladilniku.

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Abbott Laboratories Ltd.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do: {MM/LLLL}

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

OZNAČITEV NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Trudexa 40 mg injekcija
subkutana uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do: {MM/LLLL}

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

40 mg/0,8 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Trudexa 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
adalimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena 0,8 ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 40 mg adalimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: manitol, citronska kislina monohidrat, natrijev citrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, polisorbit 80, natrijev hidroksid in voda za injekcije. Za nadaljne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 napolnjena injekcijska brizga s 40 mg adalimumaba
1 alkoholni zloženec

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Subkutana uporaba

Pred uporabo preberite navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do: {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku . Brizgo shranjujte v zunanji ovojnini.
Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/257/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Trudexa 40 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Trudexa 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
adalimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena 0,8 ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 40 mg adalimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: manitol, citronska kislina monohidrat, natrijev citrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, polisorbit 80, natrijev hidroksid in voda za injekcije. Za nadaljne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

2 napolnjeni injekcijski brizgi s po 40 mg adalimumaba
2 alkoholna zloženca

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Subkutana uporaba

Pred uporabo preberite navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do: {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Brizgo shranjujte v zunanji ovojnini.
Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/257/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Trudexa 40 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Trudexa 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
adalimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena 0,8 ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 40 mg adalimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: manitol, citronska kislina monohidrat, natrijev citrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, polisorbit 80, natrijev hidroksid in voda za injekcije. Za nadaljne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

4 napolnjene injekcijske brizge s po 40 mg adalimumaba
4 alkoholni zloženci

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Subkutana uporaba

Pred uporabo preberite navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do: {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Brizgo shranjujte v zunanji ovojnini.
Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/257/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Trudexa 40 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Trudexa 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
adalimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena 0,8 ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 40 mg adalimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: manitol, citronska kislina monohidrat, natrijev citrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, polisorbit 80, natrijev hidroksid in voda za injekcije. Za nadaljne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

6 napolnjenih injekcijskih brizg s po 40 mg adalimumaba
6 alkoholnih zložencev

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Subkutana uporaba

Pred uporabo preberite navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do: {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Brizgo shranjujte v zunanji ovojnini.
Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/257/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Trudexa 40 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

BESEDILO NA HRBTU OMOTA

1. IME ZDRAVILA

Trudexa 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
adalimumab

Shranjujte v hladilniku.

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Abbott Laboratories Ltd

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do: {MM/LLLL}

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

OZNAČITEV NA BRIZGI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Trudexa 40 mg injekcija

subkutana uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do: {MM/LLLL}

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

40 mg/0,8 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI ALI STIČNI OZ. PRIMARNI OVOJNINI, KADAR ZUNANJE NI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Trudexa 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi s ščitnikom za iglo
adalimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena 0,8 ml napolnjena injekcijska brizga s ščitnikom za iglo vsebuje 40 mg adalimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: manitol, citronska kislina monohidrat, natrijev citrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, polisorbit 80, natrijev hidroksid in voda za injekcije. Za nadaljne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 napolnjena injekcijska brizga s 40 mg adalimumaba
1 alkoholni zloženec

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Subkutana uporaba

Pred uporabo preberite navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do: {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku . Brizgo shranjujte v zunanji ovojnini.
Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/257/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Trudexa 40 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

BESEDILO NA HRBTU OMOTA

1. IME ZDRAVILA

Trudexa 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi s ščitnikom za iglo
adalimumab

Shranjujte v hladilniku.

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Abbott Laboratories Ltd.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do: {MM/LLLL}

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

5. DRUGI PODATKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

OZNAČITEV NA BRIZGI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Trudexa 40 mg injekcija
subkutana uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do: {MM/LLLL}

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

40 mg/0,8 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Trudexa 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
adalimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

En 0,8 ml napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 40 mg adalimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: manitol, citronska kislina monohidrat, natrijev citrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, polisorbit 80, natrijev hidroksid in voda za injekcije. Za nadaljne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 napolnjen injekcijski peresnik s 40 mg adalimumaba
1 alkoholni zloženec

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Subkutana uporaba

Pred uporabo preberite navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do: {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini.
Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/257/007

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Trudexa 40 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Trudexa 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
adalimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

En 0,8 ml napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 40 mg adalimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: manitol, citronska kislina monohidrat, natrijev citrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, polisorbit 80, natrijev hidroksid in voda za injekcije. Za nadaljne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

2 napolnjena injekcijska peresnika s po 40 mg adalimumaba
2 alkoholna zloženca

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Subkutana uporaba

Pred uporabo preberite navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do: {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini.
Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/257/008

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Trudexa 40 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Trudexa 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
adalimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

En 0,8 ml napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 40 mg adalimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: manitol, citronska kislina monohidrat, natrijev citrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, polisorbit 80, natrijev hidroksid in voda za injekcije. Za nadaljne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

4 napolnjeni injekcijski peresniki s po 40 mg adalimumaba
4 alkoholni zloženci

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Subkutana uporaba

Pred uporabo preberite navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do: {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini.
Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/257/009

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Trudexa 40 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Trudexa 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
adalimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

En 0,8 ml napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 40 mg adalimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: manitol, citronska kislina monohidrat, natrijev citrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, polisorbit 80, natrijev hidroksid in voda za injekcije. Za nadaljne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

6 napolnjenih injekcijskih peresnikov s po 40 mg adalimumaba
6 alkoholnih zložencev

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Subkutana uporaba

Pred uporabo preberite navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do: {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini.
Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/257/010

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Trudexa 40 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

BESEDILO NA HRBTU OMOTA

1. IME ZDRAVILA

Trudexa 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
adalimumab

Shranjujte v hladilniku.

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Abbott Laboratories Ltd

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do: {MM/LLLL}

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

5. DRUGI PODATKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

OZNAČITEV NA PERESNIKU

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Trudexa 40 mg injekcija
subkutana uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do: {MM/LLLL}

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

40 mg/0,8 ml

6. DRUGI PODATKI

BESEDILO ZA OPOZORILNE NALEPKE (priložene pakiranju)

Trudexa

S priloženimi nalepkami si na koledarju označite datum, ko morate vzeti naslednji odmerek.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**BESEDILO BOLNIKOVE OPOZORILNE IZKAZNICE
(ni priložena pakiranju ali navodiliu za uporabo)**

<u>Trudexa - opozorilna izkaznica bolnika</u> Ta opozorilna izkaznica vsebuje pomembne varnostne informacije, s katerimi morate biti seznanjeni, preden prejmete Trudexo in med zdravljenjem z njo. - To izkaznico pokažite vsakemu zdravniku, ki vas zdravi. Okužbe Trudexa zvečuje tveganje za okužbe. Okužbe lahko napredujejo hitreje in so hujše. To velja tudi za tuberkulozo. <i>Pred zdravljenjem s Trudexo:</i> - Trudexe ne smete dobiti, če ste zboleli s katero od hudih okužb. - Opraviti morate presejalne preiskave za tuberkulozo. Zelo pomembno je, da zdravniku poveste, če ste kadarkoli imeli tuberkulozo ali ste bili v tesnem stiku s kom, ki jo je imel. Spodaj zabeležite datume zadnjih presejalnih preiskav za tuberkulozo: Tuberkulinski test: _____ Rentgenogram prsnih organov: _____ <i>Med zdravljenjem s Trudexo:</i> - Če se pri vas pojavijo simptomi, ki nakazujejo okužbo, npr. zvišanje telesne temperature, trdovraten kašelj, hujšanje ali brezvoljnost, takoj poiščite zdravniško pomoč.	Srčno popuščanje <i>Pred zdravljenjem s Trudexo:</i> - Trudexe ne smete dobiti, če imate zmerno do hudo srčno popuščanje. <i>Med zdravljenjem s Trudexo:</i> - Če doživite simptome srčnega popuščanja (težko dihanje ali otekanje nog), takoj poiščite zdravniško pomoč. Datumi zdravljenja s Trudexo: 1. injekcija: _____ Naslednje injekcije: _____ _____ _____ _____ _____ - Za podrobnejše informacije glejte navodilo za uporabo Trudexe. - Poskrbite, da boste na vsak pregled pri zdravniku prinesli spisek vseh drugih zdravil, ki jih uporabljate. Bolnikovo ime: _____ Zdravnikovo ime: _____ Zdravnikov telefon: _____ - To izkaznico imejte pri sebi še 5 mesecev po zadnjem odmerku Trudexe, kajti neželeni učinki se lahko pojavijo še dolgo časa po zadnjem odmerku tega zdravila.
---	--

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

Trudexa 40 mg raztopina za injiciranje v viali adalimumab

Pred uporabo natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo dal tudi opozorilno izkaznico bolnika. Ta vsebuje pomembne varnostne informacije, s katerimi morate biti seznanjeni, preden prejmete Trudexa in med zdravljenjem z njo. Izkaznico shranite skupaj z navodilom za uporabo.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Trudexa in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Trudexa
3. Kako uporabljati zdravilo Trudexa
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Trudexa
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO TRUDEXA IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Trudexa je namenjena za zdravljenje revmatoidnega artritisa, psoriatičnega artritisa in ankilozirajočega spondilitisa. Je zdravilo, ki ublaži vnetno dogajanje pri teh boleznih. Zdravilna učinkovina, adalimumab, je humano monoklonsko protitelo, pridobljeno iz gojenih celic. Monoklonska protitelesa so beljakovine, ki prepoznajo druge specifične beljakovine in se nanje vežejo. Adalimumab se veže na specifično beljakovino (tumorje nekrotizirajoči faktor ali TNF), ki je pri vnetnih boleznih, kakršne so revmatoidni artritis, psoriatični artritis in ankilozirajoči spondilitis, prisoten v večji koncentraciji.

Revmatoidni artritis

Revmatoidni artritis je vnetna bolezen sklepov. Če imate zmeren do hud aktiven revmatoidni artritis, boste morda najprej dobili druga imunomodulirajoča zdravila, npr. metotreksat. Če se na ta zdravila ne odzovete dovolj dobro, boste za zdravljenje revmatoidnega artritisa dobili Trudexa.

Trudexa je mogoče uporabljati tudi za zdravljenje hudega, aktivnega in napredujočega revmatoidnega artritisa brez predhodnega zdravljenja z metotreksatom.

Dokazano je, da Trudexa upočasni okvaro sklepnega hrustanca in kosti, ki jo povzroča ta bolezen in izboljšuje telesno delovanje.

Trudexa ponavadi uporabljamo z metotreksatom. Če vaš zdravnik ugotovi, da metotreksat ni primeren, lahko Trudexa dobivate samo.

Psoriatični artritis

Psoriatični artritis je vnetje sklepov, povezano s kožno luskavico.

Ankilozirajoči spondilitis

Ankilozirajoči spondilitis je vnetna bolezen hrbtenice. Če imate ankilozirajoči spondilitis, boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj dobro, boste za zmanjšanje znakov in simptomov bolezni dobili Trudexo.

Crohnova bolezen

Crohnova bolezen je vnetna bolezen prebavil. Če imate Crohnovo bolezen, boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj, boste za zmanjšanje znakov in simptomov bolezni dobili zdravilo Trudexa.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE UPORABILI ZDRAVILO TRUDEXA

Ne uporabljajte zdravila Trudexa

- če ste alergični na (preobčutljivi za) adalimumab ali katerokoli sestavino zdravila Trudexa.
- če imate hudo okužbo, vključno z aktivno tuberkulozo (glejte "Bodite posebno pozorni pri uporabi Trudexe"). Pomembno je, da zdravniku poveste, če imate simptome okužb, npr. zvišano telesno temperaturo, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi.
- če imate zmerno ali hudo srčno popuščanje. Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste imeli ali imate kakšno resno bolezen srca (glejte "Bodite posebno pozorni pri uporabi Trudexe").

Bodite posebno pozorni pri uporabi Trudexe

- Če doživite alergijske reakcije, npr. tiščanje v prsih, piskajoče dihanje, omotico, otekanje ali izpuščaj, Trudexe ne injicirajte več in se takoj posvetujte s svojim zdravnikom.
- Pokrovček igle na brizgi vsebuje naravno gumo (lateks). To lahko povzroči hude alergijske reakcije pri bolnikih, občutljivih za lateks. Bolnikom z znano občutljivostjo za lateks je treba naročiti, da se ne smejo dotikati notranjega ščitnika.
- Če imate kakšno okužbo, vključno z dolgotrajno ali omejeno okužbo (npr. razjedo na nogi), se pred uporabo Trudexe posvetujte s svojim zdravnikom. Če niste gotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom.
- Med zdravljenjem s Trudexo se lahko poveča dovzetnost za okužbe, vključno z resnimi okužbami, tuberkulozo, oportunističnimi okužbami in sepsa, ki so lahko v redkih primerih smrtno nevarne. Pomembno je, da zdravniku poveste, če doživite simptome, kot so npr. zvišana telesna temperatura, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi.
- Ker so bili pri bolnikih, zdravljenih s Trudexo, opisani primeri tuberkuloze, vas bo zdravnik pred začetkom zdravljenja s Trudexo preiskal glede znakov in simptomov tuberkuloze. To bo vključevalo natančno poizvedbo o vašem zdravju v preteklosti, rentgensko slikanje prsnih organov in tuberkulinski test. Izvedbo teh preiskav je treba zabeležiti na opozorilni izkaznici. Zelo pomembno je, da zdravniku poveste, če ste kadarkoli imeli tuberkulozo ali ste bili v tesnem stiku s kom, ki jo je imel. Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi tuberkuloze (trdovraten kašelj, hujšanje, brezvoljnost, rahlo zvišana telesna temperatura) ali kakšne druge okužbe, to takoj povejte zdravniku.
- Zdravniku povejte, če ste imeli v preteklosti ponavljajoče se okužbe ali druge bolezni, ki zvečujejo tveganje za okužbe.
- Zdravniku morate povedati, če ste nosilec virusa hepatitisa B (HBV), če imate aktiven HBV ali če mislite, da bi se lahko nalezli HBV. Trudexa lahko pri nosilcih HBV povzroči reaktivacijo

tega virusa. V redkih primerih, zlasti če uporabljate druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, je reaktivacija HBV lahko smrtno nevarna.

- Če boste imeli kirurški poseg ali poseg na zobeh, prosimo, povejte svojemu zdravniku, da jemljete Trudexo.
- Če imate multiplo sklerozo, bo zdravnik presodil, ali lahko dobivate Trudexo.
- Med zdravljenjem s Trudexo se ne sme uporabljati nekaterih cepiv. Preden opravite kakršnokoli cepljenje, se posvetujte z zdravnikom.
- Če imate blago srčno popuščanje in se zdravite s Trudexo, mora zdravnik natančno nadzorovati stanje vašega srčnega popuščanja. Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste imeli ali imate kakšno resno bolezen srca. Če se simptomi srčnega popuščanja (npr. težko dihanje ali otekanje nog) pojavijo na novo ali se poslabšajo, se morate takoj obrniti na svojega zdravnika.
- Pri nekaterih bolnikih telo ne ustvari dovolj krvnih celic, ki pomagajo pri premagovanju okužbe ali ustavitvi krvavitve. Če dobite zvišano telesno temperaturo, ki ne mine, če se vam pojavljajo podplutbe, zlahka zakrvavite ali ste zelo bledi, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom. Morda se bo odločil, da vaše zdravljenje prekine.
- Med bolniki, ki so jemali Trudexo ali druge zaviralce TNF, so se pojavili zelo redki primeri določenih vrst raka. Pri bolnikih z resnejšim revmatoidnim artritisom, ki imajo bolezen že dolgo, obstaja povečana verjetnost, da zbolijo za limfomom (rak limfatičnega sistema). Če jemljete Trudexo, se ta verjetnost poveča. Poleg tega so pri bolnikih, zdravljenih s Trudexo, opazili zelo redke primere nemelanomskega kožnega raka.
- Pri bolnikih s posebno boleznijo pljuč, t.i. kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), zdravljenim z nekim drugim zaviralcem TNF, so poročali o rakih, ki niso bili limfomi. Če imate KOPB ali če veliko kadite, se morate z zdravnikom posvetovati, ali je zdravljenje z zaviralcem TNF za vas primerno.

Uporaba drugih zdravil

Trudexo se lahko uporablja skupaj z metotreksatom ali nekaterimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (sulfasalazinom, hidrosiklorokinom, leflunomidom in pripravki zlata za injiciranje), steroidi in zdravili proti bolečinam, vključno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili.

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Trudexe ne smete jemati z zdravili, ki vsebujejo učinkovino anakinro. Če imate vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

Uporaba zdravila Trudexa skupaj s hrano in pijačo

Ker se Trudexa uporablja subkutano, hrana in pijača naj ne bi vplivali na Trudexo.

Nosečnost in dojenje

Vplivi Trudexe pri nosečnicah niso znani, zato uporaba tega zdravila pri nosečih ženskah ni priporočljiva. Priporočljivo je, da ne zanosite, zato morate med zdravljenjem s Trudexo in vsaj še 5 mesecev po zadnjem odmerku uporabljati ustrezno kontracepcijsko zaščito.

Ni znano, ali se adalimumab izloča v materinem mleku.

Če dojite, morate dojenje med zdravljenjem s Trudexo prekiniti in ne smete dojiti vsaj še 5 mesecev po zadnjem odmerku Trudexe.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Trudexa naj ne bi vplivala na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Trudexa

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) v odmerku, kar pomeni, da je količina zanemarljiva.

3. KAKO UPORABLJATI ZDRAVILO TRUDEXA

Pri uporabi zdravila Trudexa natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Trudexa se injicira pod kožo (subkutana uporaba). Običajni odmerek za odrasle z revmatoidnim artritisom, psoriatičnim artritisom in ankilozirajočim spondilitisom je 40 mg adalimumaba vsak drugi teden v enkratnem odmerku. Običajna shema odmerjanja pri Crohnovi bolezni je 80 mg 0. teden, čemur sledi 40 mg vsak drugi teden od 2. tedna naprej. Kadar je potreben hitrejši odziv, vam zdravnik lahko predpiše odmerek 160 mg 0. teden (v 4 injekcijah na en dan ali v 2 injekcijah dva dni zapored), 80 mg (2 injekciji) 2. teden in potem 40 mg (1 injekcija) vsak drugi teden. Odvisno od vašega odziva lahko zdravnik poveča odmerek na 40 mg vsak drugi teden. Trudexo je treba injicirati toliko časa, kolikor vam je naročil zdravnik.

Pri revmatoidnem artritisu se uporaba metotreksata med uporabo Trudexe nadaljuje. Če vaš zdravnik ugotovi, da metotreksat ni primeren, lahko Trudexo dobivate samo.

Če imate revmatoidni artritis in če hkrati s Trudexo ne dobivate metotreksata, vam bo zdravnik morda predpisal 40 mg adalimumaba vsak teden.

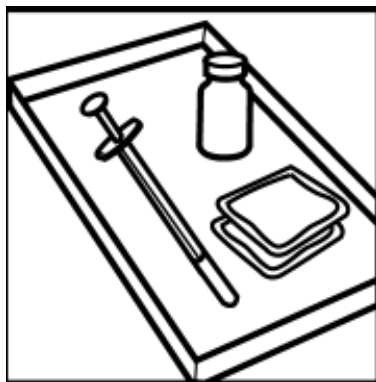
Navodila za pripravo in injiciranje Trudexe

Spodnja navodila pojasnjujejo, kako injicirati Trudexo. Navodila natančno preberite in jih upoštevajte korak za korakom. Zdravnik ali njegovo osebje vas bodo naučili, kako si zdravilo injicirate sami. Ne poskušajte si zdravila injicirati, dokler popolnoma ne obvladate priprave in dajanja injekcije. Po ustreznem urjenju si lahko injekcije dajete sami ali vam jih daje kdo drug, npr. svojec ali prijatelj.

Raztopine ne smete v isti brizgi ali viali mešati z nobenim drugim zdravilom.

1) Priprava

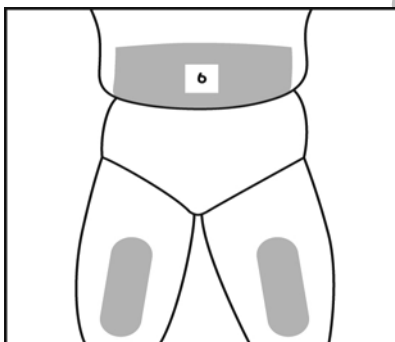
- Dobro si umijte roke.
- Na čisto površino pripravite:
 - eno vialo Trudexe za injiciranje
 - eno brizgo s fiksno iglo
 - dva alkoholna zloženca



- Preverite datum izteka roka uporabnosti na viali. Zdravila ne uporabljajte po preteku navedenega meseca in leta.

2) Izbira in priprava injekcijskega mesta

- Izberite mesto na stegnu ali trebuhu.



- Vsako naslednjo injekcijo morate dati vsaj 3 cm od mesta prejšnje injekcije.
 - Ne injicirajte v pordelo, podpluto ali zatrdelo kožo. Te spremembe lahko pomenijo okužbo.
 - S krožnim gibom obrišite injekcijsko mesto s priloženim alkoholnim zložencem.
 - Predela se pred injiciranjem ne dotikajte več.

3) Injiciranje Trudexe

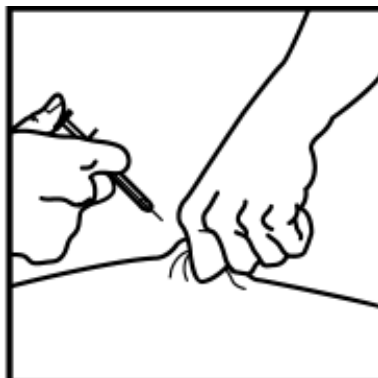
Priprava odmerka Trudexe za injiciranje

- Viale NE STRESAJTE.
- Z viala Trudexe odstranite plastični pokrovček. NE ODSTRANITE sivega zamaška ali aluminijastega obročka na vrhu viala.
- Uporabite nov alkoholni zloženelec in z njim očistite sivi zamašek viala. Po očiščenju se zamaška ne dotikajte več z rokami.
- Odstranite pokrovček z igle na brizgi; pazite, da se igle pri tem ne dotaknete in da se z njo česa ne dotaknete.
- Prepričajte se, da je bat do konca potisnjen v brizgo. Vialo postavite pokonci na ravno površino, npr. na mizo, in zabodite iglo naravnost skozi osrednji obroč sivega zamaška. Če je igla pravilno naravnana, boste čutili rahel upor in potem "pok", ko igla predre osrednji del zamaška. Prepričajte se, da je konica igle vidna v okencu zamaška. Če igla ni naravnana pravilno v sredino zamaška, boste med prodiranjem skozi zamašek čutili stalen upor in nobenega "poka". V takšnem primeru lahko igla vstopi pod kotom in se zvije, zlomi ali prepreči pravilno odstranitev vsebine viala. Če se to zgodi, brizge ali viala ne uporabite.
- Medtem ko je igla še vedno v viali, v višini oči obrnite vialo na glavo. Preverite, da je igla pod površino raztopine. Počasi izvlecite bat, da boste raztopino potegnili v brizgo.

- Medtem ko je igla še vedno v viali, preverite, ali so v brizgi zračni mehurčki. Obzirno potrkajte po brizgi, da se bodo mehurčki dvignili na vrh brizge, blizu igle. Počasi potisnite bat, da boste mehurčke iztisnili iz brizge v vialo. Če pri tem nazaj v vialo potisnete nekaj raztopine, bat počasi potegnite nazaj, da boste celotno vsebino vialo dobili nazaj v brizgo.
- Iglo popolnoma potegnite iz vialo. Tudi zdaj pazite, da se igle pri tem NE DOTAKNETE ali se z njo česa ne dotaknete.

Injiciranje Trudexe

- Z eno roko obzirno primite očiščeni predel kože in ga trdno držite.
- Z drugo roko držite brizgo pod kotom 45 stopinj na kožo, z užlebljenim delom obrnjenim navzgor.



- S hitrim, kratkim gibom iglo v celoti zabodite v kožo.
- Spustite kožo s prvo roko.
- Potisnite bat, da boste injicirali raztopino – za izpraznitev brizge utegne biti potrebnih od 2 do 5 sekund.
- Ko je brizga prazna, iglo potegnite iz kože. Pri tem pazite, da jo boste držali pod enakim kotom, pod katerim ste jo zabodli.
- S palcem ali koščkom gaze 10 sekund pritiskajte na injekcijsko mesto. Pojavi se lahko neznatna krvavitev. Injekcijskega mesta ne drgnite. Če želite, lahko uporabite obliž.

4) Kako zavreči ostanke

- Brizge s Trudexo **NIKDAR** ne smete ponovno uporabiti. **NIKDAR** ne nameščajte pokrovčka nazaj na iglo.
- Po injiciranju Trudexe porabljen brizgo takoj zavržite v poseben vsebnik, kot vam je naročil zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt.
- Ta vsebnik shranjujte nedosegljivo otrokom.

Če ste uporabili večji odmerek Trudexe, kot bi smeli

Če pomotoma injicirate Trudexo pogosteje, kot vam je naročil zdravnik, se morate posvetovati z njim in mu povedati, da ste uporabili večji odmerek. Vedno vzemite s seboj zunanjo ovojnino ali vialo zdravila, tudi če je prazna.

Če ste pozabili vzeti Trudexo

Če si pozabite dati injekcijo, si morate naslednji odmerek Trudexe injicirati, čim se spomnite. Nato uporabite naslednji odmerek, kot bi ga uporabili po prvotnem urniku, če ne bi pozabili odmerka.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi Trudexa neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Večina stranskih učinkov je blagih do zmernih. Nekateri pa so lahko resni in zahtevajo zdravljenje. Neželeni učinki se lahko pojavijo vsaj še 5 mesecev po zadnjem odmerku.

Svojemu zdravniku takoj povejte, če opazite kaj od naslednjega:

- hud izpuščaj, koprivnico ali druge znake alergijske reakcije;
- oteklost obraza, dlani in stopal;
- težave pri dihanju, požiranju;
- težko dihanje ob naporu ali med ležanjem ali otekanje nog;
- znaki in simptomi, ki nakazujejo boleznì krvi, npr. trdovratna zvišana telesna temperatura, modrice, krvavitve, bledica.

Zdravniku čim prej povejte, če opazite kaj od naslednjega:

- znake okužbe, npr. zvišano telesno temperaturo, splošno slabo počutje, rane, težave z zobmi, pekoč občutek med uriniranjem;
- občutek šibkosti ali utrujenosti;
- kašelj;
- mravljinčenje;
- omrtvelost;
- dvojni vid;
- šibkost rok ali nog.

Opisani simptomi so lahko znaki naslednjih neželenih učinkov, ugotovljenih med uporabo Trudexe:

Zelo pogosto ($\geq 1/10$ bolnikov):

- reakcije na mestu injiciranja (vključno z bolečino, oteklostjo, pordelostjo in srbenjem).

Pogosto ($\geq 1/100$ in $< 1/10$ bolnikov):

- okužbe spodnjih dihal (npr. bronhitis, pljučnica);
- okužbe zgornjih dihal (vključno s prehladom, izcedkom iz nosu, okužbo obnosnih votlin);
- okužbe sečil, ocvirki, pasovec;
- omotica, vključno z vrtoglavico, glavobol;
- vnetje očesa;
- kašelj, vnetje žrela;
- slabost v želodcu, driska, bolečine v trebuhu, razjede v ustih;
- zvišanje jetrnih encimov;
- izpuščaj, srbenje, izpadanje las in dlak;
- utrujenost;
- povišana telesna temperatura.

Občasno ($\geq 1/1.000$ in $< 1/100$ bolnikov):

- resne okužbe (npr. sepsa [zastrupitev krvi]), okužba sklepa, glivične okužbe;
- bradavica na koži;
- anemija, zmanjšanje števila belih krvnih celic;
- alergijske reakcije;
- zvišani lipidi, motnje apetita;
- tesnoba, depresija, zaspanost in težave s spanjem;
- boleznì živčevja (npr. multipla skleroza in vnetje očesnega živca), motnje okusa;
- motnje vida;
- neprijeten občutek v ušesu;
- občutek hitrega bitja srca, visok krvni pritisk;
- astma, hitra zadihanost;
- trebušni simptomi (npr. bruhanje, prebavne težave, zaprtje), krvavitve v danko;

- bolezni kože (npr. luskavica, ekcem ali okužbe), srbeč izpuščaj, počasno celjenje ran;
- mišična šibkost;
- motnje na sečilih (npr. kri v urinu, pogostejše uriniranje);
- močnejše menstruacijske krvavitve;
- simptomi podobni gripi, bolečine v prsih, otekanje stopal.

Redko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

- glavkom
- kožni rak
- bolezni ščitnice
- beljakovine v urinu

Drugi neželeni učinki, zabeleženi pri bolnikih, ki so jemali Trudexo: tuberkuloza in druge oportunistične okužbe (okužbe, ki se pojavijo, kadar se zmanjša odpornost proti boleznim); pljučna bolezen.

Če katerikoli neželen učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA TRUDEXA

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Trudexa ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki/pretisnem omotu/škatli za "Uporabno do:". Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Vialo shranjujte v zunanji ovojnini. Ne zamrzujte.

6. DODATNE INFORMACIJE

Trudexa 40 mg raztopina za injiciranje v vialah je na voljo kot sterilna raztopina 40 mg adalimumaba, raztopljenega v 0,8 ml raztopine.

Kaj vsebuje zdravilo Trudexa

Zdravilna učinkovina je adalimumab.

Pomožne snovi so manitol, citronska kislina monohidrat, natrijev citrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, polisorbit 80, natrijev hidroksid in voda za injekcije.

Izgled zdravila Trudexa in vsebina pakiranja

Viala s Trudexo je steklena viala, ki vsebuje raztopino adalimumaba. Eno pakiranje vsebuje 1 vialo s prazno sterilno injekcijsko brizgo in 2 alkoholna zloženca.

Trudexa je na voljo tudi kot napolnjena injekcijska brizga in napolnjen injekcijski peresnik.

Imetnik dovoljenja za promet

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL

Velika Britanija

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

Т.П. Абот Лабораторис С.А.
ул. Оборище № 45
София 1504
Тел.: + 359 2 846 8429

Magyarország

Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.
Teve u. 1/a-c.
H-1139 Budapest
Tel.: +36 1 465 2100

Česká republika

Abbott Laboratories s. r. o.
Hadovka Office Park
Evropská 2590/33d
CZ-160 00 Praha 6
Tel: + 420 267 292 111

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
79, Simpson Street,
Marsa HMR 14,
Malta.
Tel: + 356 22983201

Danmark

Abbott Laboratories A/S
Smakkedalen 6
DK-2820 Gentofte
Tlf: + 45 39 77-00-00

Nederland

Abbott BV
Siriusdreef 51
NL-2132 WT Hoofddorp
Tel: + 31 (0) 23 5544400

Deutschland

Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck-Ring 2
D-65205 Wiesbaden
Tel: + 49 (0) 6122 58-0

Norge

Abbott Norge AS
PO Box 1, N-1330 Fornebu
Martin Linges vei 25,
N-1367 Snarøya
Tlf: + 47 81 55 99 20

Eesti

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Lāti
Tel: + 371 7605580

Österreich

Abbott Ges.m.b.H.
Perfektastrasse 84A
A-1230 Wien
Tel: + 43 1 891-22

Ελλάδα

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ)Α.Β.Ε.Ε.
Λεωφόρος Βουλιαγμένης 512

Polska

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 41

GR 174 56 Άλιμος, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 0 9985-222

España

Abbott Laboratories, S.A.
Avenida de Burgos, 91
E-28050 Madrid
Tel: + 34 9 1 337-5200

France

Abbott France
10, rue d'Arcueil
BP 90233
F-94528 Rungis Cedex
Tél: + 33 (0) 1 45 60 25 00

Ireland

Abbott Laboratories, Ireland, Ltd
4051 Kingswood Drive
Citywest Business Campus
IRL – Dublin 24,
Tel: + 353 (0) 1 469-1500

Ísland

Vistor hf.
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Tel: + 354 535 7000

Italia

Abbott SpA
I-04010 Campoverde di Aprilia
(Latina)
Tel: + 39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Θεοτόκη 4B
1055 Λευκωσία
Τηλ.: + 357 22 34 74 40

Latvija

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Tel: + 371 7605580

Lietuva

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga

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

Latvia
Tel: + 371 7605580

Navodilo je bilo odobreno {MM/LLLL}

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

NAVODILO ZA UPORABO

Trudexa 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi adalimumab

Pred uporabo natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo dal tudi opozorilno izkaznico bolnika. Ta vsebuje pomembne varnostne informacije, s katerimi morate biti seznanjeni, preden prejmete Trudexo in med zdravljenjem z njo. Izkaznico shranite skupaj z navodilom za uporabo.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Trudexa in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Trudexa
3. Kako uporabljati zdravilo Trudexa
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Trudexa
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO TRUDEXA IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Trudexa je namenjena za zdravljenje revmatoidnega artritisa, psoriatičnega artritisa in ankilozirajočega spondilitisa. Je zdravilo, ki ublaži vnetno dogajanje pri teh boleznih. Zdravilna učinkovina, adalimumab, je humano monoklonsko protitelo, pridobljeno iz gojenih celic. Monoklonska protitelesa so beljakovine, ki prepoznajo druge specifične beljakovine in se nanje vežejo. Adalimumab se veže na specifično beljakovino (tumorje nekrotizirajoči faktor ali TNF), ki je pri vnetnih boleznih, kakršne so revmatoidni artritis, psoriatični artritis in ankilozirajoči spondilitis, prisoten v večji koncentraciji.

Revmatoidni artritis

Revmatoidni artritis je vnetna bolezen sklepov. Če imate zmeren do hud aktiven revmatoidni artritis, boste morda najprej dobili druga imunomodulirajoča zdravila, npr. metotreksat. Če se na ta zdravila ne odzovete dovolj dobro, boste za zdravljenje revmatoidnega artritisa dobili Trudexo.

Trudexo je mogoče uporabljati tudi za zdravljenje hudega, aktivnega in napredujočega revmatoidnega artritisa brez predhodnega zdravljenja z metotreksatom.

Dokazano je, da Trudexa upočasni okvaro sklepnega hrustanca in kosti, ki jo povzroča ta bolezen in izboljšuje telesno delovanje.

Trudexo ponavadi uporabljamo z metotreksatom. Če vaš zdravnik ugotovi, da metotreksat ni primeren, lahko Trudexo dobivate samo.

Psoriatični artritis

Psoriatični artritis je vnetje sklepov, povezano s kožno luskavico.

Ankilozirajoči spondilitis

Ankilozirajoči spondilitis je vnetna bolezen hrbtenice. Če imate ankilozirajoči spondilitis, boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj dobro, boste za zmanjšanje znakov in simptomov bolezni dobili Trudexo.

Crohnova bolezen

Crohnova bolezen je vnetna bolezen prebavil. Če imate Crohnovo bolezen, boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj, boste za zmanjšanje znakov in simptomov bolezni dobili zdravilo Trudexa.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE UPORABILI ZDRAVILO TRUDEXA

Ne uporabljajte zdravila Trudexa

- če ste alergični na (preobčutljivi za) za adalimumab ali katerokoli sestavino zdravila Trudexa.
- če imate hudo okužbo, vključno z aktivno tuberkulozo (glejte "Bodite posebno pozorni pri uporabi Trudexe"). Pomembno je, da zdravniku poveste, če imate simptome okužb, npr. zvišano telesno temperaturo, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi.
- če imate zmerno ali hudo srčno popuščanje. Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste imeli ali imate kakšno resno bolezen srca (glejte "Bodite posebno pozorni pri uporabi Trudexe").

Bodite posebno pozorni pri uporabi Trudexe

- Če doživite alergijske reakcije, npr. tiščanje v prsih, piskajoče dihanje, omotico, otekanje ali izpuščaj, Trudexe ne injicirajte več in se takoj posvetujte s svojim zdravnikom.
- Pokrovček igle na brizgi vsebuje naravno gumo (lateks). To lahko povzroči hude alergijske reakcije pri bolnikih, občutljivih za lateks. Bolnikom z znano občutljivostjo za lateks je treba naročiti, da se ne smejo dotikati notranjega ščitnika.
- Če imate kakšno okužbo, vključno z dolgotrajno ali omejeno okužbo (npr. razjedo na nogi), se pred uporabo Trudexe posvetujte s svojim zdravnikom. Če niste gotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom.
- Med zdravljenjem s Trudexo se lahko poveča dovzetnost za okužbe, vključno z resnimi okužbami, tuberkulozo, oportunističnimi okužbami in sepsa, ki so lahko v redkih primerih smrtno nevarne. Pomembno je, da zdravniku poveste, če doživite simptome, kot so npr. zvišana telesna temperatura, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi.
- Ker so bili pri bolnikih, zdravljenih s Trudexo, opisani primeri tuberkuloze, vas bo zdravnik pred začetkom zdravljenja s Trudexo preiskal glede znakov in simptomov tuberkuloze. To bo vključevalo natančno poizvedbo o vašem zdravju v preteklosti, rentgensko slikanje prsnih organov in tuberkulinski test. Izvedbo teh preiskav je treba zabeležiti na opozorilni izkaznici. Zelo pomembno je, da zdravniku poveste, če ste kadarkoli imeli tuberkulozo ali ste bili v tesnem stiku s kom, ki jo je imel. Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi tuberkuloze (trdovraten kašelj, hujšanje, brezvoljnost, rahlo zvišana telesna temperatura) ali kakšne druge okužbe, to takoj povejte zdravniku.
- Zdravniku povejte, če ste imeli v preteklosti ponavljajoče se okužbe ali druge bolezni, ki zvečujejo tveganje za okužbe.
- Zdravniku morate povedati, če ste nosilec virusa hepatitisa B (HBV), če imate aktiven HBV ali če mislite, da bi se lahko nalezli HBV. Trudexa lahko pri nosilcih HBV povzroči reaktivacijo

tega virusa. V redkih primerih, zlasti če uporabljate druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, je reaktivacija HBV lahko smrtno nevarna.

- Če boste imeli kirurški poseg ali poseg na zobeh, prosimo, povejte svojemu zdravniku, da jemljete Trudexo.
- Če imate multiplo sklerozo, bo zdravnik presodil, ali lahko dobivate Trudexo.
- Med zdravljenjem s Trudexo se ne sme uporabljati nekaterih cepiv. Preden opravite kakršnokoli cepljenje, se posvetujte z zdravnikom.
- Če imate blago srčno popuščanje in se zdravite s Trudexo, mora zdravnik natančno nadzorovati stanje vašega srčnega popuščanja. Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste imeli ali imate kakšno resno bolezen srca. Če se simptomi srčnega popuščanja (npr. težko dihanje ali otekanje nog) pojavijo na novo ali se poslabšajo, se morate takoj obrniti na svojega zdravnika.
- Pri nekaterih bolnikih telo ne ustvari dovolj krvnih celic, ki pomagajo pri premagovanju okužbe ali ustavitvi krvavitve. Če dobite zvišano telesno temperaturo, ki ne mine, če se vam pojavljajo podplutbe, zlahka zakrvavite ali ste zelo bledi, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom. Morda se bo odločil, da vaše zdravljenje prekine.
- Med bolniki, ki so jemali Trudexo ali druge zaviralce TNF, so se pojavili zelo redki primeri določenih vrst raka. Pri bolnikih z resnejšim revmatoidnim artritisom, ki imajo bolezen že dolgo, obstaja povečana verjetnost, da zbolijo za limfomom (rak limfatičnega sistema). Če jemljete Trudexo, se ta verjetnost poveča. Poleg tega so pri bolnikih, zdravljenih s Trudexo, opazili zelo redke primere nemelanomskega kožnega raka.
- Pri bolnikih s posebno boleznijo pljuč, t.i. kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), zdravljenim z nekim drugim zaviralcem TNF, so poročali o rakah, ki niso bili limfomi. Če imate KOPB ali če veliko kadite, se morate z zdravnikom posvetovati, ali je zdravljenje z zaviralcem TNF za vas primerno.

Uporaba drugih zdravil

Trudexo se lahko uporablja skupaj z metotreksatom ali nekaterimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (sulfasalazinom, hidrosiklorokinom, leflunomidom in pripravki zlata za injiciranje), steroidi in zdravili proti bolečinam, vključno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili.

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Trudexe ne smete jemati z zdravili, ki vsebujejo učinkovino anakinro. Če imate vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

Uporaba zdravila Trudexa skupaj s hrano in pijačo

Ker se Trudexa uporablja subkutano, hrana in pijača naj ne bi vplivali na Trudexo.

Nosečnost in dojenje

Vplivi Trudexe pri nosečnicah niso znani, zato uporaba tega zdravila pri nosečih ženskah ni priporočljiva. Priporočljivo je, da ne zanosite, zato morate med zdravljenjem s Trudexo in vsaj še 5 mesecev po zadnjem odmerku uporabljati ustrezno kontracepcijsko zaščito.

Ni znano, ali se adalimumab izloča v materinem mleku.

Če dojite, morate dojenje med zdravljenjem s Trudexo prekiniti in ne smete dojiti vsaj še 5 mesecev po zadnjem odmerku Trudexe.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Trudexa naj ne bi vplivala na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Trudexa

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) v odmerku, kar pomeni, da je količina zanemarljiva.

3. KAKO UPORABLJATI ZDRAVILO TRUDEXA

Pri uporabi zdravila Trudexa natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Trudexa se injicira pod kožo (subkutana uporaba). Običajni odmerek za odrasle z revmatoidnim artritisom, psoriatičnim artritisom in ankilozirajočim spondilitisom je 40 mg adalimumaba vsak drugi teden v enkratnem odmerku. Običajna shema odmerjanja pri Crohnovi bolezni je 80 mg 0. teden, čemur sledi 40 mg vsak drugi teden od 2. tedna naprej. Kadar je potreben hitrejši odziv, vam zdravnik lahko predpiše odmerek 160 mg 0. teden (v 4 injekcijah na en dan ali v 2 injekcijah dva dni zapored), 80 mg (2 injekciji) 2. teden in potem 40 mg (1 injekcija) vsak drugi teden. Odvisno od vašega odziva lahko zdravnik poveča odmerek na 40 mg vsak drugi teden. Trudexo je treba injicirati toliko časa, kolikor vam je naročil zdravnik.

Pri revmatoidnem artritisu se uporaba metotreksata med uporabo Trudexe nadaljuje. Če vaš zdravnik ugotovi, da metotreksat ni primeren, lahko Trudexo dobivate samo.

Če imate revmatoidni artritis in hkrati s Trudexo ne dobivate metotreksata, vam bo zdravnik morda predpisal 40 mg adalimumaba vsak teden.

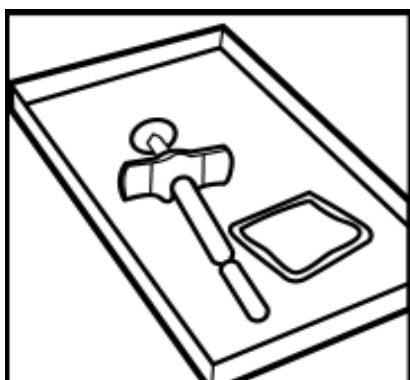
Navodila za pripravo in injiciranje Trudexe

Spodnja navodila pojasnjujejo, kako injicirati Trudexo. Navodila natančno preberite in jih upoštevajte korak za korakom. Zdravnik ali njegovo osebje vas bodo naučili, kako si zdravilo injicirate sami. Ne poskušajte si zdravila injicirati, dokler popolnoma ne obvladate priprave in dajanja injekcije. Po ustreznem urjenju si lahko injekcije dajete sami ali vam jih daje kdo drug, npr. svojec ali prijatelj.

Raztopine ne smete v isti brizgi ali viali mešati z nobenim drugim zdravilom.

1) Priprava

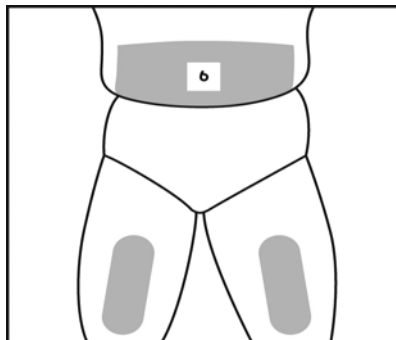
- Dobro si umijte roke.
- Na čisto površino pripravite naslednje:
 - eno napolnjeno injekcijsko brizgo Trudexe za injiciranje
 - en alkoholni zloženec



- Preverite datum izteka roka uporabnosti na brizgi. Zdravila ne uporabljajte po preteku navedenega meseca in leta.

2) Izbira in priprava injekcijskega mesta

- Izberite mesto na stegnu ali trebuhu.



- Vsako naslednjo injekcijo morate dati vsaj 3 cm od mesta prejšnje injekcije.
 - Ne injicirajte v pordelo, podpluto ali zatrdelo kožo. Te spremembe lahko pomenijo okužbo.
 - S krožnim gibom obrišite injekcijsko mesto s priloženim alkoholnim zložencem.
 - Predela se pred injiciranjem ne dotikajte več.

3) Injiciranje Trudexe

- Brizge NE STRESAJTE.
- Odstranite pokrovček z igle na brizgi; pazite, da se igle pri tem ne dotaknete in da se z njo česa ne dotaknete.
- Z eno roko obzirno primite očiščeni predel kože in ga trdno držite.



- Z drugo roko držite brizgo pod kotom 45 stopinj na kožo, z užlebljenim delom obrnjenim navzgor.
- S hitrim, kratkim gibom iglo v celoti zabodite v kožo.
- Spustite kožo s prvo roko.
- Potisnite bat, da boste injicirali raztopino – za izpraznitev brizge utegne biti potrebnih od 2 do 5 sekund.
- Ko je brizga prazna, iglo potegnite iz kože. Pri tem pazite, da jo boste držali pod enakim kotom, pod katerim ste jo zabodli.
- S palcem ali koščkom gaze 10 sekund pritiskajte na injekcijsko mesto. Pojavi se lahko neznatna krvavitev. Injekcijskega mesta ne drgnite. Če želite, lahko uporabite obliž.

4) Kako zavreči ostanke

- Brizge s Trudexo **NIKDAR** ne smete ponovno uporabiti. **NIKDAR** ne nameščajte pokrovčka nazaj na iglo.
- Po injiciranju Trudexe porabljen brizgo takoj zavržite v poseben vsebnik, kot vam je naročil zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt.
- Ta vsebnik shranjujte nedosegljivo otrokom.

Če ste uporabili večji odmerek Trudexe, kot bi smeli

Če pomotoma injicirate Trudexo pogosteje, kot vam je naročil zdravnik, se morate posvetovati z njim in mu povedati, da ste uporabili večji odmerek. Vedno vzemite s seboj zunanjo ovojnino zdravila, tudi če je prazna.

Če ste pozabili vzeti Trudexo

Če si pozabite dati injekcijo, si morate naslednji odmerek Trudexe injicirati, čim se spomnite. Nato uporabite naslednji odmerek, kot bi ga uporabili po prvotnem urniku injiciranja, če ne bi pozabili odmerka.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi Trudexa neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Večina stranskih učinkov je blagih do zmernih. Nekateri pa so lahko resni in zahtevajo zdravljenje. Neželeni učinki se lahko pojavijo vsaj še 5 mesecev po zadnjem odmerku.

Svojemu zdravniku takoj povejte, če opazite kaj od naslednjega:

- hud izpuščaj, koprivnico ali druge znake alergijske reakcije;
- oteklost obraza, dlani in stopal;
- težave pri dihanju, požiranju;
- težko dihanje ob naporu ali med ležanjem ali otekanje nog;
- znaki in simptomi, ki nakazujejo bolezni krvi, npr. trdovratna zvišana telesna temperatura, modrice, krvavitve, bledica.

Zdravniku čim prej povejte, če opazite kaj od naslednjega:

- znake okužbe, npr. zvišano telesno temperaturo, splošno slabo počutje, rane, težave z zobmi, pekoč občutek med uriniranjem;
- občutek šibkosti ali utrujenosti;
- kašelj;
- mravljinčenje;
- omrtvelost;
- dvojni vid;
- šibkost rok ali nog.

Opisani simptomi so lahko znaki naslednjih neželenih učinkov, ugotovljenih med uporabo Trudexe:

Zelo pogosto ($\geq 1/10$ bolnikov):

- reakcije na mestu injiciranja (vključno z bolečino, oteklostjo, pordelostjo in srbenjem).

Pogosto ($\geq 1/100$ in $< 1/10$ bolnikov):

- okužbe spodnjih dihal (npr. bronhitis, pljučnica);
- okužbe zgornjih dihal (vključno s prehladom, izcedkom iz nosu, okužbo obnosnih votlin);
- okužbe sečil, ocvirki, pasovec;

- omotica, vključno z vrtoglavico, glavobol;
- vnetje očesa;
- kašelj, vnetje žrela;
- slabost v želodcu, driska, bolečine v trebuhu, razjede v ustih;
- zvišanje jetrnih encimov;
- izpuščaj, srbenje, izpadanje las in dlak;
- utrujenost;
- povišana telesna temperatura.

Občasno ($\geq 1/1000$ in $< 1/100$ bolnikov):

- resne okužbe (npr. sepsa [zastrupitev krvi]), okužba sklepa, glivične okužbe;
- bradavica na koži;
- anemija, zmanjšanje števila belih krvnih celic;
- alergijske reakcije;
- zvišani lipidi, motnje apetita;
- tesnoba, depresija, zaspanost in težave s spanjem;
- bolezen živčevja (npr. multipla skleroza in vnetje očesnega živca), motnje okusa, motnje vida;
- neprijeten občutek v ušesu;
- občutek hitrega bitja srca, visok krvni pritisk;
- astma, hitra zadihanost;
- trebušni simptomi (npr. bruhanje, prebavne težave, zaprtje), krvavitve v danko;
- bolezen kože (npr. luskavica, ekcem ali okužbe), srbeč izpuščaj, počasno celjenje ran;
- mišična šibkost;
- motnje na sečilih (npr. kri v urinu, pogostejše uriniranje);
- močnejše menstruacijske krvavitve;
- simptomi podobni gripi, bolečine v prsih, otekanje stopal.

Redko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

- gaskom
- kožni rak
- bolezen ščitnice
- beljakovine v urinu

Drugi neželeni učinki, zabeleženi pri bolnikih, ki so jemali Trudexo: tuberkuloza in druge oportunistične okužbe (okužbe, ki se pojavijo, kadar se zmanjša odpornost proti boleznim); pljučna bolezen.

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA TRUDEXA

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Trudexa ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki/pretišnem omotu/škatli za "Uporabno do:". Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku ($2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$). Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini. Ne zamrzujte.

6. DODATNE INFORMACIJE

Trudexa 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi je na voljo kot sterilna raztopina 40 mg adalimumaba, raztopljenega v 0,8 ml raztopine.

Kaj vsebuje zdravilo Trudexa

Zdravilna učinkovina je adalimumab.

Pomožne snovi so manitol, citronska kislina monohidrat, natrijev citrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, polisorbit 80, natrijev hidroksid in voda za injekcije.

Izgled zdravila Trudexa in vsebina pakiranja

Napolnjena injekcijska brizga je steklena brizga, ki vsebuje raztopino adalimumaba.

Eno pakiranje vsebuje 1, 2, 4 oz. 6 napolnjenih injekcijskih brizg za bolnikovo uporabo z 1, 2, 4 oz. 6 alkoholnimi zloženci. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Trudexa je na voljo tudi v vialah in kot napolnjen injekcijski peresnik.

Imetnik dovoljenja za promet

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Velika Britanija

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

Т.П. Абот Лабораторис С.А.
ул. Оборище № 45
София 1504
Тел.: + 359 2 846 8429

Magyarország

Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.
Teve u. 1/a-c.
H-1139 Budapest
Tel.: + 36 1 465 2100

Česká republika

Abbott Laboratories s. r. o.
Hadovka Office Park
Evropská 2590/33d
CZ-160 00 Praha 6
Tel: + 420 267 292 111

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
79, Simpson Street,
Marsa HMR 14,
Malta.
Tel: + 356 22983201

Danmark

Abbott Laboratories A/S
Smakkedalen 6
DK-2820 Gentofte
Tlf: + 45 39 77-00-00

Deutschland

Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck-Ring 2
D-65205 Wiesbaden
Tel: + 49 (0) 6122 58-0

Eesti

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Riia
Läti
Tel: + 371 7605580

Ελλάδα

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ) A.B.E.E.
Λεωφόρος Βουλιαγμένης 512
GR-174 56 Άλιμος, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 0 9985-222

España

Abbott Laboratories, S.A.
Avenida de Burgos, 91
E-28050 Madrid
Tel: + 34 9 1 337-5200

France

Abbott France
10, rue d'Arcueil
BP 90233
F-94528 Rungis Cedex
Tél: + 33 (0) 1 45 60 25 00

Ireland

Abbott Laboratories, Ireland, Ltd
4051 Kingswood Drive
Citywest Business Campus
IRL-Dublin 24,
Tel: + 353 (0) 1 469-1500

Ísland

Vistor hf.
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Tel: + 354 535 7000

Italia

Abbott SpA

Nederland

Abbott BV
Siriusdreef 51
NL-2132 WT Hoofddorp
Tel: + 31 (0) 23 5544400

Norge

Abbott Norge AS
PO Box 1, N-1330 Fornebu
Martin Linges vei 25,
N-1367 Snarøya
Tlf: + 47 81 55 99 20

Österreich

Abbott Ges.m.b.H.
Perfektastrasse 84A
A-1230 Wien
Tel: + 43 1 891-22

Polska

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 41
PL-02-672 Warszawa
Tel.: + 48 22 606-10-50

Portugal

Abbott Laboratórios, Lda.
Estrada de Alfragide, nº 67
Alfrapark, Edifício D,
P-2610-008 Amadora
Tel: + 351 (0) 21 472 7100

România

Abbott Laboratories S.A.
Bucharest Business Park
Șos. București-Ploiești 1A
Corp B, etaj 3, sector 1
013681 București
Tel: +40 21 529 30 00

Slovenija

Abbott Laboratories d.o.o.
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 (1) 43 22 322

Slovenská republika

Abbott Laboratories Slovakia s.r.o.
Trnavská cesta 70
SK-821 02 Bratislava 2
Tel: + 421 (0) 2 4445 4176

Suomi/Finland

Abbott OY

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

Navodilo je bilo odobreno {MM/LLLL}

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

NAVODILO ZA UPORABO

Trudexa 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi s ščitnikom za iglo adalimumab

Pred uporabo natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo dal tudi opozorilno izkaznico bolnika. Ta vsebuje pomembne varnostne informacije, s katerimi morate biti seznanjeni, preden prejmete Trudexo in med zdravljenjem z njo. Izkaznico shranite skupaj z navodilom za uporabo.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželen učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Trudexa in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Trudexa
3. Kako uporabljati zdravilo Trudexa
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Trudexa
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO TRUDEXA IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Trudexa je namenjena za zdravljenje revmatoidnega artritisa, psoriatičnega artritisa in ankilozirajočega spondilitisa. Je zdravilo, ki ublaži vnetno dogajanje pri teh boleznih. Zdravilna učinkovina, adalimumab, je humano monoklonsko protitelo, pridobljeno iz gojenih celic. Monoklonska protitelesa so beljakovine, ki prepoznajo druge specifične beljakovine in se nanje vežejo. Adalimumab se veže na specifično beljakovino (tumorje nekrotizirajoči faktor ali TNF_{α}), ki je pri vnetnih boleznih, kakršne so revmatoidni artritis, psoriatični artritis in ankilozirajoči spondilitis, prisoten v večji koncentraciji.

Revmatoidni artritis

Revmatoidni artritis je vnetna bolezen sklepov. Če imate zmeren do hud aktiven revmatoidni artritis, boste morda najprej dobili druga imunomodulirajoča zdravila, npr. metotreksat. Če se na ta zdravila ne odzovete dovolj dobro, boste za zdravljenje revmatoidnega artritisa dobili Trudexo.

Trudexo je mogoče uporabljati tudi za zdravljenje hudega, aktivnega in napredujočega revmatoidnega artritisa brez predhodnega zdravljenja z metotreksatom.

Dokazano je, da Trudexa upočasni okvaro sklepnega hrustanca in kosti, ki jo povzroča ta bolezen in izboljšuje telesno delovanje.

Trudexo ponavadi uporabljamo z metotreksatom. Če vaš zdravnik ugotovi, da metotreksat ni primeren, lahko Trudexo dobivate samo.

Psoriatični artritis

Psoriatični artritis je vnetje sklepov, povezano s kožno luskavico.

Ankilozirajoči spondilitis

Ankilozirajoči spondilitis je vnetna bolezen hrbtenice. Če imate ankilozirajoči spondilitis, boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj dobro, boste za zmanjšanje znakov in simptomov bolezni dobili Trudexo.

Crohnova bolezen

Crohnova bolezen je vnetna bolezen prebavil. Če imate Crohnovo bolezen, boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj, boste za zmanjšanje znakov in simptomov bolezni dobili zdravilo Trudexa.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE UPORABILI ZDRAVILO TRUDEXA

Ne uporabljajte zdravila Trudexa

- če ste alergični na (preobčutljivi za) adalimumab ali katerokoli sestavino zdravila Trudexa.
- če imate hudo okužbo, vključno z aktivno tuberkulozo (glejte "Bodite posebno pozorni pri uporabi Trudexe"). Pomembno je, da zdravniku poveste, če imate simptome okužb, npr. zvišano telesno temperaturo, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi.
- če imate zmerno ali hudo srčno popuščanje. Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste imeli ali imate kakšno resno bolezen srca (glejte "Bodite posebno pozorni pri uporabi Trudexe").

Bodite posebno pozorni pri uporabi Trudexe

- Če doživite alergijske reakcije, npr. Tiščanje v prsih, piskajoče dihanje, omotico, otekanje ali izpuščaj, Trudexe ne injicirajte več in se takoj posvetujte s svojim zdravnikom.
- Pokrovček igle na brizgi vsebuje naravno gumo (lateks). To lahko povzroči hude alergijske reakcije pri bolnikih, občutljivih za lateks. Bolnikom z znano občutljivostjo za lateks je treba naročiti, da se ne smejo dotikati notranjega ščitnika.
- Če imate kakšno okužbo, vključno z dolgotrajno ali omejeno okužbo (npr. razjedo na nogi), se pred uporabo Trudexe posvetujte s svojim zdravnikom. Če niste gotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom.
- Med zdravljenjem s Trudexo se lahko poveča dovzetnost za okužbe, vključno z resnimi okužbami, tuberkulozo, oportunističnimi okužbami in sepsa, ki so lahko v redkih primerih smrtno nevarne. Pomembno je, da zdravniku poveste, če doživite simptome, kot so npr. zvišana telesna temperatura, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi.
- Ker so bili pri bolnikih, zdravljenih s Trudexo, opisani primeri tuberkuloze, vas bo zdravnik pred začetkom zdravljenja s Trudexo preiskal glede znakov in simptomov tuberkuloze. To bo vključevalo natančno poizvedbo o vašem zdravju v preteklosti, rentgensko slikanje prsnih organov in tuberkulinski test. Izvedbo teh preiskav je treba zabeležiti na opozorilni izkaznici. Zelo pomembno je, da zdravniku poveste, če ste kadarkoli imeli tuberkulozo ali ste bili v tesnem stiku s kom, ki jo je imel. Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi tuberkuloze (trdovraten kašelj, hujšanje, brezvoljnost, rahlo zvišana telesna temperatura) ali kakšne druge okužbe, to takoj povejte zdravniku.
- Zdravniku povejte, če ste imeli v preteklosti ponavljajoče se okužbe ali druge bolezni, ki zvečujejo tveganje za okužbe.
- Zdravniku morate povedati, če ste nosilec virusa hepatitisa B (HBV), če imate aktiven HBV ali če mislite, da bi se lahko nalezli HBV. Trudexa lahko pri nosilcih HBV povzroči reaktivacijo

tega virusa. V redkih primerih, zlasti če uporabljate druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, je reaktivacija HBV lahko smrtno nevarna.

- Če boste imeli kirurški poseg ali poseg na zobeh, prosimo, povejte svojemu zdravniku, da jemljete Trudexo.
- Če imate multiplo sklerozo, bo zdravnik presodil, ali lahko dobivate Trudexo.
- Med zdravljenjem s Trudexo se ne sme uporabljati nekaterih cepiv. Preden opravite kakršnokoli cepljenje, se posvetujte z zdravnikom.
- Če imate blago srčno popuščanje in se zdravite s Trudexo, mora zdravnik natančno nadzorovati stanje vašega srčnega popuščanja. Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste imeli ali imate kakšno resno bolezen srca. Če se simptomi srčnega popuščanja (npr. težko dihanje ali otekanje nog) pojavijo na novo ali se poslabšajo, se morate takoj obrniti na svojega zdravnika. Ta bo presodil, ali lahko dobivate Trudexo.
- Pri nekaterih bolnikih telo ne ustvari dovolj krvnih celic, ki pomagajo pri premagovanju okužbe ali ustavitvi krvavitve. Če dobite zvišano telesno temperaturo, ki ne mine, če se vam pojavljajo podplutbe, zlahka zakrvavite ali ste zelo bledi, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom. Morda se bo odločil, da vaše zdravljenje prekine.
- Med bolniki, ki so jemali Trudexo ali druge zaviralce TNF, so se pojavili zelo redki primeri določenih vrst raka. Pri bolnikih z resnejšim revmatoidnim artritisom, ki imajo bolezen že dolgo, obstaja povečana verjetnost, da zbolijo za limfomom (rak limfatičnega sistema). Če jemljete Trudexo, se ta verjetnost poveča. Poleg tega so pri bolnikih, zdravljenih s Trudexo, opazili zelo redke primere nemelanomskega kožnega raka.
- Pri bolnikih s posebno boleznijo pljuč, t.i. kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), zdravljenim z nekim drugim zaviralcem TNF, so poročali o rakih, ki niso bili limfomi. Če imate KOPB ali če veliko kadite, se morate z zdravnikom posvetovati, ali je zdravljenje z zaviralcem TNF za vas primerno.

Uporaba drugih zdravil

Trudexo se lahko uporablja skupaj z metotreksatom ali nekaterimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (sulfasalazinom, hidroksiklorokinom, leflunomidom in pripravki zlata za injiciranje), steroidi in zdravili proti bolečinam, vključno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili.

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Trudexe ne smete jemati z zdravili, ki vsebujejo učinkovino anakinro. Če imate vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

Uporaba zdravila Trudexa skupaj s hrano in pijačo

Ker se Trudexa uporablja subkutano, hrana in pijača naj ne bi vplivali na Trudexo.

Nosečnost in dojenje

Vplivi Trudexe pri nosečnicah niso znani, zato uporaba tega zdravila pri nosečih ženskah ni priporočljiva. Priporočljivo je, da ne zanosite, zato morate med zdravljenjem s Trudexo in vsaj še 5 mesecev po zadnjem odmerku uporabljati ustrezno kontracepcijsko zaščito.

Ni znano, ali se adalimumab izloča v materinem mleku.

Če dojite, morate dojenje med zdravljenjem s Trudexo prekiniti in ne smete dojiti vsaj še 5 mesecev po zadnjem odmerku Trudexe.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Trudexa naj ne bi vplivala na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Trudexa

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) v odmerku, kar pomeni, da je količina zanemarljiva.

3. KAKO UPORABLJATI ZDRAVILO TRUDEXA

Pri uporabi zdravila Trudexa natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Trudexa se injicira pod kožo (subkutana uporaba). Običajni odmerek za odrasle z revmatoidnim artritisom, psoriatičnim artritisom in ankilozirajočim spondilitisom je 40 mg adalimumaba vsak drugi teden v enkratnem odmerku. Običajna shema odmerjanja pri Crohnovi bolezni je 80 mg 0. teden, čemur sledi 40 mg vsak drugi teden od 2. tedna naprej. Kadar je potreben hitrejši odziv, vam zdravnik lahko predpiše odmerek 160 mg 0. teden (v 4 injekcijah na en dan ali v 2 injekcijah dva dni zapored), 80 mg (2 injekciji) 2. teden in potem 40 mg (1 injekcija) vsak drugi teden. Odvisno od vašega odziva lahko zdravnik poveča odmerek na 40 mg vsak drugi teden. Trudexo je treba injicirati toliko časa, kolikor vam je naročil zdravnik.

Pri revmatoidnem artritisu se uporaba metotreksata med uporabo Trudexe nadaljuje. Če vaš zdravnik ugotovi, da metotreksat ni primeren, lahko Trudexo dobivate samo.

Če imate revmatoidni artritis in če hkrati s Trudexo ne dobivate metotreksata, vam bo zdravnik morda predpisal 40 mg adalimumaba vsak teden.

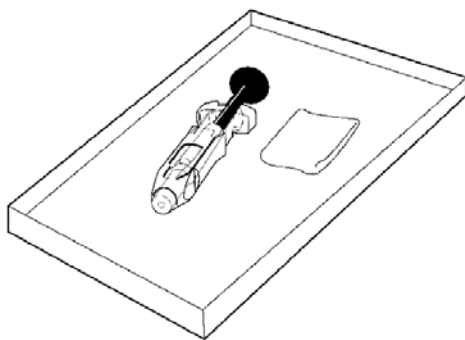
Navodila za pripravo in injiciranje Trudexe

Spodnja navodila pojasnjujejo, kako injicirati Trudexo. Navodila natančno preberite in jih upoštevajte korak za korakom. Zdravnik ali njegovo osebje vas bodo naučili, kako si zdravilo injicirate sami. Ne poskušajte si zdravila injicirati, dokler popolnoma ne obvladate priprave in dajanja injekcije. Po ustreznem urjenju si lahko injekcije dajete sami ali vam jih daje kdo drug, npr. svojec ali prijatelj.

Raztopine ne smete v isti brizgi ali viali mešati z nobenim drugim zdravilom.

1) Priprava

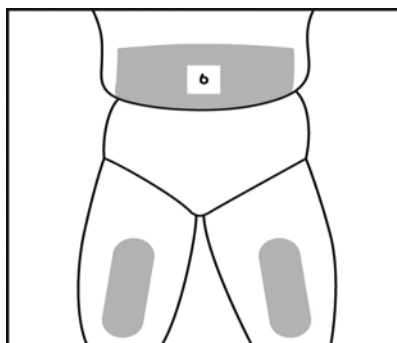
- Dobro si umijte roke.
- Na čisto površino pripravite naslednje:
 - eno napolnjeno injekcijsko brizgo Trudexe za injiciranje
 - en alkoholni zloženec



- Preverite datum izteka roka uporabnosti na brizgi. Zdravila ne uporabljajte po preteku navedenega meseca in leta.

2) Izbira in priprava injekcijskega mesta

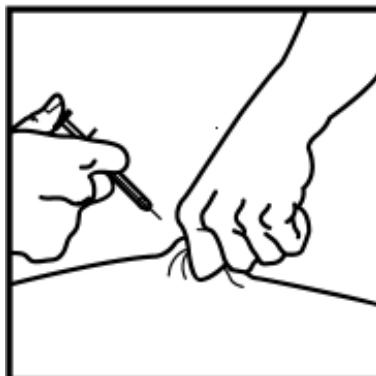
- Izberite mesto na stegnu ali trebuhu.



- Vsako naslednjo injekcijo morate dati vsaj 3 cm od mesta prejšnje injekcije.
 - Ne injicirajte v pordelo, podpluto ali zatrdelo kožo. Te spremembe lahko pomenijo okužbo.
 - S krožnim gibom obrišite injekcijsko mesto s priloženim alkoholnim zložencem.
 - Predela se pred injiciranjem ne dotikajte več.

3) Injiciranje Trudexe

- Brizge NE STRESAJTE.
- Odstranite pokrovček z igle na brizgi; pazite, da se igle pri tem ne dotaknete in da se z njo česa ne dotaknete.
- Z eno roko obzirno primite očiščeni predel kože in ga trdno držite.



- Z drugo roko držite brizgo pod kotom 45 stopinj na kožo, z užlebljenim delom obrnjenim navzgor.
- S hitrim, kratkim gibom iglo v celoti zabodite v kožo.
- Spustite kožo s prvo roko.
- Potisnite bat, da boste injicirali raztopino – za izpraznitev brizge utegne biti potrebnih od 2 do 5 sekund.
- Ko je brizga prazna, iglo potegnite iz kože. Pri tem pazite, da jo boste držali pod enakim kotom, pod katerim ste jo zabodli.
- Z eno roko držite brizgo, z drugo pa potegnite zunanji ščitnik čez razgaljeno iglo, dokler se ne zaskoči.
- S palcem ali koščkom gaze 10 sekund pritiskajte na injekcijsko mesto. Pojavi se lahko neznatna krvavitev. Injekcijskega mesta ne drgnite. Če želite, lahko uporabite obliž.

4) Kako zavreči ostanke

- Brizge s Trudexo **NIKDAR** ne smete ponovno uporabiti. **NIKDAR** ne nameščajte pokrovčka nazaj na iglo.
- Po injiciranju Trudexe porabljeno brizgo takoj zavržite v poseben vsebnik, kot vam je naročil zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt.
- Ta vsebnik shranjujte nedosegljivo otrokom.

Če ste uporabili večji odmerek Trudexe, kot bi smeli

Če pomotoma injicirate Trudexo pogosteje, kot vam je naročil zdravnik, se morate posvetovati z njim in mu povedati, da ste uporabili večji odmerek. Vedno vzemite s seboj zunanjo ovojnino vialo zdravila, tudi če je prazna.

Če ste pozabili vzeti Trudexo

Če pozabite dati injekcijo, si morate naslednji odmerek Trudexe injicirati, čim se spomnite. Nato uporabite naslednji odmerek, kot bi ga uporabili po prvotnem urniku injiciranja, če ne bi pozabili odmerka.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi Trudexa neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Večina stranskih učinkov je blagih do zmernih. Nekateri pa so lahko resni in zahtevajo zdravljenje. Neželeni učinki se lahko pojavijo vsaj še 5 mesecev po zadnjem odmerku.

Svojemu zdravniku takoj povejte, če opazite kaj od naslednjega:

- hud izpuščaj, koprivnico ali druge znake alergijske reakcije;
- oteklost obraza, dlani in stopal;
- težave pri dihanju, požiranju;
- težko dihanje ob naporu ali med ležanjem ali otekanje nog;
- znaki in simptomi, ki nakazujejo boleznì krvi, npr. trdovratna zvišana telesna temperatura, modrice, krvavitve, bledica.

Zdravniku čim prej povejte, če opazite kaj od naslednjega:

- znake okužbe, npr. zvišano telesno temperaturo, splošno slabo počutje, rane, težave z zobmi, pekoč občutek med uriniranjem;
- občutek šibkosti ali utrujenosti;
- kašelj;
- mravljinčenje;

- omrtvelost;
- dvojni vid;
- šibkost rok ali nog.

Opisani simptomi so lahko znaki naslednjih neželenih učinkov, ugotovljenih med uporabo Trudexe:

Zelo pogosto ($\geq 1/10$ bolnikov):

- reakcije na mestu injiciranja (vključno z bolečino, oteklostjo, pordelostjo in srbenjem).

Pogosto ($\geq 1/100$ in $< 1/10$ bolnikov):

- okužbe spodnjih dihal (npr. bronhitis, pljučnica);
- okužbe zgornjih dihal (vključno s prehladom, izcedkom iz nosu, okužbo obnosnih votlin);
- okužbe sečil, ocvirki, pasovec;
- omotica, vključno z vrtoglavico, glavobol;
- vnetje očesa;
- kašelj, vnetje žrela;
- slabost v želodcu, driska, bolečine v trebuhu, razjede v ustih;
- zvišanje jetrnih encimov;
- izpuščaj, srbenje, izpadanje las in dlak;
- utrujenost;
- povišana telesna temperatura.

Občasno ($\geq 1/1000$ in $< 1/100$ bolnikov):

- resne okužbe (npr. sepsa [zastripitev krvi]), okužba sklepa, glivične okužbe;
- bradavica na koži;
- anemija, zmanjšanje števila belih krvnih celic;
- alergijske reakcije;
- zvišani lipidi, motnje apetita;
- tesnoba, depresija, zaspanost in težave s spanjem;
- bolezni živčevja (npr. multipla skleroza in vnetje očesnega živca), motnje okusa, motnje vida;
- neprijeten občutek v ušesu;
- občutek hitrega bitja srca, visok krvni pritisk;
- astma, hitra zadihanost;
- trebušni simptomi (npr. bruhanje, prebavne težave, zaprtje), krvavitve v danko;
- bolezni kože (npr. luskavica, ekcem ali okužbe), srbeč izpuščaj, počasno celjenje ran;
- mišična šibkost;
- motnje na sečilih (npr. kri v urinu, pogostejše uriniranje);
- močnejše menstruacijske krvavitve;
- simptomi podobni gripi, bolečine v prsih, otekanje stopal.

Redko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

- glavkom;
- kožni rak;
- bolezni ščitnice;
- beljakovine v urinu.

Drugi neželeni učinki, zabeleženi pri bolnikih, ki so jemali Trudexo:

tuberkuloza in druge oportunistične okužbe (okužbe, ki se pojavijo, kadar se zmanjša odpornost proti boleznim);
pljučna bolezen.

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA TRUDEXA

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Trudexa ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki/pretisnem omotu/škatli za "Uporabno do:". Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C) . Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini. Ne zamrzujte.

6. DODATNE INFORMACIJE

Trudexa 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi s ščitnikom za iglo je na voljo kot sterilna raztopina 40 mg adalimumaba, raztopljenega v 0,8 ml raztopine.

Kaj vsebuje zdravilo Trudexa

Zdravilna učinkovina je adalimumab.

Pomožne snovi so manitol, citronska kislina monohidrat, natrijev citrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, polisorbit 80, natrijev hidroksid in voda za injekcije.

Izgled zdravila Trudexa in vsebina pakiranja

Napolnjena injekcijska brizga je steklena brizga s ščitnikom za iglo, ki vsebuje raztopino adalimumaba. Eno pakiranje vsebuje 1 napolnjeno injekcijsko brizgo s ščitnikom za iglo za bolnišnično uporabo oz. uporabo zdravstvenih delavcev in 1 alkoholni zloženec.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj. Trudexa je na voljo tudi v vialah in kot napolnjen injekcijski peresnik.

Imetnik dovoljenja za promet

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Velika Britanija

Izdelovallec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

Т.П. Абот Лабораторис С.А.
ул. Оборище № 45
София 1504
Тел.: + 359 2 846 8429

Česká republika

Abbott Laboratories s. r. o.
Hadovka Office Park
Evropská 2590/33d
CZ-160 00 Praha 6
Tel: + 420 267 292 111

Danmark

Abbott Laboratories A/S
Smakkedalen 6
DK-2820 Gentofte
Tlf: + 45 39 77-00-00

Deutschland

Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck-Ring 2D-65205 Wiesbaden
Tel: + 49 (0) 6122 58-0

Eesti

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Riia
Läti
Tel: + 371 7605580

Ελλάδα

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ) Α.Β.Ε.Ε.
Λεωφόρος Βουλιαγμένης 512
GR 174 56 Άλιμος, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 0 9985-222

España

Abbott Laboratories, S.A.
Avenida de Burgos, 91
E-28050 Madrid
Tel: + 34 9 1 337-5200

France

Abbott France
10, rue d'Arcueil
BP 90233
F-94528 Rungis Cedex
Tél: + 33 (0) 1 45 60 25 00

Ireland**Magyarország**

Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.
Teve u. 1/a-c.
H-1139 Budapest
Tel.: +36 1 465 2100

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
79, Simpson Street,
Marsa HMR 14,
Malta.
Tel: + 356 22983201

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, 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: + 3717605580

Lietuva

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Latvia
Tel: + 371 7605580

Navodilo je bilo odobreno {MM/LLLL}

Abbott Laboratories d.o.o.
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 (1) 43 22 322

Slovenská republika

Abbott Laboratories Slovakia s.r.o.
Trnavská cesta 70
SK-821 02 Bratislava 2
Tel: + 421 (0) 2 4445 4176

Suomi/Finland

Abbott OY
Pihätörmä 1A/Gårdsbrinken 1B
FIN-02240 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4120

Sverige

Abbott Scandinavia AB
Box 509/Gårdsvägen 8
S-169 29 Solna/S-169 70 Solna
Tel: + 46 (0) 8 5465 67 00

United Kingdom

Abbott Laboratories Ltd
Abbott House
Unit 2, Vanwall Road
Vanwall Business Park
Maidenhead
Berkshire SL6 4XE - UK
Tel: + 44 (0) 1628 773355

NAVODILO ZA UPORABO

Trudexa 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku adalimumab

Pred uporabo natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo dal tudi opozorilno izkaznico bolnika. Ta vsebuje pomembne varnostne informacije, s katerimi morate biti seznanjeni, preden prejmete Trudexo in med zdravljenjem z njo. Izkaznico shranite skupaj z navodilom za uporabo.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželen učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Trudexa in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Trudexa
3. Kako uporabljati zdravilo Trudexa
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Trudexa
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO TRUDEXA IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Trudexa je namenjena za zdravljenje revmatoidnega artritisa, psoriatičnega artritisa in ankilozirajočega spondilitisa. Je zdravilo, ki ublaži vnetno dogajanje pri teh boleznih. Zdravilna učinkovina, adalimumab, je humano monoklonsko protitelo, pridobljeno iz gojenih celic. Monoklonska protitelesa so beljakovine, ki prepoznajo druge specifične beljakovine in se nanje vežejo. Adalimumab se veže na specifično beljakovino (tumorje nekrotizirajoči faktor ali TNF_{α}), ki je pri vnetnih boleznih, kakršne so revmatoidni artritis, psoriatični artritis in ankilozirajoči spondilitis, prisoten v večji koncentraciji.

Revmatoidni artritis

Revmatoidni artritis je vnetna bolezen sklepov. Če imate zmeren do hud aktiven revmatoidni artritis, boste morda najprej dobili druga imunomodulirajoča zdravila, npr. metotreksat. Če se na ta zdravila ne odzovete dovolj dobro, boste za zdravljenje revmatoidnega artritisa dobili Trudexo.

Trudexo je mogoče uporabljati tudi za zdravljenje hudega, aktivnega in napredujočega revmatoidnega artritisa brez predhodnega zdravljenja z metotreksatom.

Dokazano je, da Trudexa upočasni okvaro sklepnega hrustanca in kosti, ki jo povzroča ta bolezen in izboljšuje telesno delovanje.

Trudexo ponavadi uporabljamo z metotreksatom. Če vaš zdravnik ugotovi, da metotreksat ni primeren, lahko Trudexo dobivate samo.

Psoriatični artritis

Psoriatični artritis je vnetje sklepov, povezano s kožno luskavico.

Ankilozirajoči spondilitis

Ankilozirajoči spondilitis je vnetna bolezen hrbtenice. Če imate ankilozirajoči spondilitis, boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj dobro, boste za zmanjšanje znakov in simptomov bolezni dobili Trudexo.

Crohnova bolezen

Crohnova bolezen je vnetna bolezen prebavil. Če imate Crohnovo bolezen, boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj, boste za zmanjšanje znakov in simptomov bolezni dobili zdravilo Trudexa.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE UPORABILI ZDRAVILO TRUDEXA

Ne uporabljajte zdravila Trudexa

- če ste alergični na (preobčutljivi za) adalimumab ali katerokoli sestavino zdravila Trudexa.
- če imate hudo okužbo, vključno z aktivno tuberkulozo (glejte "Bodite posebno pozorni pri uporabi Trudexe"). Pomembno je, da zdravniku poveste, če imate simptome okužb, npr. zvišano telesno temperaturo, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi.
- če imate zmerno ali hudo srčno popuščanje. Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste imeli ali imate kakšno resno bolezen srca (glejte "Bodite posebno pozorni pri uporabi Trudexe").

Bodite posebno pozorni pri uporabi Trudexe

- Če doživite alergijske reakcije, npr. Tiščanje v prsih, piskajoče dihanje, omotico, otekanje ali izpuščaj, Trudexe ne injicirajte več in se takoj posvetujte s svojim zdravnikom.
- Pokrovček igle na brizgi vsebuje naravno gumo (lateks). To lahko povzroči hude alergijske reakcije pri bolnikih, občutljivih za lateks. Bolnikom z znano občutljivostjo za lateks je treba naročiti, da se ne smejo dotikati notranjega ščitnika.
- Če imate kakšno okužbo, vključno z dolgotrajno ali omejeno okužbo (npr. razjedo na nogi), se pred uporabo Trudexe posvetujte s svojim zdravnikom. Če niste gotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom.
- Med zdravljenjem s Trudexo se lahko poveča dovzetnost za okužbe, vključno z resnimi okužbami, tuberkulozo, oportunističnimi okužbami in sepso, ki so lahko v redkih primerih smrtno nevarne. Pomembno je, da zdravniku poveste, če doživite simptome, kot so npr. zvišana telesna temperatura, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi.
- Ker so bili pri bolnikih, zdravljenih s Trudexo, opisani primeri tuberkuloze, vas bo zdravnik pred začetkom zdravljenja s Trudexo preiskal glede znakov in simptomov tuberkuloze. To bo vključevalo natančno poizvedbo o vašem zdravju v preteklosti, rentgensko slikanje prsnih organov in tuberkulinski test. Izvedbo teh preiskav je treba zabeležiti na opozorilni izkaznici. Zelo pomembno je, da zdravniku poveste, če ste kadarkoli imeli tuberkulozo ali ste bili v tesnem stiku s kom, ki jo je imel. Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi tuberkuloze (trdovraten kašelj, hujšanje, brezvoljnost, rahlo zvišana telesna temperatura) ali kakšne druge okužbe, to takoj povejte zdravniku.
- Zdravniku povejte, če ste imeli v preteklosti ponavljajoče se okužbe ali druge bolezni, ki zvečujejo tveganje za okužbe.

- Zdravniku morate povedati, če ste nosilec virusa hepatitisa B (HBV), če imate aktiven HBV ali če mislite, da bi se lahko našli HBV. Trudexa lahko pri nosilcih HBV povzroči reaktivacijo tega virusa. V redkih primerih, zlasti če uporabljate druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, je reaktivacija HBV lahko smrtno nevarna.
- Če boste imeli kirurški poseg ali poseg na zobeh, prosimo, povejte svojemu zdravniku, da jemljete Trudexo.
- Če imate multiplo sklerozo, bo zdravnik presodil, ali lahko dobivate Trudexo.
- Med zdravljenjem s Trudexo se ne sme uporabljati nekaterih cepiv. Preden opravite kakršnokoli cepljenje, se posvetujte z zdravnikom.
- Če imate blago srčno popuščanje in se zdravite s Trudexo, mora zdravnik natančno nadzorovati stanje vašega srčnega popuščanja. Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste imeli ali imate kakšno resno bolezen srca. Če se simptomi srčnega popuščanja (npr. težko dihanje ali otekanje nog) pojavijo na novo ali se poslabšajo, se morate takoj obrniti na svojega zdravnika. Ta bo presodil, ali lahko dobivate Trudexo.
- Pri nekaterih bolnikih telo ne ustvari dovolj krvnih celic, ki pomagajo pri premagovanju okužbe ali ustavitvi krvavitve. Če dobite zvišano telesno temperaturo, ki ne mine, če se vam pojavljajo podplutbe, zlahka zakrvavite ali ste zelo bledi, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom. Morda se bo odločil, da vaše zdravljenje prekine.
- Med bolniki, ki so jemali Trudexo ali druge zaviralce TNF, so se pojavili zelo redki primeri določenih vrst raka. Pri bolnikih z resnejšim revmatoidnim artritisom, ki imajo bolezen že dolgo, obstaja povečana verjetnost, da zbolijo za limfomom (rak limfatičnega sistema). Če jemljete Trudexo, se ta verjetnost poveča. Poleg tega so pri bolnikih, zdravljenih s Trudexo, opazili zelo redke primere nemelanomskega kožnega raka.
- Pri bolnikih s posebno boleznijo pljuč, t.i. kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), zdravljenim z nekim drugim zaviralcem TNF, so poročali o rakih, ki niso bili limfomi. Če imate KOPB ali če veliko kadite, se morate z zdravnikom posvetovati, ali je zdravljenje z zaviralcem TNF za vas primerno.

Uporaba drugih zdravil

Trudexo se lahko uporablja skupaj z metotreksatom ali nekaterimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (sulfasalazinom, hidrosiklorokinom, leflunomidom in pripravki zlata za injiciranje), steroidi in zdravili proti bolečinam, vključno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili.

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Trudexe ne smete jemati z zdravili, ki vsebujejo učinkovino anakinro. Če imate vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

Uporaba zdravila Trudexa skupaj s hrano in pijačo

Ker se Trudexa uporablja subkutano, hrana in pijača naj ne bi vplivali na Trudexo.

Nosečnost in dojenje

Vplivi Trudexe pri nosečnicah niso znani, zato uporaba tega zdravila pri nosečih ženskah ni priporočljiva. Priporočljivo je, da ne zanosite, zato morate med zdravljenjem s Trudexo in vsaj še 5 mesecev po zadnjem odmerku uporabljati ustrezno kontracepcijsko zaščito.

Ni znano, ali se adalimumab izloča v materinem mleku.

Če dojite, morate dojenje med zdravljenjem s Trudexo prekiniti in ne smete dojiti vsaj še 5 mesecev po zadnjem odmerku Trudexe.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Trudexa naj ne bi vplivala na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Trudexa

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) v odmerku, kar pomeni, da je količina zanemarljiva.

3. KAKO UPORABLJATI ZDRAVILO TRUDEXA

Pri jemanju zdravila Trudexa natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Trudexa se injicira pod kožo (subkutana uporaba). Običajni odmerek za odrasle z revmatoidnim artritisom, psoriatičnim artritisom in ankilozirajočim spondilitisom je 40 mg adalimumaba vsak drugi teden v enkratnem odmerku. Običajna shema odmerjanja pri Crohnovi bolezni je 80 mg 0. teden, čemur sledi 40 mg vsak drugi teden od 2. tedna naprej. Kadar je potreben hitrejši odziv, vam zdravnik lahko predpiše odmerek 160 mg 0. teden (v 4 injekcijah na en dan ali v 2 injekcijah dva dni zapored), 80 mg (2 injekciji) 2. teden in potem 40 mg (1 injekcija) vsak drugi teden. Odvisno od vašega odziva lahko zdravnik poveča odmerek na 40 mg vsak drugi teden. Trudexo je treba injicirati toliko časa, kolikor vam je naročil zdravnik.

Pri revmatoidnem artritisu se uporaba metotreksata med uporabo Trudexe nadaljuje. Če vaš zdravnik ugotovi, da metotreksat ni primeren, lahko Trudexo dobivate samo.

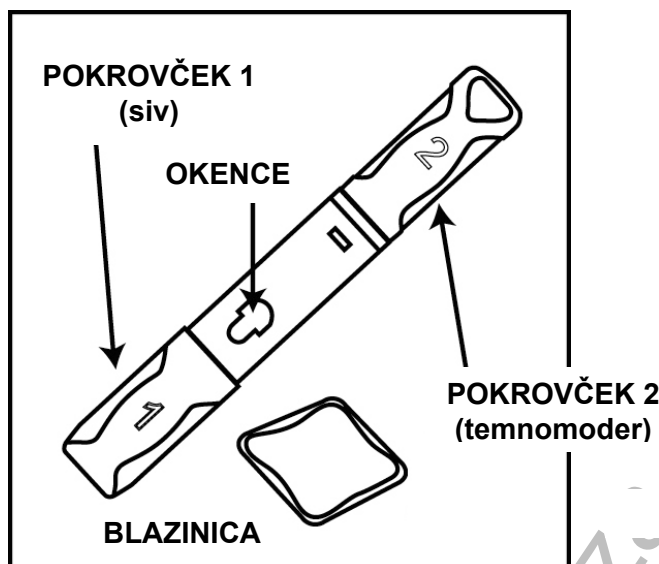
Če imate revmatoidni artritis in če hkrati s Trudexo ne dobivate metotreksata, vam bo zdravnik morda predpisal 40 mg adalimumaba vsak teden.

Navodila za pripravo in injiciranje Trudexe

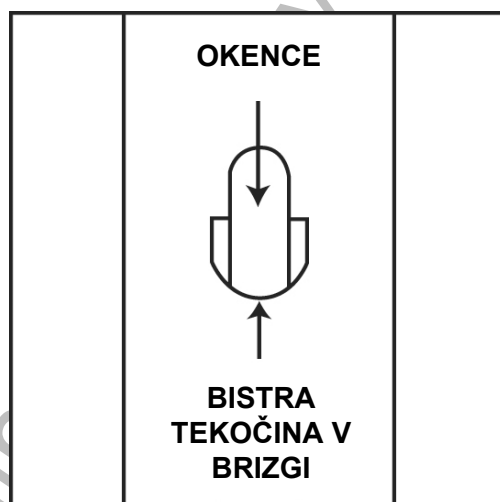
Naslednja navodila pojasnjujejo, kako si injicirate Trudexo z napolnjenim injekcijskim peresnikom. Navodila natančno preberite in jih upoštevajte korak za korakom. Zdravnik ali njegovo osebje vas bodo naučili, kako si zdravilo injicirate sami. Ne poskušajte si zdravila injicirati, dokler popolnoma ne obvladate priprave in dajanja injekcije. Po ustreznem urjenju si lahko injekcije dajete sami ali vam jih daje kdo drug, npr. svojec ali prijatelj.

Kaj moram narediti, preden si dam podkožno injekcijo Trudexe?

1. Dobro si umijte roke.
2. Vzemite enoodmerni ovitek z napolnjenim injekcijskim peresnikom Trudexa iz hladilnika.
3. Napolnjenega injekcijskega peresnika ne stresajte; pazite, da ne pade.
4. Na čisto površino pripravite naslednje:
 - en napolnjen injekcijski peresnik Trudexe
 - en alkoholni zloženec

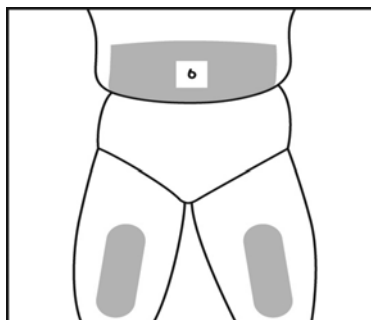


5. Preverite datum izteka roka uporabnosti na peresniku (Uporabno do). Zdravila ne uporabljajte po preteku navedenega meseca in leta.
6. Napolnjeni injekcijski peresnik držite tako, da bo sivi pokrovček (označen z '1') obrnjen navzgor. Skozi okenci ob strani napolnjenega peresnika preglejte raztopino Trudexa. Biti mora bistra in brezbarvna. Če je motna, obarvana ali vsebuje kosme ali delce, je ne smete uporabiti. Ne uporabljajte napolnjenega injekcijskega peresnika, ki je zmrznjen ali je bil puščen izpostavljen neposredni sončni svetlobi.



Kam naj si dam injekcijo?

1. Izberite mesto na zgornjem delu stegna ali trebuha (ne v okolici popka).



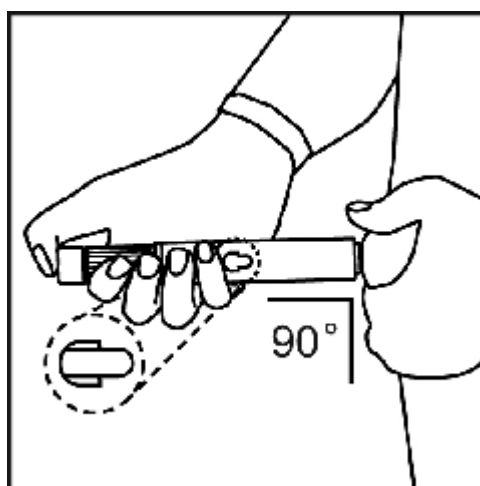
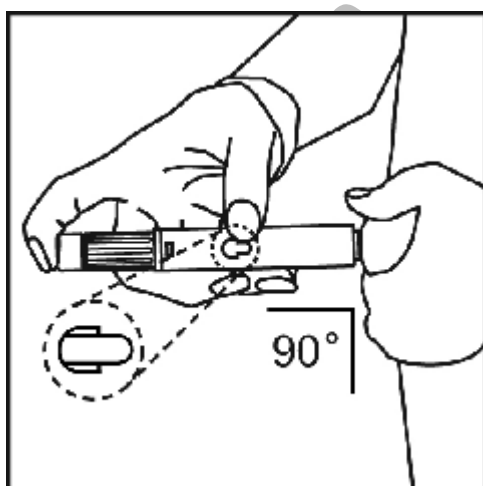
2. Mesto injiciranja vsakokrat zamenjajte, tako da se en predel ne bo razbolel. Vsako naslednjo injekcijo morate dati vsaj 3 cm od mesta prejšnje injekcije.
3. Ne injicirajte v pordelo, podpluto ali zatrdelo kožo. Te spremembe lahko pomenijo okužbo.

Kako naj si dam injekcijo?

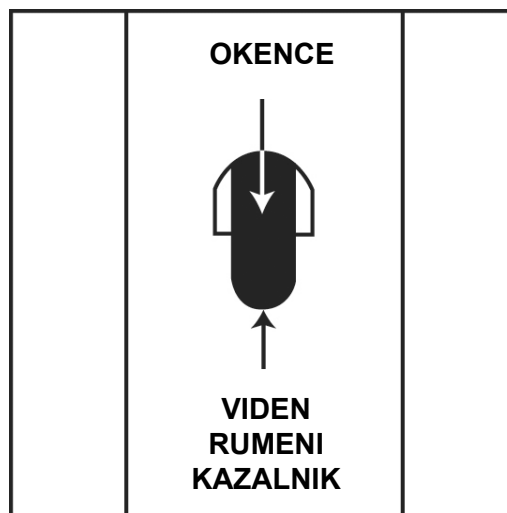
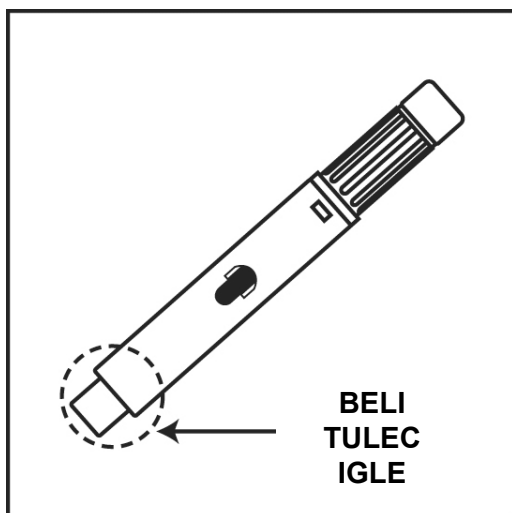
1. S krožnim gibom obrišite kožo s priloženo alkoholno blazinico. Tega predela se pred injiciranjem ne smete več dotakniti.
2. Z eno roko primite napolnjeni injekcijski peresnik tako, da bo sivi pokrovček (1) obrnjen navzdol. Z drugo roko snemite sivi pokrovček (1) naravnost dol in ga zavržite. Preverite, da ste s pokrovčkom vred odstranili tudi malo sivo pokrivalo igle na brizgi. Zdaj je viden beli tulec igle. Ne poskušajte se dotakniti igle, ki je v brizgi. **NE POKRIVAJTE S POKROVČKOM**, ker lahko poškodujete iglo v notranjosti.
3. Snemite temnomodri varnostni pokrovček (označen z '2') naravnost dol, da se bo pokazal temnomodri sprožilni gumb na vrhu. Napolnjeni injekcijski peresnik je zdaj pripravljen za uporabo. Ne pritisnite temnomodrega sprožilnega gumba, dokler ni pravilno nameščen, ker boste sicer iztisnili zdravilo. **Peresnika NE POKRIVAJTE S POKROVČKOM, ker ga pri tem lahko sprožite.**

Injiciranje

1. S prosto roko obzirno primite očiščeni predel kože in ga trdno držite (glejte spodaj).
2. Namestite beli konec napolnjenega injekcijskega peresnika pravokotno (90 stopinj) na kožo, tako da boste videli okence.
3. Držite telo napolnjenega injekcijskega peresnika in peresnik rahlo pritisnite na mesto injiciranja (držite ga na mestu, ne da bi ga premikali).
4. Ko ste pripravljeni na začetek injiciranja (glejte spodaj), s palcem ali kazalcem enkrat pritisnite temnomodri gumb na vrhu. Ko se bo igla sprožila, boste zaslišali "klik", in ob njenem vbodu boste začutili droben bodljaj.
5. Napolnjeni injekcijski peresnik še naprej pritiskajte in držite s stalnim pritiskom na mestu približno **10 sekund, da bo injiciranje popolno**. Napolnjenega injekcijskega peresnika med injiciranjem ne smete odstraniti.



6. Med injiciranjem boste videli pomikanje rumenega kazalnika v okence. Injiciranje je končano, ko se rumeni kazalnik neha premikati.
7. Dvignite napolnjeni injekcijski peresnik navpično z mesta injiciranja. Bel tulec igle se bo pomaknil navzdol prek igle in se bo zaskočil nad njeno konico. Ne poskušajte se dotakniti igle. Beli tulec je nameščen zato, da prepreči dotikanje igle.



8. Na mestu injiciranja se lahko pojavi kapljica krvi. S kosom vate ali koščkom gaze lahko 10 sekund pritiskate na mesto injiciranja. Mesta injiciranja ne drgnite. Če želite, lahko uporabite obliž.

Kako zavreči ostanke

- Ne enega ne drugega pokrovčka ne natikajte nazaj na napolnjeni injekcijski peresnik.
- Odrabljeni napolnjeni injekcijski peresnik takoj zavrzite v poseben vsebnik, kot vam je naročil zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt.
- Ta vsebnik shranjujte nedosegljivo otrokom.
- Odrabljenih napolnjenih injekcijskih peresnikov nikdar ne zavrzite med običajne gospodinjske odpadke.
- Vsak napolnjeni injekcijski peresnik uporabite le za eno injiciranje.

Če ste uporabili večji odmerek Trudexe, kot bi smeli

Če pomotoma injicirate Trudexo pogosteje, kot vam je naročil zdravnik, se morate posvetovati z njim in mu povedati, da ste uporabili večji odmerek. Vedno vzemite s seboj zunanjo ovojnino zdravila napolnjenega peresnika, tudi če je prazna.

Če ste pozabili vzeti Trudexo

Če pozabite dati injekcijo, si morate naslednji odmerek Trudexe injicirati, čim se spomnite. Nato uporabite naslednji odmerek, kot bi ga uporabili po prvotnem urniku injiciranja, če ne bi pozabili odmerka.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi Trudexa neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Večina stranskih učinkov je blagih do zmernih. Nekateri pa so lahko resni in zahtevajo zdravljenje. Neželeni učinki se lahko pojavijo vsaj še 5 mesecev po zadnjem odmerku.

Svojemu zdravniku takoj povejte, če opazite kaj od naslednjega:

- hud izpuščaj, koprivnico ali druge znake alergijske reakcije;
- oteklost obraza, dlani in stopal;
- težave pri dihanju, požiranju;
- težko dihanje ob naporu ali med ležanjem ali otekanje nog;

- znaki in simptomi, ki nakazujejo bolezní krvi, npr. trdovratna zvišana telesna temperatura, modrice, krvavitve, bledica.

Zdravniku čim prej povejte, če opazite kaj od naslednjega:

- znake okužbe, npr. zvišano telesno temperaturo, splošno slabo počutje, rane, težave z zobmi, pekoč občutek med uriniranjem;
- občutek šibkosti ali utrujenosti;
- kašelj;
- mravljinčenje;
- omrtvelost;
- dvojni vid;
- šibkost rok ali nog.

Opisani simptomi so lahko znaki naslednjih neželenih učinkov, ugotovljenih med uporabo Trudexe:

Zelo pogosto ($\geq 1/10$ bolnikov):

- reakcije na mestu injiciranja (vključno z bolečino, oteklostjo, pordelostjo in srbenjem).

Pogosto ($\geq 1/100$ in $< 1/10$ bolnikov):

- okužbe spodnjih dihal (npr. bronhitis, pljučnica);
- okužbe zgornjih dihal (vključno s prehladom, izcedkom iz nosu, okužbo obnosnih votlin);
- okužbe sečil, ocvirki, pasovec;
- omotica, vključno z vrtoglavico, glavobol;
- vnetje očesa;
- kašelj, vnetje žrela;
- slabost v želodcu, driska, bolečine v trebuhu, razjede v ustih;
- zvišanje jetrnih encimov;
- izpuščaj, srbenje, izpadanje las in dlak;
- utrujenost;
- povišana telesna temperatura.

Občasno ($\geq 1/1000$ in $< 1/100$ bolnikov):

- resne okužbe (npr. sepsa [zastrupitev krvi]), okužba sklepa, glivične okužbe;
- bradavica na koži;
- anemija, zmanjšanje števila belih krvnih celic;
- alergijske reakcije;
- zvišani lipidi, motnje apetita;
- tesnoba, depresija, zaspanost in težave s spanjem;
- bolezní živčevja (npr. multipla skleroza in vnetje očesnega živca), motnje okusa;
- motnje vida;
- neprijeten občutek v ušesu;
- občutek hitrega bitja srca, visok krvni pritisk;
- astma, hitra zadihanost;
- trebušni simptomi (npr. bruhanje, prebavne težave, zaprtje), krvavitve v danko;
- bolezní kože (npr. luskavica, ekcem ali okužbe), srbeč izpuščaj, počasno celjenje ran;
- mišična šibkost;
- motnje na sečilih (npr. kri v urinu, pogostejše uriniranje);
- močnejše menstruacijske krvavitve;
- simptomi podobni gripi, bolečine v prsih, otekanje stopal.

Redko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

- glavkom;
- kožni rak;
- bolezní ščitnice;
- beljakovine v urinu.

Drugi neželeni učinki, zabeleženi pri bolnikih, ki so jemali Trudexo:

- tuberkuloza in druge oportunistične okužbe (okužbe, ki se pojavijo, kadar se zmanjša odpornost proti boleznim);
- pljučna bolezen.

Če katerikoli neželen učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA TRUDEXA

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Trudexa ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki/pretisnem omotu/škatlici za "Uporabno do:". Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C) . Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini. Ne zamrzujte.

6. DODATNE INFORMACIJE

Trudexa 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku je na voljo kot sterilna raztopina 40 mg adalimumaba, raztopljenega v 0,8 ml raztopine.

Kaj vsebuje zdravilo Trudexa

Zdravilna učinkovina je adalimumab.

Pomožne snovi so manitol, citronska kislina monohidrat, natrijev citrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, polisorbit 80, natrijev hidroksid in voda za injekcije.

Izgled zdravila Trudexa in vsebina pakiranja

Napolnjeni injekcijski peresnik Trudexa je peresnik sive in temnomodre barve za enkratno uporabo, ki vsebuje stekleno brizgo z zdravilom Trudexa. Nameščena ima dva pokrovčka – eden je siv in označen z '1', drugi pa temnomoder in označen z '2'. Na obeh straneh peresnika je okence; skozi okenci lahko vidite raztopino Trudexa v notranjosti brizge.

Napolnjeni injekcijski peresnik Trudexa je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 1, 2, 4 ali 6 napolnjenih injekcijskih peresnikov. Vsakemu napolnjenemu injekcijskemu peresniku je priložena 1 alkoholna blazinica. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj. Trudexa je na voljo tudi v vialah in napolnjenih injekcijskih brizgah.

Imetnik dovoljenja za promet

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Velika Britanija

Izdellovalec

Abbott Biotechnology Deutschland GmbH

Max-Planck-Ring 2
D-65205 Wiesbaden
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

Т.П. Абот Лабораторис С.А.
ул. Оборище № 45
София 1504
Тел.: + 359 2 846 8429

Magyarország

Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.
Teve u. 1/a-c.
H-1139 Budapest
Tel.: +36 1 465 2100

Česká republika

Abbott Laboratories s. r. o.
Hadovka Office Park
Evropská 2590/33d
CZ-160 00 Praha 6
Tel: + 420 267 292 111

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
79, Simpson Street,
Marsa HMR 14,
Malta.
Tel: + 356 22983201

Danmark

Abbott Laboratories A/S
Smakkedalen 6
DK-2820 Gentofte
Tlf: + 45 39 77-00-00

Nederland

Abbott BV
Siriusdreef 51
NL-2132 WT Hoofddorp
Tel: + 31 (0) 23 5544400

Deutschland

Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck-Ring 2D-65205 Wiesbaden
Tel: + 49 (0) 6122 58-0

Norge

Abbott Norge AS
PO Box 1, N-1330 Fornebu
Martin Linges vei 25,
N-1367 Snarøya
Tlf: + 47 81 55 99 20

Eesti

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Riia
Läti
Tel: + 371 7605580

Österreich

Abbott Ges.m.b.H.
Perfektastrasse 84A
A-1230 Wien
Tel: + 43 1 891-22

Ελλάδα

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ) 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.

Portugal

Abbott Laboratórios, Lda.

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: + 3717605580

Lietuva

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Latvia
Tel: + 371 7605580

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet