

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Trudexa 40 mg ενέσιμο διάλυμα.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο μίας δόσης 0,8 ml περιέχει 40 mg adalimumab.

Το adalimumab είναι ένα ανθρώπινο ανασυνδυασμένο μονοκλωνικό αντίσωμα εκφρασμένο σε κύτταρα Ωθηκών Κινέζικων Hamster.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Το Trudexa σε συνδυασμό με τη μεθοτρεξάτη, ενδείκνυται για:

- τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ενεργού ρευματοειδούς αρθρίτιδας των ενηλίκων ασθενών όταν η ανταπόκριση σε τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα συμπεριλαμβανομένης και της μεθοτρεξάτης έχει αποδειχθεί ανεπαρκής.
- τη θεραπεία της σοβαρής, ενεργού και εξελισσόμενης ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς στους οποίους δεν είχε προηγουμένως χορηγηθεί μεθοτρεξάτη.

Το Trudexa μπορεί να χορηγείται ως μονοθεραπεία στην περίπτωση δυσανεξίας σε μεθοτρεξάτη ή όταν η συνέχιση της θεραπείας με μεθοτρεξάτη κρίνεται ακατάλληλη.

Το Trudexa έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει την εξέλιξη της αρθρικής δομικής βλάβης, όπως αξιολογείται ακτινολογικά και ότι βελτιώνει τη λειτουργική ικανότητα όταν χορηγείται σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Το Trudexa ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργού και εξελισσόμενης ψωριασικής αρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς όταν η ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα έχει αποδειχθεί ανεπαρκής.

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Το Trudexa ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με σοβαρή ενεργό αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, όταν η ανταπόκριση στη συμβατική θεραπεία έχει αποδειχθεί ανεπαρκής.

Νόσος του Crohn

Το Trudexa ενδείκνυται για τη θεραπεία, της σοβαρής ενεργού νόσου του Crohn, σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν ανταποκριθεί σε πλήρη, επαρκή θεραπευτική αγωγή με ένα κορτικοστεροειδές και/ή με ένα ανοσοκατασταλτικό, ή οι οποίοι εμφάνισαν μη ανοχή ή αντένδειξη για τέτοιες θεραπείες.

Για θεραπεία έναρξης, το Trudexa θα πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή. Το Trudexa μπορεί να δοθεί ως μονοθεραπεία στην περίπτωση μη ανοχής σε κορτικοστεροειδή ή όταν η συνεχιζόμενη θεραπεία με κορτικοστεροειδή δεν ενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.2).

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το Trudexa θα πρέπει να αρχίσει και να παρακολουθείται από ειδικευμένους ιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, ψωριασικής αρθρίτιδας, αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας ή νόσου του Crohn. Στους ασθενείς που λαμβάνουν Trudexa θα πρέπει να δίνεται η ειδική ενημερωτική κάρτα.

Μετά από κατάλληλη εκπαίδευση στην τεχνική έγχυσης, οι ασθενείς μπορούν να κάνουν μόνοι τους την ένεση Trudexa εάν ο ιατρός τους το κρίνει εφικτό και κάτω από ιατρική παρακολούθηση, εάν κρίνεται αναγκαίο.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Trudexa, άλλες συγχρηγούμενες θεραπείες (π.χ. κορτικοστεροειδή και/ή ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες) θα πρέπει να βελτιστοποιούνται.

Ενήλικες

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η συνιστώμενη δοσολογία του Trudexa στους ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι 40 mg adalimumab ως μία δόση χορηγούμενη υποδόρια κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Η μεθοτρεξάτη θα πρέπει να συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Trudexa.

Τα γλυκοκορτικοειδή, τα σαλικυλικά, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, ή τα αναλγητικά μπορούν να συνεχισθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Trudexa. Για το συνδυασμό με τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα εκτός της μεθοτρεξάτης βλέπε κεφάλαια 4.4 και 5.1.

Στη μονοθεραπεία, μερικοί ασθενείς που παρουσιάζουν μειωμένη ανταπόκριση μπορεί να ωφεληθούν από μια αυξημένη δόση της τάξεως των 40 mg adalimumab κάθε εβδομάδα.

Ψωριασική αρθρίτιδα και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Η συνιστώμενη δόση Trudexa για ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα είναι 40 mg adalimumab ως μία δόση, χορηγούμενη υποδόρια κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Για όλες τις παραπάνω ενδείξεις, τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η κλινική ανταπόκριση επιτυγχάνεται συνήθως μέσα σε 12 εβδομάδες θεραπείας. Η συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να επαναξιολογείται με προσοχή σε κάποιο ασθενή ο οποίος δεν ανταποκρίθηκε σε αυτή την περίοδο.

Νόσος του Crohn

Το συνιστώμενο επαγωγικό δοσολογικό σχήμα για το Trudexa σε ενήλικες ασθενείς με νόσο του Crohn είναι 80 mg την εβδομάδα 0, ακολουθούμενο από 40 mg την εβδομάδα 2. Στην περίπτωση που υπάρχει η αναγκαιότητα για μια πιο γρήγορη ανταπόκριση στη θεραπεία, μπορεί να χορηγηθεί δόση 160 mg την εβδομάδα 0 (η δόση μπορεί να χορηγηθεί ως τέσσερις ενέσεις σε μία μέρα ή ως δύο ενέσεις ημερησίως για δύο συνεχείς ημέρες), 80 mg την εβδομάδα 2, γνωρίζοντας ότι ο κίνδυνος εκδήλωσης ανεπιθύμητων ενεργειών είναι μεγαλύτερος κατά τη διάρκεια της επαγωγής.

Μετά την αρχική θεραπεία, η συνιστώμενη δόση είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα με υποδόρια χορήγηση. Εναλλακτικά, εάν ένας ασθενής έχει διακόψει το Trudexa και τα σημεία και συμπτώματα της νόσου επανεμφανιστούν, το Trudexa μπορεί να επαναχορηγηθεί. Υπάρχει μικρή εμπειρία για την επαναχορήγηση μετά από 8 εβδομάδες από την προηγούμενη δόση.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης, τα κορτικοστεροειδή μπορούν να διακοπούν σταδιακά με βάση τις οδηγίες της κλινικής πρακτικής.

Μερικοί ασθενείς που εμφανίζουν μειωμένη κλινική ανταπόκριση είναι πιθανό να ωφεληθούν από την αύξηση της δόσης στα 40 mg κάθε εβδομάδα.

Μερικοί ασθενείς που δεν έχουν ανταποκριθεί μέχρι την εβδομάδα 4 είναι πιθανό να επωφεληθούν από τη συνεχιζόμενη θεραπεία συντήρησης μέχρι την εβδομάδα 12. Η συνέχιση της θεραπείας σε έναν ασθενή που δεν έχει ανταποκριθεί σε αυτό το διάστημα θα πρέπει να επανεκτιμηθεί προσεκτικά.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δε χρειάζεται προσαρμογή της δόσης.

Παιδιά και έφηβοι

Δεν υπάρχει εμπειρία στα παιδιά.

Μειωμένη νεφρική και/ή ηπατική λειτουργία

Το Trudexa δεν έχει μελετηθεί σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Δεν μπορούν να γίνουν υποδείξεις για τη δοσολογία.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Ενεργός φυματίωση ή άλλες σοβαρές λοιμώξεις όπως σήψη και ευκαιριακές λοιμώξεις (βλέπε παράγραφο 4.4).

Μέτρια έως σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (NHYA class III/IV) (βλέπε παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Λοιμώξεις

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης, πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία με Trudexa. Επειδή η απέκκριση του adalimumab μπορεί να διαρκέσει μέχρι και πέντε μήνες, η παρακολούθηση θα πρέπει να συνεχιστεί στη διάρκεια αυτής της περιόδου.

Η θεραπεία με το Trudexa δε θα πρέπει να ξεκινήσει σε ασθενείς με ενεργές λοιμώξεις συμπεριλαμβανομένων των χρόνιων ή τοπικών λοιμώξεων, μέχρις ότου οι λοιμώξεις τεθούν υπό έλεγχο.

Οι ασθενείς που αναπτύσσουν μια νέα λοίμωξη ενώ υποβάλλονται σε θεραπεία με Trudexa θα πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά. Η χορήγηση του Trudexa θα πρέπει να διακοπεί εάν ο ασθενής εμφανίσει μια νέα σοβαρή λοίμωξη, μέχρις ότου η λοίμωξη τεθεί υπό έλεγχο. Οι ιατροί θα πρέπει να είναι προσεκτικοί όταν πρόκειται να χορηγήσουν το Trudexa σε ασθενείς με ένα ιστορικό υποτροπιάζουσας λοίμωξης ή με προϋπάρχουσες καταστάσεις που ενδέχεται να προδιαθέτουν τους ασθενείς για λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης συγχορηγούμενων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων.

Σοβαρές λοιμώξεις, σήψη, φυματίωση και άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων θανάτου, έχουν αναφερθεί με τη χρήση του Trudexa.

Σοβαρές λοιμώξεις:

Σε κλινικές μελέτες έχει παρατηρηθεί ένας αυξημένος κίνδυνος σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς που λαμβάνουν Trudexa και αναφορές από μελέτες μετά την κυκλοφορία υποστηρίζουν το εύρημα. Λοιμώξεις ιδιαίτερου ενδιαφέροντος είναι η πνευμονία, η πυελονεφρίτιδα, η σηπτική αρθρίτιδα και η σηψαιμία.

Φυματίωση:

Υπάρχουν αναφορές φυματίωσης σε ασθενείς που λαμβάνουν Trudexa. Θα πρέπει να αναφερθεί ότι στην πλειοψηφία αυτών των αναφορών, η φυματίωση ήταν περισσότερο εξωπνευμονική, π.χ. διάχυτη.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Trudexa, όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογηθούν τόσο για ενεργό όσο και ανενεργό (λανθάνουσα) φυματίωση. Η αξιολόγηση αυτή θα πρέπει να περιλαμβάνει ένα λεπτομερές ιατρικό ιστορικό για ατομικό ιστορικό φυματίωσης ή πιθανή προηγούμενη επαφή με ασθενείς με ενεργό φυματίωση και προηγούμενη και/ή τρέχουσα ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Οι κατάλληλοι έλεγχοι, π.χ. δερματική δοκιμασία φυματίωσης και ακτινογραφία θώρακος θα πρέπει να διενεργηθούν σε όλους τους ασθενείς (οι τοπικές οδηγίες μπορεί να εφαρμοσθούν). Συνιστάται, να καταγράφονται οι έλεγχοι αυτοί, στην ειδική ενημερωτική κάρτα. Όσοι συνταγογραφούν θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψιν τους τον κίνδυνο ψευδώς αρνητικού αποτελέσματος της δερματικής δοκιμασίας φυματίωσης, ειδικά στους σοβαρά νοσούντες ή στους ανοσοκατασταλμένους ασθενείς.

Σε περίπτωση διάγνωσης ενεργούς φυματίωσης δε θα πρέπει να αρχίσει η θεραπεία με Trudexa (βλέπε παράγραφο 4.3).

Εάν διαγνωσθεί λανθάνουσα φυματίωση, θα πρέπει, πριν από την έναρξη της θεραπείας με Trudexa, να ξεκινήσει μια κατάλληλη αντιφυματική προφύλαξη, σύμφωνα με τις τοπικές οδηγίες. Σε αυτή την περίπτωση, θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά η σχέση οφέλους/κινδύνου της θεραπείας με Trudexa.

Οι ασθενείς θα πρέπει να λάβουν οδηγίες να καταφύγουν σε ιατρική συμβουλή εάν προκύψουν ενδείξεις/συμπτώματα (π.χ. επίμονος βήχας, φυσική αδυναμία/απώλεια βάρους, χαμηλός πυρετός) που μπορεί να υποδηλώνουν λοίμωξη από φυματίωση κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με Trudexa.

Άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις:

Υπάρχουν αναφορές για σοβαρές ευκαιριακές λοιμώξεις, οι οποίες σχετίζονται με τη θεραπεία με Trudexa, για παράδειγμα πνευμονία από *pneumocystis carinii*, διάχυτη ιστοπλάσμωση, λιστερίωση και ασπεργίλλωση.

Εάν ένας ασθενής που λαμβάνει Trudexa εμφανίσει παρατεταμένα/άτυπα συμπτώματα/σημεία λοιμώξεων ή γενικευμένη επιδείνωση, θα πρέπει να αξιολογούνται οι συνθήκες για επικρατούσες ευκαιριακές λοιμώξεις.

Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας

Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας B έχει προκύψει σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν TNF ανταγωνιστή συμπεριλαμβανομένου του Trudexa, οι οποίοι είναι χρόνιοι φορείς του ιού. Μερικές περιπτώσεις είχαν θανατηφόρα έκβαση. Οι ασθενείς οι οποίοι έχουν κίνδυνο λοίμωξης από ιό ηπατίτιδας B θα πρέπει να αξιολογούνται για ενδείξεις προηγούμενης λοίμωξης από ιό ηπατίτιδας B πριν την έναρξη της θεραπείας με Trudexa. Οι φορείς του ιού της ηπατίτιδας B οι οποίοι απαιτούν θεραπεία με Trudexa θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα ενεργού λοίμωξης από ιό ηπατίτιδας B κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για αρκετούς μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα επαρκή δεδομένα για ασθενείς οι οποίοι είναι φορείς του ιού της ηπατίτιδας B και λαμβάνουν αντιϊκή θεραπεία σε συνδυασμό με TNF ανταγωνιστή, ώστε να εμποδίσουν την επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας B. Σε ασθενείς που εμφανίζουν επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας B, θα πρέπει να διακοπεί το Trudexa και να γίνει έναρξη με αποτελεσματική αντιϊκή θεραπεία με κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία.

Νευρολογικά περιστατικά

Οι TNF ανταγωνιστές, συμπεριλαμβανομένου του Tgudexa, έχουν συσχετισθεί σε σπάνιες περιπτώσεις με την εμφάνιση ή την επιδείνωση κλινικών συμπτωμάτων και/ή ακτινολογικών εκδηλώσεων απομυελινωτικής νόσου. Απαιτείται προσοχή από όσους συνταγογραφούν όταν πρόκειται να χορηγήσουν το Tgudexa σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ή με πρόσφατη εκδήλωση απομυελινωτικών διαταραχών του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Αλλεργικές αντιδράσεις

Κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών δεν αναφέρθηκαν σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις με την υποδόρια χορήγηση του Tgudexa. Μη σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις σχετιζόμενες με το Tgudexa ήταν σπάνιες κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών. Μετά την κυκλοφορία, πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένης και της αναφυλαξίας μετά τη χορήγηση Tgudexa. Εάν προκύψει αναφυλακτική αντίδραση ή άλλη σοβαρή αλλεργική αντίδραση, η χορήγηση του Tgudexa θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και να ξεκινήσει η κατάλληλη θεραπεία.

Το κάλυμμα της βελόνας της σύριγγας περιέχει φυσικό ελαστικό (latex). Αυτό είναι πιθανό να προκαλέσει σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις σε ασθενείς ευαίσθητους στο latex.

Ανοσοκαταστολή

Σε μια μελέτη 64 ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα στους οποίους χορηγήθηκε το Tgudexa, δεν παρατηρήθηκε καταστολή της υπερευαισθησίας επιβραδυνόμενου τύπου, μείωση των επιπέδων ανοσοσφαιρίνης ή αλλαγή στον αριθμό των ενεργοποιητικών T- και B- κυττάρων και NK κυττάρων, των μονοκυττάρων/μακροφάγων και των ουδετερόφιλων.

Κακοήθειες και λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές

Στις ελεγχόμενες ομάδες κλινικών μελετών με TNF-ανταγωνιστές, περισσότερες περιπτώσεις κακοήθειας συμπεριλαμβανομένου και του λεμφώματος έχουν παρατηρηθεί μεταξύ ασθενών που λαμβάνουν TNF-ανταγωνιστές συγκριτικά με τους μάρτυρες. Παρόλα αυτά, η συχνότητα εμφάνισης ήταν σπάνια. Επιπλέον, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης λεμφώματος σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα πάσχοντες από χρόνια, υψηλής ενεργότητας, φλεγμονώδη νόσο, το οποίο περιπλέκει την αξιολόγηση του κινδύνου. Με την παρούσα γνώση, δεν μπορεί να αποκλειστεί πιθανός κίνδυνος ανάπτυξης λεμφώματος ή άλλων κακοηθειών σε ασθενείς που τους χορηγείται θεραπεία με TNF-ανταγωνιστή.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες που περιέλαβαν ασθενείς με ιστορικό κακοήθειας ή με ασθενείς που συνεχίζουν τη θεραπεία παρά την ανάπτυξη κακοήθειας κατά τη διάρκεια της λήψης Tgudexa. Για αυτό απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη χορήγηση Tgudexa σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.8).

Σε μία ερευνητική κλινική μελέτη, η οποία αξιολογεί τη χρήση ενός anti-TNF παράγοντα, του infliximab, σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσο (ΧΑΠ), έχουν αναφερθεί περισσότερες κακοήθειες, κυρίως στον πνεύμονα ή στην κεφαλή και στον τράχηλο, στους ασθενείς που λάμβαναν infliximab συγκριτικά με τους μάρτυρες. Όλοι οι ασθενείς είχαν ιστορικό συχνού καπνίσματος. Επομένως, θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή, όταν χρησιμοποιείται οποιοσδήποτε TNF-ανταγωνιστής σε ΧΑΠ ασθενείς, όπως επίσης και σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για κακοήθεια εξαιτίας του συχνού καπνίσματος.

Αιματολογικές αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις πανκυτταροπενίας συμπεριλαμβανομένης και της απλαστικής αναιμίας κατά τη χορήγηση ανταγωνιστών TNF. Ανεπιθύμητες ενέργειες του αιματολογικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης και της ιατρικά σημαντικής κυτταροπενίας (π.χ. θρομβοπενία, λευκοπενία) έχουν σπανίως αναφερθεί με το Tgudexa. Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ώστε να αναζητήσουν άμεση ιατρική υποστήριξη εάν εμφανίσουν σημεία και συμπτώματα ύποπτα για

δυσκρασία του αίματος (π.χ. επιμένων πυρετός, μώλωπες, αιμορραγία, ωχρότητα) ενώ τους έχει χορηγηθεί Trudexa. Διακοπή της θεραπείας με Trudexa θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με επιβεβαιωμένα σημαντικές αιματολογικές ανωμαλίες.

Εμβόλια

Παρόμοιες αποκρίσεις αντισωμάτων ως προς το τυπικό 23-σθενές πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο και του τριδύναμου εμβολιασμού κατά του ιού της γρίπης, παρατηρήθηκαν σε μία μελέτη σε 226 ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα στους οποίους χορηγήθηκε adalimumab ή εικονικό φάρμακο. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για τη δευτερογενή μετάδοση της λοίμωξης από εμβόλια από ζώντες μικροοργανισμούς σε ασθενείς που λαμβάνουν Trudexa. Οι ασθενείς που λαμβάνουν Trudexa είναι δυνατό να κάνουν ταυτόχρονα εμβολιασμούς, εκτός των εμβολίων από ζώντες μικροοργανισμούς.

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

Σε μία κλινική μελέτη με έναν άλλο ανταγωνιστή του TNF, παρατηρήθηκε επιδείνωση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και αύξηση της θνησιμότητας λόγω συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις επιδείνωσης συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς που έλαβαν Trudexa. Το Trudexa θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια καρδιακή ανεπάρκεια (NHYA class I/II). Το Trudexa αντενδείκνυται στη μέτρια ή σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.3). Η θεραπεία με το Trudexa θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που αναπτύσσουν νέα συμπτώματα ή εμφανίζουν επιδείνωση συμπτωμάτων συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας.

Αυτοάνοσες διεργασίες

Η θεραπεία με Trudexa ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό αυτοάνοσων αντισωμάτων. Η επίδραση της μακροχρόνιας θεραπείας με Trudexa στην ανάπτυξη αυτοάνοσων νοσημάτων είναι άγνωστη. Εάν ένας ασθενής αναπτύσσει συμπτώματα ύποπτα για σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο μετά τη χορήγηση με το Trudexa και έχει θετικά αντισώματα κατά διπλής έλικος DNA, δε θα πρέπει να χορηγείται περαιτέρω θεραπεία με Trudexa (βλέπε παράγραφο 4.8).

Ταυτόχρονη χορήγηση TNF-ανταγωνιστές και anakinra

Σοβαρές λοιμώξεις παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες με ταυτόχρονη χορήγηση anakinra και άλλου TNF-ανταγωνιστή του etanercept, χωρίς κανένα επιπρόσθετο κλινικό όφελος συγκρινόμενη με τη χορήγηση του etanercept ως μονοθεραπεία. Εξαιτίας της φύσης των ανεπιθυμητών ενεργειών που παρατηρήθηκαν με το συνδυασμό etanercept και anakinra, είναι πιθανό να προκύψουν όμοιες τοξικές επιδράσεις με το συνδυασμό anakinra και άλλου TNF-ανταγωνιστή. Ως εκ τούτου, ο συνδυασμός του adalimumab με anakinra δε συνιστάται.

Χειρουργικές επεμβάσεις

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία για την ασφάλεια στις χειρουργικές επεμβάσεις ασθενών που λαμβάνουν Trudexa. Ο μεγάλος χρόνος ημίσειας ζωής του adalimumab θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν προγραμματίζεται μια χειρουργική επέμβαση. Ο ασθενής ο οποίος πρέπει να υποβληθεί σε επέμβαση ενώ είναι υπό θεραπεία με Trudexa θα πρέπει να παρακολουθείται στενά για λοιμώξεις και να λαμβάνονται τα ανάλογα μέτρα. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία για την ασφάλεια σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αρθροπλαστική επέμβαση ενώ λαμβάνουν Trudexa.

Απόφραξη του λεπτού εντέρου

Η μη ανταπόκριση στη θεραπεία για τη νόσο του Crohn είναι πιθανό να υποδηλώνει τη παρουσία ινώδους στενώματος το οποίο είναι πιθανό να απαιτεί χειρουργική αντιμετώπιση. Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι το Trudexa δεν επιδεινώνει ούτε προκαλεί στενώματα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το Tgudexa έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και ψωριασική αρθρίτιδα που λαμβάνουν Tgudexa σαν μονοθεραπεία και σε ασθενείς που ταυτόχρονα λαμβάνουν και μεθοτρεξάτη. Ο σχηματισμός αντισωμάτων ήταν χαμηλότερος όταν το Tgudexa δόθηκε σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη σε σύγκριση με τη χρήση του ως μονοθεραπεία. Η χορήγηση του Tgudexa χωρίς μεθοτρεξάτη οδήγησε σε αυξημένο σχηματισμό αντισωμάτων, αύξηση της κάθαρσης του adalimumab και μειωμένη αποτελεσματικότητα του adalimumab (βλέπε παράγραφο 5.1).

4.6 Κύηση και γαλουχία

Για το Tgudexa, δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για έκθεση κατά τις κύσεις. Σε μια μελέτη τοξικότητας στην ανάπτυξη που διεξήχθη σε πιθήκους, δεν υπήρξαν ενδείξεις μητρικής τοξικότητας, εμβρυοτοξικότητας ή τερατογένεσης. Δεν είναι διαθέσιμα προκλινικά δεδομένα για τη νεογνική τοξικότητα ούτε και για τις επιδράσεις του adalimumab επί της γονιμότητας (βλέπε παράγραφο 5.3).

Λόγω της αναστολής του TNFα, το adalimumab χορηγούμενο κατά τη διάρκεια της κύησης ενδέχεται να επηρεάσει τις φυσιολογικές άνοσες αποκρίσεις του νεογέννητου. Η χορήγηση του adalimumab δε συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης. Στις γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συνιστάται να χρησιμοποιούν κατάλληλη αντισύλληψη για την αποφυγή εγκυμοσύνης την οποία να συνεχίζουν για τουλάχιστον πέντε μήνες μετά την τελευταία θεραπεία με Tgudexa.

Χρήση κατά τη διάρκεια της γαλουχίας

Δεν είναι γνωστό εάν το adalimumab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα ή απορροφάται συστηματικά μετά από κατάποση.

Ως εκ τούτου επειδή οι ανθρώπινες ανοσοσφαιρίνες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα, οι γυναίκες δε θα πρέπει να θηλάζουν για τουλάχιστον πέντε μήνες μετά την τελευταία θεραπεία με Tgudexa.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κλινικές μελέτες

Το Tgudexa μελετήθηκε σε 5293 ασθενείς κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων και ανοιχτών μελετών για περίοδο μέχρι 60 μήνες. Αυτές οι μελέτες περιελάμβαναν τόσο ασθενείς με πρόιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα όσο και με μακροχρόνια νόσο καθώς και ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και νόσο του Crohn. Τα δεδομένα του Πίνακα 1 βασίζονται στις ελεγχόμενες Μελέτες (I-IX, CLASSIC I, GAIN και CHARM) (που περιγράφονται στην παράγραφο 5.1) και οι οποίες περιλαμβάνουν 3271 ασθενείς που λαμβάνουν Tgudexa και 1809 ασθενείς που λαμβάνουν εικονικό ή δραστικό φάρμακο κατά τη διάρκεια της περιόδου ελέγχου.

Το ποσοστό των ασθενών που διέκοψαν τη θεραπεία λόγω σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη διάρκεια της διπλής-τυφλής, ελεγχόμενης φάσης των Μελετών I-IX, CLASSIC I, GAIN και CHARM ήταν 5,7% για τους ασθενείς που έλαβαν το Tgudexa και 5,3% για τους μάρτυρες ασθενείς.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που τουλάχιστον συσχετίζονται πιθανώς με το adalimumab για τις Μελέτες I-IX, CLASSIC I, GAIN και CHARM, τόσο κλινικά όσο και εργαστηριακά, παρουσιάζονται ανά κατηγορία οργάνου συστήματος και συχνότητας (πολύ συχνές $\geq 1/10$, συχνές $\geq 1/100 < 1/10$, όχι συχνές $\geq 1/1000 < 1/100$) και σπάνιες $< 1/1000$ στον Πίνακα 1 που ακολουθεί. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1
Ανεπιθύμητες Ενέργειες στις Κλινικές Μελέτες

Κατηγορία οργάνου συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Μολύνσεις και παρασιτώσεις	Συχνές Όχι συχνές Σπάνιες	λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού (συμπεριλαμβανομένων πνευμονίας, βρογχίτιδας), ιογενείς λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων γρίπης, ερπητικής λοίμωξης), καντιντίαση, βακτηριακές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένης ουρολοίμωξης), λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού σηψαιμία, ευκαιριακές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων φυματίωσης, ιστοπλάσμωσης), απόστημα, σηπτική αρθρίτιδα, λοίμωξη τραύματος, δερματική λοίμωξη (συμπεριλαμβανομένης κυτταρίτιδας και μολυσματικού κηρίου), επιπολείς μυκητιασικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων δέρματος, ονύχων και ποδών) νεκρωτική περιτονίτιδα, ιογενής μηνιγγίτιδα, εκκολπωματίτιδα
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθοριζόμενα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	Όχι συχνές Σπάνιες	θήλωμα του δέρματος λέμφωμα, όγκοι συμπαγών οργάνων (συμπεριλαμβανομένων μαστού, ωοθηκών, όρχεων), ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα του δέρματος
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Συχνές Όχι συχνές Σπάνιες	λεμφοπενία ουδετεροπενία (συμπεριλαμβανομένης ακοκκιοκυτταραιμίας), λευκοπενία, θρομβοπενία, αναιμία, λεμφαδενοπάθεια, λευκοκυττάρωση πανκυτταροπενία, ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές Σπάνιες	συστηματικός ερυθματώδης λύκος, αγγειοίδημα, υπερευαισθησία στο φάρμακο, εποχική αλλεργία ορονοσία
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Σπάνιες	διαταραχή του θυρεοειδούς (συμπεριλαμβανομένης βρογχοκήλης)
Διαταραχές του	Όχι συχνές	υποκαλιαιμία, αυξημένα λιπίδια, διαταραχές της

μεταβολισμού και της θρέψης	Σπάνιες	όρεξης (συμπεριλαμβανομένης ανορεξίας), υπερουριχαιμία υπερασβεστιαμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Όχι συχνές	διαταραχές διάθεσης, άγχος (συμπεριλαμβανομένων νευρικότητας και διέγερσης)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές Όχι συχνές Σπάνιες	ζάλη (συμπεριλαμβανομένου ιλίγγου), κεφαλαλγία, νευρολογικές αισθητικές διαταραχές (συμπεριλαμβανομένων παραισθησιών) συγκοπή, ημικρανία, τρόμος, διαταραχές του ύπνου κατά πλάκας σκλήρυνση
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές Όχι συχνές Σπάνιες	λοίμωξη, ερεθισμός ή φλεγμονή του οφθαλμού οπτική διαταραχή, διαταραχές του οφθαλμικού συστήματος πανοφθαλμίτιδα, ιρίτιδα, γλαύκωμα
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Όχι συχνές Σπάνιες	εμβοές, δυσφορία του ωτός (συμπεριλαμβανομένων πόνου και οιδήματος) απώλεια ακοής
Καρδιακές διαταραχές	Όχι συχνές Σπάνιες	αρρυθμίες, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών καρδιακή ανακοπή, ανεπάρκεια στεφανιαίας αρτηρίας, στηθάγχη, περικαρδιακή συλλογή
Αγγειακές διαταραχές	Όχι συχνές Σπάνιες	υπέρταση, έξαψη, αιμάτωμα απόφραξη αγγείων, στένωση της αορτής, θρομβοφλεβίτιδα, ανεύρυσμα αορτής
Διαταραχές του αναπνευστικού, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Συχνές Όχι συχνές Σπάνιες	βήχας, ρινοφαρυγγικό άλγος άσθμα, δύσπνοια, δυσφωνία, ρινική συμφόρηση πνευμονικό οίδημα, οίδημα φάρυγγα, πλευριτική συλλογή, πλευρίτιδα
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Συχνές	διάρροια, κοιλιακό άλγος, στοματίτιδα και εξέλκωση του στόματος, ναυτία αιμορραγία του ορθού, γαστρίτιδα, έμετος,

	Όχι συχνές	δυσπεψία, τυμπανισμός κοιλίας, δυσκοιλιότητα στένωση του εντέρου, κολίτιδα, εντερίτιδα, οισοφαγίτιδα
	Σπάνιες	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Συχνές	ηπατικά ένζυμα αυξημένα
	Σπάνιες	ηπατική νέκρωση, ηπατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	εξάνθημα, δερματίτιδα και έκζεμα, κνησμός, απώλεια μαλλιών
	Όχι συχνές	κνίδωση, ψωρίαση, εκχύμωση και αυξημένοι μώλωπες πολύμορφο ερύθημα, υποδερματίτιδα
	Σπάνιες	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών	Συχνές	μυοσκελετικό άλγος ραβδομύλυση
	Σπάνιες	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Όχι συχνές	αιματουρία, νεφρική δυσλειτουργία, συμπτώματα από την ουροδόχο κύστη και την ουρήθρα πρωτεϊνουρία, άλγος νεφρού
	Σπάνιες	
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Όχι συχνές	διαταραχές καταμήνιου κύκλου και αιμορραγία μήτρας
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	αντίδραση της θέσης ένεσης (συμπεριλαμβανομένων άλγους, διόγκωσης, ερυθρότητας ή κνησμού)
	Συχνές	πυρεξία, κόπωση (συμπεριλαμβανομένων εξασθένησης και αισθήματος κακουχίας)
	Όχι συχνές	θωρακικό άλγος, οίδημα, γριπώδης συνδρομή

Παρακλινικές εξετάσεις	Όχι συχνές	κρεατινίνη ορού αυξημένη, χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης παρατεταμένος, ύπαρξη αυτοαντισωμάτων
Κακώσεις και δηλητηριάσεις	Όχι συχνές	τυχαία κάκωση, καθυστερημένη επούλωση

Αντιδράσεις της θέσης ένεσης

Στις δώδεκα ελεγχόμενες μελέτες, το 16% των ασθενών που έλαβαν Trudexa παρουσίασαν αντιδράσεις της θέσης ένεσης (ερύθημα και/ή κνησμός, αιμορραγία, πόνος ή οίδημα), συγκριτικά με το 10% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο ή φάρμακο μάρτυρα. Οι αντιδράσεις της θέσης ένεσης γενικά δεν οδήγησαν στη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος.

Λοιμώξεις

Στις δώδεκα ελεγχόμενες μελέτες, το ποσοστό λοίμωξης ήταν 1,49 ανά έτος ασθενή στους ασθενείς που έλαβαν Trudexa και 1,42 ανά έτος ασθενή σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και φάρμακο μάρτυρα. Οι λοιμώξεις περιελάμβαναν κυρίως λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού, βρογχίτιδα και ουρολοίμωξη. Οι περισσότεροι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία με Trudexa αφού υποχώρησε η λοίμωξη.

Η εμφάνιση σοβαρών λοιμώξεων ήταν 0,03 ανά έτος ασθενή σε ασθενείς που έλαβαν Trudexa και 0,03 ανά έτος ασθενή σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και φάρμακο μάρτυρα.

Σε ελεγχόμενες και ανοιχτές μελέτες με Trudexa, έχουν αναφερθεί σοβαρές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων και θανατηφόρων λοιμώξεων, οι οποίες εμφανίστηκαν σπάνια), οι οποίες περιλαμβάνουν αναφορές φυματίωσης (περιλαμβάνεται και κεγχροειδής και εξωπνευμονική) και διηθητικές ευκαιριακές λοιμώξεις (π.χ. διάχυτη ιστοπλάσμωση, πνευμονία από pneumocystis carinii, ασπεργίλλωση και λιστερίωση). Στις περισσότερες περιπτώσεις η φυματίωση εμφανίστηκε μέσα στους πρώτους οκτώ μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας και είναι πιθανό να συνδέεται με υποτροπή λανθάνουσας νόσου.

Κακοήθειες και λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές

Κατά τη διάρκεια των ελεγχόμενων τμημάτων δέκα μελετών Trudexa σε λιγότερο από 12 εβδομάδες διάρκεια (I-IX και CHARM) σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, ή νόσο του Crohn, παρατηρήθηκαν κακοήθειες, εκτός του λεμφώματος και του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος, με συχνότητα (95% διάστημα εμπιστοσύνης) 5,7 (3,3, 10,1) ανά 1000 ασθενείς-έτη μεταξύ 2887 ασθενών που έλαβαν Trudexa έναντι 4,1 (1,5, 10,9) ανά 1000 ασθενείς-έτη μεταξύ 1570 ασθενών μαρτύρων (η μέση διάρκεια της θεραπείας ήταν 5,7 μήνες για το Trudexa και 5,5 μήνες για τους ασθενείς μάρτυρες). Η συχνότητα (95% διάστημα εμπιστοσύνης) των μη μελανωματικών καρκίνων του δέρματος ήταν 7,6 (4,7, 12,4) ανά 1000 ασθενείς-έτη μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν Trudexa και 2,0 (0,5, 8,2) ανά 1000 ασθενείς-έτη μεταξύ των ασθενών μαρτύρων. Από αυτούς τους καρκίνους του δέρματος, έχει παρατηρηθεί καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο με συχνότητα (95% διάστημα εμπιστοσύνης) 2,4 (1,0, 5,7) ανά 1000 ασθενείς-έτη μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν Trudexa και 0 ανά 1000 ασθενείς-έτη μεταξύ των ασθενών μαρτύρων. Η συχνότητα (95% διάστημα εμπιστοσύνης) των λεμφωμάτων ήταν 1,0 (0,2, 3,8) ανά 1000 ασθενείς-έτη μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν Trudexa και 1,0 (0,1, 7,3) ανά 1000 ασθενείς-έτη μεταξύ των ασθενών μαρτύρων.

Όταν συνδυαστούν ελεγχόμενα μέρη δέκα μελετών (I-IX και CHARM) και σε εξέλιξη ανοιχτές μελέτες επέκτασης με μία μέση διάρκεια περίπου 2 χρόνια συμπεριλαμβανομένων 4843 ασθενών και πάνω από 13000 ασθενείς-έτη θεραπείας, η παρατηρηθείσα συχνότητα κακοηθειών, εκτός του λεμφώματος και του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος είναι περίπου 13,6 ανά 1000 ασθενείς-έτη. Η παρατηρηθείσα συχνότητα των μη μελανωματικών καρκίνων του δέρματος είναι

περίπου 9,0 ανά 1000 ασθενείς-έτη και η παρατηρηθείσα συχνότητα του λεμφώματος είναι περίπου 1,2 ανά 1000 ασθενείς-έτη.

Από την μετά την κυκλοφορία από τον Ιανουάριο του 2003, κυρίως σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, η καταγραφηθείσα συχνότητα των κακοηθειών εκτός του λεμφώματος και των μη μελανωματικών καρκίνων του δέρματος είναι περίπου 1,7 ανά 1000 ασθενείς-έτη. Η καταγραφηθείσα συχνότητα για τους μη μελανωματικούς καρκίνους του δέρματος και λεμφώματα είναι περίπου 0,2 και 0,4 ανά 1000 ασθενείς-έτη, αντιστοίχως (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αυτοαντισώματα

Δείγματα ορού των ασθενών ελέγχθηκαν για αυτοαντισώματα σε πολλαπλές χρονικές στιγμές στις Μελέτες ρευματοειδούς αρθρίτιδας I-V. Σε αυτές τις μελέτες, το 11,9% των ασθενών που έλαβαν Trudexa και το 8,1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο καθώς και φάρμακο μάρτυρα με αρνητικούς τίτλους αντιπυρηνικών αντισωμάτων πριν από την έναρξη της θεραπείας παρουσίασαν θετικούς τίτλους κατά την εβδομάδα 24. Δύο από τους 3441 ασθενείς που έλαβαν Trudexa σε όλες τις μελέτες ρευματοειδούς και ψωριασικής αρθρίτιδας ανέπτυξε κλινικά σημεία ενδεικτικά νέου συνδρόμου τύπου συστηματικού ερυθριματώδους λύκου. Ο ασθενής παρουσίασε βελτίωση μετά τη διακοπή της θεραπείας. Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε νεφρίτιδα του λύκου ή συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα.

Αύξηση των ηπατικών ενζύμων

Κλινικές μελέτες ρευματοειδούς αρθρίτιδας: στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες ρευματοειδούς αρθρίτιδας (Μελέτες I-IV), οι αυξήσεις της ALT ήταν παρόμοιες σε ασθενείς που ελάμβαναν adalimumab ή εικονικό φάρμακο. Σε ασθενείς με πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα (διάρκεια ασθένειας λιγότερο από 3 έτη) (Μελέτη V), οι αυξήσεις της ALT ήταν πιο συνήθεις στη συνδυασμένη θεραπεία (Trudexa /methotrexate) συγκρινόμενες με τη μονοθεραπεία μεθοτρεξάτης ή τη μονοθεραπεία Trudexa.

Κλινικές μελέτες ψωριασικής αρθρίτιδας: αυξήσεις της ALT ήταν πιο συνήθεις σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα (Μελέτες VI-VII) συγκρινόμενες με ασθενείς σε κλινικές μελέτες ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Σε όλες τις μελέτες (I-VII), οι ασθενείς με αυξημένη ALT ήταν ασυμπτωματικοί και στις περισσότερες περιπτώσεις οι αυξήσεις ήταν παροδικές και υποχώρησαν κατά τη συνέχιση της θεραπείας.

Κλινικές μελέτες νόσου του Crohn: σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, οι αυξήσεις της ALT ήταν παρόμοιες σε ασθενείς που έλαβαν adalimumab και σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες από παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία ή από κλινικές μελέτες Φάσης IV

Οι παρακάτω επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Πίνακα 2 έχουν αναφερθεί από κλινικές μελέτες παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία ή Φάσης IV:

Πίνακας 2

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε Κλινικές Μελέτες Παρακολούθησης μετά την Κυκλοφορία Φάσης IV

Κατηγορία οργάνου συστήματος	Ανεπιθύμητες Ενέργειες
Ηπατοχολικές διαταραχές	επανενεργοποίηση ηπατίτιδας B
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	απομυελινωτικές διαταραχές (π.χ. οπτική νευρίτιδα)
Αναπνευστικές, θωρακικές και μεσοθωρακικές διαταραχές	διάμεση πνευμονοπάθεια, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονικής ίνωσης

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	δερματική αγγειίτιδα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	αναφυλαξία

4.9 Υπερδοσολογία

Κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα που οδήγησε σε περιορισμό της δόσης. Το υψηλότερο επίπεδο δόσης που έχει αξιολογηθεί ήταν οι πολλαπλές ενδοφλέβιες δόσεις των 10 mg/kg.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ειδικοί ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες. Κωδικός ATC: L04AA17

Μηχανισμός δράσης

Το adalimumab δεσμεύει ειδικά τον TNF και εξουδετερώνει τη βιολογική λειτουργία του TNF αναστέλλοντας την αλληλεπίδρασή του με τους p55 και p75 υποδοχείς TNF στη επιφάνεια των κυττάρων.

Το adalimumab τροποποιεί επίσης τις βιολογικές απαντήσεις που επάγονται ή ρυθμίζονται από τον TNF, συμπεριλαμβανομένων των αλλαγών στα επίπεδα των μορίων προσκόλλησης που ευθύνονται για τη μετακίνηση των λευκοκυττάρων (ELAM-1, VCAM-1 και ICAM-1 με ένα IC₅₀ των 1-2 x10⁻¹⁰M).

Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Μετά τη θεραπεία με Trudexa, παρατηρήθηκε μια ταχεία μείωση των επιπέδων των δεικτών της οξείας φάσεως της φλεγμονής (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και ταχύτητα καθίζησης των ερυθροκυττάρων (ESR)) και των κυτοκινών του ορού (IL-6), συγκριτικά με τα επίπεδα που παρατηρήθηκαν πριν από την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Τα επίπεδα ορού των μέταλλο-πρωτεϊνών της μεσοκυττάριας ουσίας (MMP-1 και MMP-3) που προκαλούν ανακατασκευή του ιστού που ευθύνεται για την καταστροφή του χόνδρου μειώθηκαν επίσης μετά τη χορήγηση του Trudexa. Οι ασθενείς που έλαβαν το Trudexa παρουσίασαν συνήθως βελτίωση των αιματολογικών σημείων της χρόνιας φλεγμονής.

Ταχεία μείωση των επιπέδων της CRP παρατηρήθηκε σε ασθενείς με νόσο του Crohn.

Κλινικές μελέτες

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Το Trudexa αξιολογήθηκε σε πάνω από 3000 ασθενείς σε όλες τις κλινικές μελέτες ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Μερικοί ασθενείς έλαβαν το φάρμακο για περίοδο μέχρι 60 μήνες. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Trudexa για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας αξιολογήθηκαν σε πέντε τυχαίοποιημένες, διπλές τυφλές και καλώς ελεγχόμενες μελέτες.

Η Μελέτη I αξιολόγησε 271 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι ήταν ≥ 18 ετών, είχαν αποτύχει στη θεραπεία με ένα τουλάχιστον τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο και είχαν ανεπαρκή αποτελεσματικότητα με χορήγηση μεθοτρεξάτης σε δόσεις των 12,5 έως 25 mg (10 mg σε περίπτωση δυσανεξίας στη μεθοτρεξάτη) ανά εβδομάδα και στους οποίους η δόση της μεθοτρεξάτης παρέμεινε σταθερή σε 10 έως 25 mg ανά εβδομάδα. Δόσεις

των 20, 40 ή 80 mg Trudexa ή εικονικού φαρμάκου χορηγήθηκαν ανά δεύτερη εβδομάδα επί 24 εβδομάδες.

Η Μελέτη II αξιολόγησε 544 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι ήταν ≥ 18 ετών και είχαν αποτύχει στη θεραπεία με ένα τουλάχιστον τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο. Δόσεις των 20 ή 40 mg Trudexa χορηγήθηκαν με υποδόρια ένεση ανά δεύτερη εβδομάδα με εικονικό φάρμακο στις ενδιάμεσες εβδομάδες ή κάθε εβδομάδα επί 26 εβδομάδες. Το εικονικό φάρμακο χορηγήθηκε κάθε εβδομάδα για την ίδια χρονική διάρκεια. Δε χορηγήθηκε κανένα άλλο τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο.

Η Μελέτη III αξιολόγησε 619 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι ήταν ≥ 18 ετών, είχαν ανεπαρκή αποτελεσματικότητα με τη μεθοτρεξάτη σε δόσεις των 12,5 έως 25 mg (10 mg σε περίπτωση δυσανεξίας στη μεθοτρεξάτη) ανά εβδομάδα και στους οποίους η δόση της μεθοτρεξάτης παρέμεινε σταθερή σε 12,5 έως 25 mg ανά εβδομάδα. Υπήρχαν τρεις ομάδες σε αυτή τη μελέτη. Η πρώτη έλαβε ενέσεις εικονικού φαρμάκου ανά εβδομάδα επί 52 εβδομάδες. Η δεύτερη έλαβε 20 mg Trudexa ανά εβδομάδα επί 52 εβδομάδες. Η τρίτη ομάδα έλαβε 40 mg Trudexa ανά δεύτερη εβδομάδα με ενέσεις εικονικού φαρμάκου στις ενδιάμεσες εβδομάδες. Στη συνέχεια, οι ασθενείς συμμετείχαν σε ανοιχτή μελέτη επέκτασης στην οποία 40 mg Trudexa χορηγήθηκαν κάθε δεύτερη εβδομάδα για περίοδο μέχρι 60 μήνες.

Η Μελέτη IV αξιολόγησε κυρίως την ασφάλεια σε 636 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι ήταν ≥ 18 ετών. Οι ασθενείς είτε δεν είχαν λάβει τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο ή παρέμειναν στην προϋπάρχουσα αντιρευματική θεραπεία τους με την προϋπόθεση ότι η θεραπεία αυτή ήταν σταθερή για τουλάχιστον 28 ημέρες. Οι θεραπείες αυτές περιλαμβάνουν μεθοτρεξάτη, λεφλουνομίδα, υδροξυχλωροκίνη, σουλφασαλαζίνη και/ή άλατα χρυσού. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 40 mg Trudexa ή εικονικό φάρμακο ανά δεύτερη εβδομάδα επί 24 εβδομάδες.

Η Μελέτη V αξιολόγησε 799 ενήλικες ασθενείς στους οποίους δεν είχε χορηγηθεί ποτέ μεθοτρεξάτη με μέτρια ή σοβαρή πρόιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα (μέση διάρκεια θεραπείας λιγότερο από 9 μήνες). Αυτή η μελέτη αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα θεραπείας συνδυασμού μεθοτρεξάτης με Trudexa 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, του Trudexa 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα ως μονοθεραπεία και της μεθοτρεξάτης ως μονοθεραπεία, όσον αφορά στη μείωση σημείων, συμπτωμάτων και το βαθμό εξέλιξης της αρθρικής βλάβης στη ρευματοειδή αρθρίτιδα για 104 εβδομάδες.

Η πρωτεύουσα παράμετρος αξιολόγησης στις Μελέτες I, II και III και η δευτερεύουσα παράμετρος αξιολόγησης στη Μελέτη IV ήταν το ποσοστό των ασθενών που επέτυχαν ανταπόκριση κατά ACR 20 στην εβδομάδα 24 ή 26. Η πρωτεύουσα παράμετρος αξιολόγησης στη Μελέτη V ήταν το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν απόκριση κατά ACR 50 στην εβδομάδα 52. Η Μελέτη III και V είχαν μία επιπρόσθετη πρωτεύουσα παράμετρο αξιολόγησης κατά την εβδομάδα 52, την επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου (βάσει των ακτινολογικών ευρημάτων). Η Μελέτη III είχε επίσης ως πρωτεύουσα παράμετρο αξιολόγησης τις αλλαγές στην ποιότητα ζωής.

ACR απάντηση

Το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν Trudexa και εμφάνισαν απαντήσεις ACR 20, 50 και 70 ήταν σταθερό στις μελέτες I, II και III. Τα αποτελέσματα της δόσης των 40 mg ανά εβδομάδα συνοψίζονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3: ACR Απαντήσεις σε Μελέτες Ελεγχόμενες με Εικονικό Φάρμακο (Ποσοστό Ασθενών)

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

Μελέτη I στις 24 εβδομάδες, Μελέτη II στις 26 εβδομάδες και Μελέτη III στις 24 και 52 εβδομάδες
40 mg Trudexa χορηγούμενο ανά δεύτερη εβδομάδα

MTX = μεθοτρεξάτη

*p < 0,01, Trudexa έναντι εικονικού φαρμάκου

Στις Μελέτες I-IV, όλα τα μεμονωμένα στοιχεία των απαντήσεων σύμφωνα με το ACR (αριθμός επώδυνων και διογκωμένων αρθρώσεων, αξιολόγηση της δραστηριότητας της νόσου και του άλγους από τον ιατρό και τον ασθενή, τιμές δείκτη ανικανότητας (HAQ) και επίπεδα CRP (mg/dl)) βελτιώθηκαν στις 24 ή 26 εβδομάδες έναντι του εικονικού φαρμάκου. Στη Μελέτη III, οι βελτιώσεις αυτές διατηρήθηκαν καθόλη τη διάρκεια των 52 εβδομάδων. Επιπλέον, τα ποσοστά απόκρισης ACR διατηρήθηκαν στην πλειοψηφία των ασθενών που έλαβαν μέρος στην ανοιχτή μελέτη επέκτασης μέχρι την 104^η εβδομάδα. 114 από 207 ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία με Trudexa 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα για 60 μήνες. Μεταξύ αυτών, 86, 72 και 41 ασθενείς είχαν ACR 20/50/70 απάντηση, αντίστοιχα κατά το μήνα 60.

Στη Μελέτη IV, η ACR 20 απάντηση των ασθενών που έλαβαν Trudexa μαζί με τη συνήθη θεραπεία, ήταν στατιστικά σημαντικά καλύτερη συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο μαζί με τη συνήθη θεραπεία (p < 0,001).

Στις Μελέτες I-IV, οι ασθενείς που έλαβαν Trudexa πέτυχαν στατιστικά σημαντικές ACR 20 και 50 απαντήσεις συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο για μια περίοδο μιας έως δύο εβδομάδων μετά την έναρξη της θεραπείας.

Στη Μελέτη V σε ασθενείς με πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα στους οποίους δεν είχε χορηγηθεί ποτέ μεθοτρεξάτη, η θεραπεία συνδυασμού με Trudexa και μεθοτρεξάτη οδήγησε σε γρηγορότερες και σημαντικά μεγαλύτερες ACR αποκρίσεις από τη μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη στην εβδομάδα 52 και οι αποκρίσεις διατηρήθηκαν στην εβδομάδα 104 (βλέπε Πίνακα 4).

Πίνακας 4: ACR Απαντήσεις στη Μελέτη V (% Ασθενών)

Απάντηση	MTX n=257	Trudexa n=274	Trudexa /MTX n=268	p-value ^a	p-value ^b	p-value ^γ
ACR 20						
Εβδομάδα 52	62.6%	54.4%	72.8%	0.013	< 0.001	0.043
Εβδομάδα 104	56.0%	49.3%	69.4%	0.002	< 0.001	0.140
ACR 50						

Εβδομάδα 52	45.9%	41.2%	61.6%	< 0.001	< 0.001	0.317
Εβδομάδα 104	42.8%	36.9%	59.0%	< 0.001	< 0.001	0.162
ACR 70						
Εβδομάδα 52	27.2%	25.9%	45.5%	< 0.001	< 0.001	0.656
Εβδομάδα 104	28.4%	28.1%	46.6%	< 0.001	< 0.001	0.864

το p-value προκύπτει από τη σύγκριση ανά ζεύγος της μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη και της θεραπείας συνδυασμού με Trudexa/μεθοτρεξάτη χρησιμοποιώντας το Mann-Whitney U test
β. το p-value προκύπτει από τη σύγκριση ανά ζεύγος της μονοθεραπείας με Trudexa και της θεραπείας συνδυασμού με Trudexa/μεθοτρεξάτη χρησιμοποιώντας το Mann-Whitney U test
γ. το p-value προκύπτει από τη σύγκριση ανά ζεύγος της μονοθεραπείας με Trudexa και της μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη χρησιμοποιώντας το Mann-Whitney U test.

Στην εβδομάδα 52, το 42,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού Trudexa/μεθοτρεξάτης πέτυχαν κλινική ύφεση (DAS28 < 2,6) συγκριτικά με το 20,6% των ασθενών που έλαβαν μεθοτρεξάτη σε μονοθεραπεία και το 23,4% των ασθενών που έλαβαν Trudexa σε μονοθεραπεία. Η θεραπεία συνδυασμού Trudexa/μεθοτρεξάτης ήταν τόσο κλινικά όσο και στατιστικά ανώτερη από τη μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη ($p < 0,001$) και τη μονοθεραπεία με Trudexa ($p < 0,001$) για την επίτευξη χαμηλής ενεργότητας νόσου σε ασθενείς με προσφάτως διαγνωσθείσα μέτρια έως σοβαρή ρευματοειδή αρθρίτιδα. Η απόκριση για τις δύο μονοθεραπείες ήταν παρόμοια ($p=0,447$).

Ακτινολογική απόκριση

Στη μελέτη III, όπου οι ασθενείς που ελάμβαναν Trudexa είχαν ρευματοειδή αρθρίτιδα μέσης διάρκειας περίπου 11 ετών, η αρθρική δομική βλάβη αξιολογήθηκε ακτινολογικά και ορίστηκε ως η μεταβολή του τροποποιημένου Total Sharp Score (TSS) και των επιμέρους δεικτών του, της βαθμολογίας των διαβρώσεων και της βαθμολογίας της στένωσης του μεσαρθρίου διαστήματος (JSN). Οι ασθενείς που ελάμβαναν Trudexa/MTX έδειξαν σημαντικά μικρότερη ακτινολογική επιδείνωση από τους ασθενείς που ελάμβαναν MTX ως μονοθεραπεία στους 6 και 12 μήνες (βλέπε Πίνακα 5). Τα αποτελέσματα της ανοιχτής μελέτης επέκτασης έδειξαν ότι η αναστολή της εξέλιξης της δομικής βλάβης διατηρήθηκε για 60 μήνες σε μία υποομάδα ασθενών. 113 από 207 ασθενείς οι οποίοι αρχικά έλαβαν Trudexa κάθε δεύτερη εβδομάδα αξιολογήθηκαν ακτινολογικά στα 5 έτη. Από αυτούς, 66 ασθενείς δεν έδειξαν καμία εξέλιξη της δομικής βλάβης όπως ορίζεται από τη μεταβολή του τροποποιημένου Total Sharp Score (TSS) της τάξεως του μηδέν ή λιγότερο.

Πίνακας 5: Μέσες Ακτινολογικές Αλλαγές Μετά τους 12 Μήνες στη Μελέτη III

	Placebo/ MTX ^a	TRUDEXA/MTX 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα	Placebo/MTX- TRUDEXA/MTX (95% διάστημα εμπιστοσύνης ^b)	P-value
Total Sharp score	2.7	0.1	2.6 (1.4, 3.8)	< 0.001 ^γ
Βαθμολογία διαβρώσεων	1.6	0.0	1.6 (0.9, 2.2)	< 0.001
Βαθμολογία JSN ^δ	1.0	0.1	0.9 (0.3, 1.4)	0.002

^aμεθοτρεξάτη

^b95% διάστημα εμπιστοσύνης για τις διαφορές στις βαθμολογίες μεταξύ μεθοτρεξάτης και Trudexa

^γΒασίζεται σε ανάλυση κατά σειρά μεγέθους

^δΣτένωση του μεσαρθρίου διαστήματος

Στη Μελέτη V, η αρθρική δομική βλάβη αξιολογήθηκε ακτινολογικά και ορίστηκε ως η μεταβολή του τροποποιημένου total Sharp score (βλέπε Πίνακα 6).

Πίνακας 6: Μέσες Ακτινολογικές Αλλαγές στην Εβδομάδα 52 στη Μελέτη V

	MTX n=257 (95% διάστημα εμπιστοσύνης)	Trudexa n=274 (95% διάστημα εμπιστοσύνης)	Trudexa /MTX n=268 (95% διάστημα εμπιστοσύνης)	p-value ^α	p-value ^β	p-value ^γ
Total Sharp score	5.7 (4.2-7.3)	3.0 (1.7-4.3)	1.3 (0.5-2.1)	< 0.001	0.0020	< 0.001
Βαθμολογία διαβρώσεων	3.7 (2.7-4.7)	1.7 (1.0-2.4)	0.8 (0.4-1.2)	< 0.001	0.0082	< 0.001
Βαθμολογία JSN	2.0 (1.2-2.8)	1.3 (0.5-2.1)	0.5 (0-1.0)	< 0.001	0.0037	0.151

το p-value προκύπτει από τη σύγκριση ανά ζεύγος της μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη και της θεραπείας συνδυασμού με Trudexa/μεθοτρεξάτη χρησιμοποιώντας το Mann-Whitney U test
το p-value προκύπτει από τη σύγκριση ανά ζεύγος της μονοθεραπείας με Trudexa και της θεραπείας συνδυασμού με Trudexa/μεθοτρεξάτη χρησιμοποιώντας το Mann-Whitney U test
το p-value προκύπτει από τη σύγκριση ανά ζεύγος της μονοθεραπείας με Trudexa και της μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη χρησιμοποιώντας το Mann-Whitney U test.

Μετά από 52 και 104 εβδομάδες θεραπείας, το ποσοστό ασθενών χωρίς ακτινολογική εξέλιξη (διαφορά από την αρχή της θεραπείας του τροποποιημένου total Sharp score $\leq 0,5$) ήταν σημαντικά υψηλότερη στη θεραπεία συνδυασμού Trudexa/μεθοτρεξάτης (63,8% και 61,2% αντιστοίχως) συγκριτικά με τη μεθοτρεξάτη ως μονοθεραπεία (37,4% και 33,5% αντιστοίχως, $p < 0,001$) και με το Trudexa ως μονοθεραπεία (50,7%, $p < 0,002$ και 44,5%, $p < 0,001$ αντιστοίχως).

Ποιότητα ζωής και λειτουργική ικανότητα

Η ποιότητα ζωής σχετικά με την κατάσταση της υγείας και τη λειτουργική ικανότητα του ασθενή αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας το βαθμό ανικανότητας του Ερωτηματολογίου Αξιολόγησης της Υγείας (HAQ) στις τέσσερις πιλοτικές επαρκώς και καλώς ελεγχόμενες μελέτες, και ήταν μία προκαθορισμένη πρωτεύουσα παράμετρος αξιολόγησης στην εβδομάδα 52 της Μελέτης III. Όλες οι δόσεις/σχήματα του Trudexa στις τέσσερις μελέτες έδειξαν στατιστικά σημαντική μεγαλύτερη βελτίωση στο δείκτη ανικανότητας του HAQ από την αρχή της θεραπείας μέχρι το Μήνα 6 συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο και το ίδιο αποτέλεσμα παρατηρήθηκε στη Μελέτη III κατά την εβδομάδα 52. Τα αποτελέσματα από το Short Form Health Survey (SF 36) για όλες τις δόσεις/σχήματα του Trudexa στις τέσσερις μελέτες υποστηρίζουν τα ευρήματα αυτά, με στατιστικά σημαντικές περιληπτικές βαθμολογίες σωματικών παραμέτρων (PCS), όπως και με στατιστικά σημαντικές βαθμολογίες των παραμέτρων του πόνου και της ζωτικότητας για τη δόση των 40 mg ανά δεύτερη εβδομάδα. Μια στατιστικά σημαντική ελάττωση της κόπωσης, όπως μετράται από τη λειτουργική εκτίμηση της βαθμολογίας της θεραπείας χρόνιας νόσου (FACIT) παρατηρήθηκε και στις τρεις μελέτες όπου αξιολογήθηκε η παράμετρος αυτή (Μελέτες I, III, IV).

Στη Μελέτη III, η βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας διατηρήθηκε έως και την εβδομάδα 260 (60 μήνες) ανοικτής θεραπείας. Η βελτίωση της ποιότητας ζωής μετρήθηκε την εβδομάδα 156 (36 μήνες) και η βελτίωση διατηρήθηκε στη διάρκεια αυτής της περιόδου.

Στη Μελέτη V, αποδείχθηκε μεγαλύτερη βελτίωση στο δείκτη ανικανότητας του HAQ και τα αποτελέσματα της σωματικής παραμέτρου του SF 36 έδειξαν μεγαλύτερη βελτίωση ($p < 0,001$) για τη θεραπεία συνδυασμού Trudexa/μεθοτρεξάτης σε σχέση με τη μεθοτρεξάτη σε μονοθεραπεία στην εβδομάδα 52, η οποία διατηρήθηκε μέχρι την εβδομάδα 104.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Η χορήγηση Trudexa 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, μελετήθηκε σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργή ψωριασική αρθρίτιδα σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, τις Μελέτες VI και VII. Στη Μελέτη VI με διάρκεια 24 εβδομάδων, συμμετείχαν 313 ενήλικες ασθενείς οι οποίοι είχαν ανεπαρκή απόκριση σε θεραπεία με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και από αυτούς περίπου το 50% ελάμβαναν μεθοτρεξάτη. Στη Μελέτη VII με διάρκεια 12 εβδομάδων συμμετείχαν 100 ασθενείς οι οποίοι είχαν ανεπαρκή απόκριση σε θεραπεία DMARD.

Δεν υπάρχει επαρκής εμπειρία για την αποτελεσματικότητα του Trudexa σε ασθενείς με ψωριασική αρθροπάθεια με συνυπάρχουσα αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, εξαιτίας του μικρού αριθμού ασθενών οι οποίοι μελετήθηκαν (βλέπε Πίνακα 7).

Πίνακας 7: ACR Απαντήσεις σε Ελεγχόμενες με Εικονικό Φάρμακο Μελέτες Ψωριασικής Αρθρίτιδας (% Ασθενών)

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

*** p < 0,001 για όλες τις συγκρίσεις μεταξύ Trudexa και εικονικού φαρμάκου

* p < 0,05 για όλες τις συγκρίσεις μεταξύ Trudexa και εικονικού φαρμάκου
N/A δεν εφαρμόζεται

Οι απαντήσεις ACR στη Μελέτη VI ήταν παρόμοιες είτε με είτε χωρίς παράλληλη θεραπεία με μεθοτρεξάτη.

Οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε Trudexa έδειξαν βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας όπως αξιολογήθηκε από το δείκτη ανικανότητας HAQ και από τα αποτελέσματα του Short Form Health Survey (SF 36) από την αρχή της θεραπείας έως την εβδομάδα 24.

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Το Trudexa 40 mg χορηγούμενο κάθε δεύτερη εβδομάδα μελετήθηκε σε 393 ασθενείς σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές μελέτες 24 εβδομάδων, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με ενεργό αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (μέση αρχική βαθμολογία ενεργότητας της νόσου [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] 6,3 σε όλες τις ομάδες) που είχαν μη ικανοποιητική απόκριση στη συμβατική θεραπεία. Σε εβδομήντα εννέα (20,1%) ασθενείς χορηγήθηκαν ταυτόχρονα άλλα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα και σε 37 (9,4%) ασθενείς γλυκοκορτικοειδή. Η περίοδος τυφλοποίησης ακολουθήθηκε από μία ανοιχτή μελέτη κατά τη διάρκεια της οποίας ασθενείς έλαβαν Trudexa 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα υποδορίως για επιπλέον 28 εβδομάδες. Οι ασθενείς (n=215, 54,7%) οι οποίοι δεν πέτυχαν ASAS 20 στις εβδομάδες 12 ή 16 ή 20 έλαβαν adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα υποδορίως, πρώιμα σαν ανοιχτής χορήγησης θεραπεία διάσωσης και εναλλακτικά αντιμετωπίστηκαν σαν μη αποκρινόμενοι στη θεραπεία στη διπλή τυφλή στατιστική ανάλυση.

Σε μία μεγαλύτερη μελέτη (VIII) με 315 ασθενείς, τα αποτελέσματα έδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση των σημείων και συμπτωμάτων της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε Trudexa σε σύγκριση με τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό

φάρμακο. Σημαντική απόκριση αρχικά παρατηρήθηκε στην εβδομάδα 2 και διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια των 24 εβδομάδων (Πίνακας 8).

Πίνακας 8–Αποκρίσεις της αποτελεσματικότητας στη Μελέτη της Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο –Μελέτη VIII μείωση των σημείων και συμπτωμάτων

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

***, ** Στατιστικά σημαντικό σε $p < 0.001$, < 0.01 για όλες τις συγκρίσεις μεταξύ Trudexa και εικονικού φαρμάκου στις Εβδομάδες 2, 12 και 24

^a Assessments in Ankylosing Spondylitis

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε Trudexa είχαν σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση στην εβδομάδα 12, η οποία διατηρήθηκε έως την εβδομάδα 24 και στο SF36 και στο Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL).

Παρόμοιες τάσεις (όχι όλες στατιστικά σημαντικές) εμφανίστηκαν στη μικρότερη τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (IX) με 82 ενήλικες ασθενείς με ενεργό αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα.

Νόσος του Crohn

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Trudexa αξιολογήθηκαν σε πάνω από 1400 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργή νόσο του Crohn (Crohn's Disease Activity (CDAI) ≥ 220 και ≤ 450) σε τυχαιοποιημένες διπλές τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες. 478 από τους ασθενείς που συμμετείχαν στις μελέτες (32%) καθορίστηκε ότι πάσχουν από σοβαρή νόσο (βαθμός CDAI > 300 και ελάμβαναν παράλληλα κορτικοστεροειδή και/ή ανοσοκατασταλτικά) και αντιστοιχούν στον πληθυσμό ο οποίος αναφέρεται στην ένδειξη (βλέπε παράγραφο 4.1). Ταυτόχρονη σταθερή χορήγηση δόσεων αμινοσαλικυλικών, κορτικοστεροειδών και/ή ανοσοτροποποιητικών παραγόντων επιτράπησαν και το 79% των ασθενών συνέχισαν να λαμβάνουν τουλάχιστον μία από τις παραπάνω αγωγές.

Η έναρξη της κλινικής ύφεσης (οριζόμενη με CDAI < 150) αξιολογήθηκε σε δύο μελέτες τις CLASSIC I και τη GAIN. Στην CLASSIC I, 299 ασθενείς στους οποίους δεν είχε χορηγηθεί ξανά TNF-ανταγωνιστής τυχαιοποιήθηκαν σε μία από τέσσερις θεραπευτικές ομάδες: εικονικό φάρμακο τις εβδομάδες 0 και 2, 160 mg Trudexa την εβδομάδα 0 και 80 mg την εβδομάδα 2, 80 mg την

εβδομάδα 0 και 40 mg την εβδομάδα 2 και 40 mg την εβδομάδα 0 και 20 mg την εβδομάδα 2. Στην GAIN, 325 ασθενείς οι οποίοι δεν ανταποκρίνονταν ή εμφάνισαν μη ανοχή στο infliximab τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λαμβάνουν είτε 160 mg Trudexa την εβδομάδα 0 και 80 mg την εβδομάδα 2 είτε εικονικό φάρμακο τις εβδομάδες 0 και 2. Οι ασθενείς που δεν είχαν κλινική ανταπόκριση αποκλείστηκαν από τη μελέτη και επομένως αυτοί οι ασθενείς δεν αξιολογήθηκαν περαιτέρω.

Η διατήρηση της κλινικής ύφεσης αξιολογήθηκε στη CHARM. Στη CHARM, 854 ασθενείς έλαβαν σε ανοιχτή μελέτη 80 mg την εβδομάδα 0 και 40 mg την εβδομάδα 2. Την εβδομάδα 4 οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, είτε σε 40 mg κάθε εβδομάδα, είτε σε εικονικό φάρμακο με συνολική διάρκεια μελέτης 56 εβδομάδων. Οι ασθενείς με κλινική ανταπόκριση (μείωση CDAI \geq 70) την εβδομάδα 4 κατηγοριοποιήθηκαν και αναλύθηκαν ξεχωριστά από αυτούς οι οποίοι δεν είχαν κλινική ανταπόκριση την εβδομάδα 4. Η σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών επετράπηκε μετά την εβδομάδα 8.

Η έναρξη της ύφεσης στις μελέτες CLASSIC I και GAIN καθώς και τα ποσοστά ανταπόκρισης παρουσιάζονται στον Πίνακα 9.

**Πίνακας 9: Έναρξη Κλινικής Ύφεσης και Ανταπόκρισης
(Ποσοστό Ασθενών)**

	CLASSIC I: Ασθενείς στους οποίους δεν έχει χορηγηθεί Infliximab			GAIN: Ασθενείς στους οποίους έχει χορηγηθεί Infliximab	
	Εικονικό Φάρμακο N=74	Trudexa 80/40 mg N=75	Trudexa 160/80 mg N=76	Εικονικό Φάρμακο N=166	Trudexa 160/80 mg N=159
Εβδομάδα 4					
Κλινική ύφεση	12%	24%	36%*	7%	21%*
Κλινική ανταπόκριση (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Όλες οι p-τιμές είναι συγκρίσεις κατά ζεύγη των ποσοστών για το Trudexa έναντι placebo

* p < 0.001

** p < 0.01

Παρόμοια ποσοστά κλινικής ύφεσης παρατηρήθηκαν για 160/80 mg και 80/40 mg επαγωγικά σχήματα την εβδομάδα 8 και παρατηρήθηκαν πιο συχνά ανεπιθύμητες ενέργειες στην ομάδα που έλαβε 160/80 mg.

Στην CHARM, την εβδομάδα 4 το 58% (499/854) των ασθενών είχαν κλινική ανταπόκριση και αξιολογήθηκαν στην πρωτεύουσα ανάλυση. Από τους ασθενείς που εμφάνισαν κλινική ανταπόκριση των εβδομάδα 4, το 48% είχαν λάβει στο παρελθόν αντί-TNF θεραπεία. Η διατήρηση της ύφεσης και τα ποσοστά ανταπόκρισης παρουσιάζονται στον Πίνακα 10. Τα ποσοστά της κλινικής ύφεσης παρέμειναν σχετικά σταθερά ανεξαρτήτως προηγούμενης έκθεσης σε TNF ανταγωνιστές.

**Πίνακας 10: Διατήρηση Κλινικής Ύφεσης και Ανταπόκρισης
(Ποσοστό Ασθενών)**

	Placebo	40 mg Trudexa κάθε δεύτερη εβδομάδα	40 mg Trudexa κάθε εβδομάδα
Εβδομάδα 26	N=170	N=172	N=157
Κλινική ύφεση	17%	40%*	47%*
Κλινική ανταπόκριση (CR-100)	27%	52%*	52%*
Ασθενείς σε ελεύθερη στεροειδών ύφεση για ≥ 90 ημέρες ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Εβδομάδα 56	N=170	N=172	N=157
Κλινική ύφεση	12%	36%*	41%*
Κλινική ανταπόκριση (CR-100)	17%	41%*	48%*
Ασθενείς σε ελεύθερη στεροειδών ύφεση για ≥ 90 ημέρες ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* $p < 0.001$ για συγκρίσεις κατά ζεύγη των ποσοστών για το Trudexa έναντι placebo

** $p < 0.02$ για συγκρίσεις κατά ζεύγη των ποσοστών για το Trudexa έναντι placebo

^a Από αυτούς οι οποίοι λαμβάνουν κορτικοστεροειδή στην έναρξη της μελέτης

Μεταξύ των ασθενών οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν στην εβδομάδα 4, το 43% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν δόση συντήρησης Trudexa ανταποκρίθηκαν μέχρι την εβδομάδα 12 συγκριτικά με το 30% που έλαβαν δόση συντήρησης εικονικού φαρμάκου. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι μερικοί ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν ανταποκριθεί μέχρι την εβδομάδα 4, ωφελούνται από τη συνεχή διατήρηση της θεραπείας μέχρι την εβδομάδα 12. Η θεραπεία που συνεχίστηκε μετά τις 12 εβδομάδες δεν οδήγησε σε σημαντικά περισσότερες ανταποκρίσεις (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ποιότητα ζωής

Στις μελέτες CLASSIC I και GAIN, επιτεύχθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στον συνολικό δείκτη του ειδικού ερωτηματολογίου για τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (IBDQ) την εβδομάδα 4 σε ασθενείς τυχαίοποιημένους σε Trudexa 80/40 mg και 160/80 mg συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο και παρατηρήθηκε στις εβδομάδες 26 και 56 στη CHARM καθώς και μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων που έλαβαν adalimumab συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Ανοσογονικότητα

Ο σχηματισμός αντισωμάτων anti-adalimumab συνδέεται με αυξημένη κάθαρση και μειωμένη αποτελεσματικότητα του adalimumab. Δεν υπάρχει εμφανής συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας των αντισωμάτων anti-adalimumab και ανεπιθυμητών ενεργειών.

Οι ασθενείς στις Μελέτες I, II και III ελέγχθηκαν σε πολλαπλές χρονικές στιγμές για αντισώματα έναντι του adalimumab κατά τη διάρκεια της περιόδου 6 έως 12 μηνών. Στις βασικές μελέτες, τα anti-adalimumab αντισώματα αναγνωρίστηκαν σε 58/1053 (5,5%) των ασθενών που έλαβαν το adalimumab συγκριτικά με 2/370 (0,5%) των ασθενών που έλαβαν το εικονικό φάρμακο. Στους ασθενείς που δεν ελάμβαναν ταυτόχρονη θεραπεία με μεθοτρεξάτη, το ποσοστό ήταν 12,4% συγκριτικά με 0,6% όταν το adalimumab χορηγήθηκε επιπροσθέτως της μεθοτρεξάτης.

Σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα ανιχνεύθηκαν αντισώματα adalimumab σε 38/376 ασθενείς (10%) στους οποίους χορηγήθηκε adalimumab. Σε ασθενείς στους οποίους δε δόθηκε ταυτόχρονα θεραπεία με μεθοτρεξάτη, η συχνότητα ήταν 13,5% (24/178 ασθενείς), συγκρινόμενη με το 7% (14 από 198 ασθενείς) όταν το adalimumab χορηγήθηκε σαν επιπρόσθετο της μεθοτρεξάτης.

Σε ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα ανιχνεύτηκαν αντισώματα σε 17/204 ασθενείς (8,3%) στους οποίους χορηγήθηκε adalimumab. Σε ασθενείς στους οποίους δε χορηγήθηκε μεθοτρεξάτη, η συχνότητα ήταν 16/185 (8,6%), συγκρινόμενη με το 1/19 (5,3%) όταν το adalimumab χορηγήθηκε σαν επιπρόσθετο της μεθοτρεξάτης.

Σε ασθενείς με νόσο του Crohn, τα αντισώματα adalimumab ανιχνεύτηκαν σε 7/269 ασθενείς (2,6%) στους οποίους χορηγήθηκε adalimumab.

Επειδή οι αναλύσεις ανοσογονικότητας είναι εξειδικευμένες ανά προϊόν, η σύγκριση του ποσοστού αντισωμάτων έναντι εκείνων σε άλλα προϊόντα δεν είναι κατάλληλη.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από υποδόρια χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης των 40 mg, η απορρόφηση και η κατανομή του adalimumab ήταν αργή και με επίτευξη των μεγίστων συγκεντρώσεων στον ορό στις 5 ημέρες μετά από τη χορήγηση. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του adalimumab που υπολογίστηκε σε τρεις μελέτες μετά από μια υποδόρια εφάπαξ δόση των 40 mg ήταν 64%. Μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση δόσεων που κυμαίνονται από 0,25 έως 10 mg/kg, οι συγκεντρώσεις ήταν ανάλογες της δόσης. Μετά από δόσεις 0,5 mg/kg (~40 mg), οι καθάρσεις κυμάνθησαν από 11 έως 15 ml/ώρα, ο όγκος κατανομής (Vss) κυμαινόταν από 5 έως 6 λίτρα και η μέση τελική φάση ημιζωής ήταν περίπου δυο εβδομάδες. Οι συγκεντρώσεις του adalimumab στο αρθρικό υγρό ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα κυμαινόταν από 31-96% εκείνων του ορού.

Μετά από υποδόρια χορήγηση 40 mg Trudexa ανά δεύτερη εβδομάδα σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα οι μέσες κατώτερες συγκεντρώσεις σε σταθερή κατάσταση ήταν περίπου 5 µg/ml (άνευ συγχωρηγούμενης μεθοτρεξάτης) και 8 έως 9 µg/ml (με παράλληλη χορήγηση μεθοτρεξάτης), αντίστοιχα. Τα ελάσσονα επίπεδα του adalimumab στον ορό σε σταθερή κατάσταση αυξήθηκαν περίπου αναλογικά με τη δόση μετά από υποδόρια δόση των 20, 40 και 80 mg ανά δεύτερη εβδομάδα και ανά εβδομάδα.

Σε ασθενείς με νόσο του Crohn, η δόση εφόδου 80 mg Trudexa την εβδομάδα 0 και ακολούθως 40 mg Trudexa την εβδομάδα 2 επιτυγχάνει συγκεντρώσεις adalimumab στον ορό περίπου 5,5 µg/ml κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου. Μία δόση εφόδου 160 mg Trudexa την εβδομάδα 0 και ακολούθως 80 mg Trudexa την εβδομάδα 2 επιτυγχάνει συγκεντρώσεις adalimumab στον ορό περίπου 12 µg/ml κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου. Μέσες ελάχιστες συγκεντρώσεις στη σταθεροποιημένη κατάσταση της τάξης των 7 µg/ml παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με νόσο του Crohn οι οποίοι έλαβαν δόση συντήρησης 40 mg Trudexa κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Οι φαρμακοκινητικές αναλύσεις του πληθυσμού βάσει δεδομένων από 1300 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και άνω έδειξαν μια τάση για αυξημένη φαινομενική κάθαρση του adalimumab όσο αυξάνεται το σωματικό βάρος. Μετά από προσαρμογή στη διαφοροποίηση του σωματικού βάρους, του γένους και της ηλικίας φαίνεται οι παράγοντες αυτοί να έχουν μικρή επίδραση στην κάθαρση του adalimumab. Παρατηρήθηκε ότι τα επίπεδα του ελεύθερου adalimumab στον ορό (μη δεσμευμένα στα anti-adalimumab αντισώματα, AAA) ήταν χαμηλότερα στους ασθενείς με μετρήσιμα AAA. Το Trudexa δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά ή σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις μελέτες τοξικότητας εφάπαξ δόσης, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας.

Μια μελέτη εμβρυοτοξικότητας/περιγεννητικής ανάπτυξης έγινε σε κυνομόλους πιθήκους σε 0,30 και 100 mg/kg (9-17 πιθήκους/ομάδα) και δεν απεκάλυψε καμία ένδειξη κινδύνου στα έμβρυα λόγω του adalimumab. Μελέτες καρκινογένεσης και η πρότυπη εκτίμηση της γονιμότητας και μεταγεννητικής τοξικότητας δεν έγιναν με το adalimumab λόγω της απουσίας των κατάλληλων μοντέλων για ένα αντίσωμα με περιορισμένη διασταυρούμενη αντιδραστικότητα στο TNF τρωκτικών και την ανάπτυξη εξουδετερωτικών αντισωμάτων σε τρωκτικά.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαννιτόλη
Μονοϋδρικό κιτρικό οξύ
Κιτρικό νάτριο
Διυδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο
Φωσφορικό διυδρικό δινάτριο
Χλωριούχο νάτριο
Πολυσορβικό 80
Υδροξείδιο του νατρίου
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

18 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί. Μην καταψύχετε.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Ενέσιμο διάλυμα Trudexa 40 mg σε φιαλίδιο μίας χρήσης (γυαλί τύπου I), κλεισμένο με ελαστικό πώμα, ασφάλεια από αλουμίνιο και ασφάλεια flip-off.

Συσκευασία:

1 φιαλίδιο (0,8 ml στείρο διάλυμα), 1 άδεια αποστειρωμένη σύριγγα σε θήκη και 2 επιθέματα αλκοόλης, όλα σε μία κυψέλη.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
United Kingdom

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/03/257/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

1 Σεπτεμβρίου 2003

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Trudexa 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε 0,8 ml μίας δόσης προγεμισμένης σύριγγας περιέχει 40 mg adalimumab.
Το adalimumab είναι ένα ανθρώπινο ανασυνδυασμένο μονοκλωνικό αντίσωμα εκφρασμένο σε κύτταρα Ωθηκών Κινέζικων Hamster.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Το Trudexa σε συνδυασμό με τη μεθοτρεξάτη, ενδείκνυται για:

- τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ενεργού ρευματοειδούς αρθρίτιδας των ενηλίκων ασθενών όταν η ανταπόκριση σε τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα συμπεριλαμβανομένης και της μεθοτρεξάτης έχει αποδειχθεί ανεπαρκής.
- τη θεραπεία της σοβαρής, ενεργού και εξελισσόμενης ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς στους οποίους δεν είχε προηγουμένως χορηγηθεί μεθοτρεξάτη.

Το Trudexa μπορεί να χορηγείται ως μονοθεραπεία στην περίπτωση δυσανεξίας σε μεθοτρεξάτη ή όταν η συνέχιση της θεραπείας με μεθοτρεξάτη κρίνεται ακατάλληλη.

Το Trudexa έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει την εξέλιξη της αρθρικής δομικής βλάβης, όπως αξιολογείται ακτινολογικά και ότι βελτιώνει τη λειτουργική ικανότητα όταν χορηγείται σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Το Trudexa ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργού και εξελισσόμενης ψωριασικής αρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς όταν η ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα έχει αποδειχθεί ανεπαρκής.

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Το Trudexa ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με σοβαρή ενεργό αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, όταν η ανταπόκριση στη συμβατική θεραπεία έχει αποδειχθεί ανεπαρκής.

Νόσος του Crohn

Το Trudexa ενδείκνυται για τη θεραπεία, της σοβαρής ενεργού νόσου του Crohn, σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν ανταποκριθεί σε πλήρη, επαρκή θεραπευτική αγωγή με ένα κορτικοστεροειδές και/ή με ένα ανοσοκατασταλτικό, ή οι οποίοι εμφάνισαν μη ανοχή ή αντένδειξη για τέτοιες θεραπείες.

Για θεραπεία έναρξης, το Trudexa θα πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή. Το Trudexa μπορεί να δοθεί ως μονοθεραπεία στην περίπτωση μη ανοχής σε κορτικοστεροειδή ή όταν η συνεχιζόμενη θεραπεία με κορτικοστεροειδή δεν ενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.2).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το Trudexa θα πρέπει να αρχίσει και να παρακολουθείται από ειδικευμένους ιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, ψωριασικής αρθρίτιδας, αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας ή νόσου του Crohn. Στους ασθενείς που λαμβάνουν Trudexa θα πρέπει να δίνεται η ειδική ενημερωτική κάρτα.

Μετά από κατάλληλη εκπαίδευση στην τεχνική έγχυσης, οι ασθενείς μπορούν να κάνουν μόνοι τους την ένεση Trudexa εάν ο ιατρός τους το κρίνει εφικτό και κάτω από ιατρική παρακολούθηση, εάν κρίνεται αναγκαίο.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Trudexa, άλλες συγχρηγούμενες θεραπείες (π.χ. κορτικοστεροειδή και/ή ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες) θα πρέπει να βελτιστοποιούνται.

Ενήλικες

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η συνιστώμενη δοσολογία του Trudexa στους ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι 40 mg adalimumab ως μία δόση χορηγούμενη υποδόρια κάθε δεύτερη εβδομάδα. Η μεθοτρεξάτη θα πρέπει να συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Trudexa.

Τα γλυκοκορτικοειδή, τα σαλικυλικά, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, ή τα αναλγητικά μπορούν να συνεχισθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Trudexa. Για το συνδυασμό με τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα εκτός της μεθοτρεξάτης βλέπε κεφάλαια 4.4 και 5.1.

Στη μονοθεραπεία, μερικοί ασθενείς που παρουσιάζουν μειωμένη ανταπόκριση μπορεί να ωφεληθούν από μια αυξημένη δόση της τάξεως των 40 mg adalimumab κάθε εβδομάδα.

Ψωριασική αρθρίτιδα και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Η συνιστώμενη δόση Trudexa για ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα είναι 40 mg adalimumab ως μία δόση, χορηγούμενη υποδόρια κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Για όλες τις παραπάνω ενδείξεις, τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η κλινική ανταπόκριση επιτυγχάνεται συνήθως μέσα σε 12 εβδομάδες θεραπείας. Η συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να επαναξιολογείται με προσοχή σε κάποιο ασθενή ο οποίος δεν ανταποκρίθηκε σε αυτή την περίοδο.

Νόσος του Crohn

Το συνιστώμενο επαγωγικό δοσολογικό σχήμα για το Trudexa σε ενήλικες ασθενείς με νόσο του Crohn είναι 80 mg την εβδομάδα 0, ακολουθούμενο από 40 mg την εβδομάδα 2. Στην περίπτωση που υπάρχει η αναγκαιότητα για μια πιο γρήγορη ανταπόκριση στη θεραπεία, μπορεί να χορηγηθεί δόση 160 mg την εβδομάδα 0 (η δόση μπορεί να χορηγηθεί ως τέσσερις ενέσεις σε μία μέρα ή ως δύο ενέσεις ημερησίως για δύο συνεχείς ημέρες), 80 mg την εβδομάδα 2, γνωρίζοντας ότι ο κίνδυνος εκδήλωσης ανεπιθύμητων ενεργειών είναι μεγαλύτερος κατά τη διάρκεια της επαγωγής.

Μετά την αρχική θεραπεία, η συνιστώμενη δόση είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα με υποδόρια χορήγηση. Εναλλακτικά, εάν ένας ασθενής έχει διακόψει το Trudexa και τα σημεία και συμπτώματα της νόσου επανεμφανιστούν, το Trudexa μπορεί να επαναχορηγηθεί. Υπάρχει μικρή εμπειρία για την επαναχορήγηση μετά από 8 εβδομάδες από την προηγούμενη δόση.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης, τα κορτικοστεροειδή μπορούν να διακοπούν σταδιακά με βάση τις οδηγίες της κλινικής πρακτικής.

Μερικοί ασθενείς που εμφανίζουν μειωμένη κλινική ανταπόκριση είναι πιθανό να ωφεληθούν από την αύξηση της δόσης στα 40 mg κάθε εβδομάδα.

Μερικοί ασθενείς που δεν έχουν ανταποκριθεί μέχρι την εβδομάδα 4 είναι πιθανό να επωφεληθούν από τη συνεχιζόμενη θεραπεία συντήρησης μέχρι την εβδομάδα 12. Η συνέχιση της θεραπείας σε έναν ασθενή που δεν έχει ανταποκριθεί σε αυτό το διάστημα θα πρέπει να επανεκτιμηθεί προσεκτικά.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δε χρειάζεται προσαρμογή της δόσης.

Παιδιά και έφηβοι

Δεν υπάρχει εμπειρία στα παιδιά.

Μειωμένη νεφρική και/ή ηπατική λειτουργία

Το Trudexa δεν έχει μελετηθεί σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Δεν μπορούν να γίνουν υποδείξεις για τη δοσολογία.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Ενεργός φυματίωση ή άλλες σοβαρές λοιμώξεις όπως σήψη και ευκαιριακές λοιμώξεις (βλέπε παράγραφο 4.4).

Μέτρια έως σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA class III/IV) (βλέπε παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Λοιμώξεις

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης, πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία με Trudexa. Επειδή η απέκκριση του adalimumab μπορεί να διαρκέσει μέχρι και 5 μήνες, η παρακολούθηση θα πρέπει να συνεχιστεί στη διάρκεια αυτής της περιόδου.

Η θεραπεία με το Trudexa δε θα πρέπει να ξεκινήσει σε ασθενείς με ενεργές λοιμώξεις συμπεριλαμβανομένων των χρόνιων ή τοπικών λοιμώξεων, μέχρις ότου οι λοιμώξεις τεθούν υπό έλεγχο.

Οι ασθενείς που αναπτύσσουν μια νέα λοίμωξη ενώ υποβάλλονται σε θεραπεία με Trudexa θα πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά. Η χορήγηση του Trudexa θα πρέπει να διακοπεί εάν ο ασθενής εμφανίσει μια νέα σοβαρή λοίμωξη, μέχρις ότου η λοίμωξη τεθεί υπό έλεγχο. Οι ιατροί θα πρέπει να είναι προσεκτικοί όταν πρόκειται να χορηγήσουν το Trudexa σε ασθενείς με ένα ιστορικό υποτροπιάζουσας λοίμωξης ή με προϋπάρχουσες καταστάσεις που ενδέχεται να προδιαθέτουν τους ασθενείς για λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης συγχορηγούμενων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων.

Σοβαρές λοιμώξεις, σήψη, φυματίωση και άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων θανάτου, έχουν αναφερθεί με τη χρήση του Trudexa.

Σοβαρές λοιμώξεις:

Σε κλινικές μελέτες έχει παρατηρηθεί ένας αυξημένος κίνδυνος σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς που λαμβάνουν Tgudexa και αναφορές από μελέτες μετά την κυκλοφορία υποστηρίζουν το εύρημα. Λοιμώξεις ιδιαίτερου ενδιαφέροντος είναι η πνευμονία, η πυελονεφρίτιδα, η σηπτική αρθρίτιδα και η σηψαιμία.

Φυματίωση:

Υπάρχουν αναφορές φυματίωσης σε ασθενείς που λαμβάνουν Tgudexa. Θα πρέπει να αναφερθεί ότι στην πλειοψηφία αυτών των αναφορών, η φυματίωση ήταν περισσότερο εξωπνευμονική, π.χ. διάχυτη.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tgudexa, όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογηθούν τόσο για ενεργό όσο και ανενεργό (λανθάνουσα) φυματίωση. Η αξιολόγηση αυτή θα πρέπει να περιλαμβάνει ένα λεπτομερές ιατρικό ιστορικό για ατομικό ιστορικό φυματίωσης ή πιθανή προηγούμενη επαφή με ασθενείς με ενεργό φυματίωση και προηγούμενη και/ή τρέχουσα ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Οι κατάλληλοι έλεγχοι, π.χ. δερματική δοκιμασία φυματίωσης και ακτινογραφία θώρακος θα πρέπει να διενεργηθούν σε όλους τους ασθενείς (οι τοπικές οδηγίες μπορεί να εφαρμοστούν). Συνιστάται, να καταγράφονται οι έλεγχοι αυτοί, στην ειδική ενημερωτική κάρτα. Όσοι συνταγογραφούν θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψιν τους τον κίνδυνο ψευδώς αρνητικού αποτελέσματος της δερματικής δοκιμασίας φυματίωσης, ειδικά στους σοβαρά νοσούντες ή στους ανοσοκατασταλμένους ασθενείς.

Σε περίπτωση διάγνωσης ενεργούς φυματίωσης δε θα πρέπει να αρχίσει η θεραπεία με Tgudexa (βλέπε παράγραφο 4.3).

Εάν διαγνωσθεί λανθάνουσα φυματίωση, θα πρέπει, πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tgudexa, να ξεκινήσει μια κατάλληλη αντιφυματική προφύλαξη, σύμφωνα με τις τοπικές οδηγίες. Σε αυτή την περίπτωση, θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά η σχέση οφέλους/κινδύνου της θεραπείας με Tgudexa.

Οι ασθενείς θα πρέπει να λάβουν οδηγίες να καταφύγουν σε ιατρική συμβουλή εάν προκύψουν ενδείξεις/συμπτώματα (π.χ. επίμονος βήχας, φυσική αδυναμία/απώλεια βάρους, χαμηλός πυρετός) που μπορεί να υποδηλώνουν λοίμωξη από φυματίωση κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με Tgudexa.

Άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις:

Υπάρχουν αναφορές για σοβαρές ευκαιριακές λοιμώξεις, οι οποίες σχετίζονται με τη θεραπεία με Tgudexa, για παράδειγμα πνευμονία από *pneumocystis carinii*, διάχυτη ιστοπλάσμωση, λιστερίωση και ασπεργίλλωση.

Εάν ένας ασθενής που λαμβάνει Tgudexa δείχνει παρατεταμένα/άτυπα συμπτώματα/σημεία λοιμώξεων ή γενικευμένη επιδείνωση, θα πρέπει να αξιολογούνται οι συνθήκες για επικρατούσες ευκαιριακές λοιμώξεις.

Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας

Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας B έχει προκύψει σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν TNF ανταγωνιστή συμπεριλαμβανομένου του Tgudexa, οι οποίοι είναι χρόνιοι φορείς του ιού. Μερικές περιπτώσεις είχαν θανατηφόρα έκβαση. Οι ασθενείς οι οποίοι έχουν κίνδυνο λοίμωξης από ιό ηπατίτιδας B θα πρέπει να αξιολογούνται για ενδείξεις προηγούμενης λοίμωξης από ιό ηπατίτιδας B πριν την έναρξη της θεραπείας με Tgudexa. Οι φορείς του ιού της ηπατίτιδας B οι οποίοι απαιτούν θεραπεία με Tgudexa θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα ενεργού λοίμωξης από ιό ηπατίτιδας B κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για αρκετούς μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα επαρκή δεδομένα για ασθενείς οι οποίοι είναι φορείς του ιού της ηπατίτιδας B και λαμβάνουν αντιϊκή θεραπεία σε συνδυασμό με TNF ανταγωνιστή, ώστε να εμποδίσουν την επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας B. Σε ασθενείς που εμφανίζουν επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας B, θα πρέπει να διακοπεί το Tgudexa και να γίνει έναρξη με αποτελεσματική αντιϊκή θεραπεία με κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία.

Νευρολογικά περιστατικά

Οι TNF ανταγωνιστές, συμπεριλαμβανομένου του Tgudexa, έχουν συσχετισθεί σε σπάνιες περιπτώσεις με την εμφάνιση ή την επιδείνωση κλινικών συμπτωμάτων και/ή ακτινολογικών εκδηλώσεων απομυελινωτικής νόσου. Απαιτείται προσοχή από όσους συνταγογραφούν όταν πρόκειται να χορηγήσουν το Tgudexa σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ή με πρόσφατη εκδήλωση απομυελινωτικών διαταραχών του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Αλλεργικές αντιδράσεις

Κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών δεν αναφέρθηκαν σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις με την υποδόρια χορήγηση του Tgudexa. Μη σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις σχετιζόμενες με το Tgudexa ήταν σπάνιες κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών. Μετά την κυκλοφορία, πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένης και της αναφυλαξίας μετά τη χορήγηση Tgudexa. Εάν προκύψει αναφυλακτική αντίδραση ή άλλη σοβαρή αλλεργική αντίδραση, η χορήγηση του Tgudexa θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και να ξεκινήσει η κατάλληλη θεραπεία.

Το κάλυμμα της βελόνας της σύριγγας περιέχει φυσικό ελαστικό (latex). Αυτό είναι πιθανό να προκαλέσει σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις σε ασθενείς ευαίσθητους στο latex.

Ανοσοκαταστολή

Σε μια μελέτη 64 ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα στους οποίους χορηγήθηκε το Tgudexa, δεν παρατηρήθηκε καταστολή της υπερευαισθησίας επιβραδυνόμενου τύπου, μείωση των επιπέδων ανοσοσφαιρίνης ή αλλαγή στον αριθμό των ενεργοποιητικών T- και B- κυττάρων και NK κυττάρων, των μονοκυττάρων/μακροφάγων και των ουδετερόφιλων.

Κακοήθειες και λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές

Στις ελεγχόμενες ομάδες κλινικών μελετών με TNF-ανταγωνιστές, περισσότερες περιπτώσεις κακοήθειας συμπεριλαμβανομένου και του λεμφώματος έχουν παρατηρηθεί μεταξύ ασθενών που λαμβάνουν TNF-ανταγωνιστές συγκριτικά με τους μάρτυρες. Παρόλα αυτά, η συχνότητα εμφάνισης ήταν σπάνια. Επιπλέον, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης λεμφώματος σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα πάσχοντες από χρόνια, υψηλής ενεργότητας, φλεγμονώδη νόσο, το οποίο περιπλέκει την αξιολόγηση του κινδύνου. Με την παρούσα γνώση, δεν μπορεί να αποκλειστεί πιθανός κίνδυνος ανάπτυξης λεμφώματος ή άλλων κακοηθειών σε ασθενείς που τους χορηγείται θεραπεία με TNF- ανταγωνιστή.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες που περιέλαβαν ασθενείς με ιστορικό κακοήθειας ή με ασθενείς που συνεχίζουν τη θεραπεία παρά την ανάπτυξη κακοήθειας κατά τη διάρκεια της λήψης Tgudexa. Για αυτό απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη χορήγηση Tgudexa σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.8).

Σε μία ερευνητική κλινική μελέτη, η οποία αξιολογεί τη χρήση ενός anti-TNF παράγοντα, του infliximab, σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσο (ΧΑΠ), έχουν αναφερθεί περισσότερες κακοήθειες, κυρίως στον πνεύμονα ή στην κεφαλή και στον τράχηλο, στους ασθενείς που λαμβάνουν infliximab συγκριτικά με τους μάρτυρες. Όλοι οι ασθενείς είχαν ιστορικό συχνού καπνίσματος. Επομένως, θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή, όταν χρησιμοποιείται οποιοσδήποτε TNF-ανταγωνιστής σε ΧΑΠ ασθενείς, όπως επίσης και σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για κακοήθεια εξαιτίας του συχνού καπνίσματος.

Αιματολογικές αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις πανκυτταροπενίας συμπεριλαμβανομένης και της απλαστικής αναιμίας κατά τη χορήγηση ανταγωνιστών TNF. Ανεπιθύμητες ενέργειες του αιματολογικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης και της ιατρικά σημαντικής κυτταροπενίας (π.χ. θρομβοπενία, λευκοπενία) έχουν σπανίως αναφερθεί με το Tgudexa. Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται

ώστε να αναζητήσουν άμεση ιατρική υποστήριξη εάν εμφανίσουν σημεία και συμπτώματα ύποπτα για δυσκρασία του αίματος (π.χ. επιμένων πυρετός, μώλωπες, αιμορραγία, ωχρότητα) ενώ τους έχει χορηγηθεί Trudexa. Διακοπή της θεραπείας με Trudexa θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με επιβεβαιωμένα σημαντικές αιματολογικές ανωμαλίες.

Εμβόλια

Παρόμοιες αποκρίσεις αντισωμάτων ως προς το τυπικό 23-σθενές πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο και του τριδύναμου εμβολιασμού κατά του ιού της γρίπης, παρατηρήθηκαν σε μία μελέτη σε 226 ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα στους οποίους χορηγήθηκε adalimumab ή εικονικό φάρμακο. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για τη δευτερογενή μετάδοση της λοίμωξης από εμβόλια από ζώντες μικροοργανισμούς σε ασθενείς που λαμβάνουν Trudexa. Οι ασθενείς που λαμβάνουν Trudexa είναι δυνατό να κάνουν ταυτόχρονα εμβολιασμούς, εκτός των εμβολίων από ζώντες μικροοργανισμούς.

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

Σε μια κλινική μελέτη με έναν άλλο ανταγωνιστή του TNF, παρατηρήθηκε επιδείνωση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και αύξηση της θνησιμότητας λόγω συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις επιδείνωσης συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς που έλαβαν Trudexa. Το Trudexa θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA class I/II). Το Trudexa αντενδείκνυται στη μέτρια ή σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.3). Η θεραπεία με το Trudexa θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που αναπτύσσουν νέα συμπτώματα ή εμφανίζουν επιδείνωση συμπτωμάτων συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας.

Αυτοάνοσες διεργασίες

Η θεραπεία με Trudexa ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό αυτοάνοσων αντισωμάτων. Η επίδραση της μακροχρόνιας θεραπείας με Trudexa στην ανάπτυξη αυτοάνοσων νοσημάτων είναι άγνωστη. Εάν ένας ασθενής αναπτύσσει συμπτώματα ύποπτα για σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο μετά τη χορήγηση με το Trudexa και έχει θετικά αντισώματα κατά διπλής έλικος DNA, δε θα πρέπει να χορηγείται περαιτέρω θεραπεία με Trudexa (βλέπε παράγραφο 4.8).

Ταυτόχρονη χορήγηση TNF-ανταγωνιστές και anakinra

Σοβαρές λοιμώξεις παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες με ταυτόχρονη χορήγηση anakinra και άλλου TNF-ανταγωνιστή του etanercept, χωρίς κανένα επιπρόσθετο κλινικό όφελος συγκρινόμενη με τη χορήγηση του etanercept ως μονοθεραπεία. Εξαιτίας της φύσης των ανεπιθυμητών ενεργειών που παρατηρήθηκαν με το συνδυασμό etanercept και anakinra, είναι πιθανό να προκύψουν όμοιες τοξικές επιδράσεις με το συνδυασμό anakinra και άλλου TNF-ανταγωνιστή. Ως εκ τούτου, ο συνδυασμός του adalimumab με anakinra δε συνιστάται.

Χειρουργικές επεμβάσεις

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία για την ασφάλεια στις χειρουργικές επεμβάσεις ασθενών που λαμβάνουν Trudexa. Ο μεγάλος χρόνος ημίσειας ζωής του adalimumab θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν προγραμματίζεται μια χειρουργική επέμβαση. Ο ασθενής ο οποίος πρέπει να υποβληθεί σε επέμβαση ενώ είναι υπό θεραπεία με Trudexa θα πρέπει να παρακολουθείται στενά για λοιμώξεις και να λαμβάνονται τα ανάλογα μέτρα. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία για την ασφάλεια σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αρθροπλαστική επέμβαση ενώ λαμβάνουν Trudexa.

Απόφραξη του λεπτού εντέρου

Η μη ανταπόκριση στη θεραπεία για τη νόσο του Crohn είναι πιθανό να υποδηλώνει τη παρουσία ινώδους στενώματος το οποίο είναι πιθανό να απαιτεί χειρουργική αντιμετώπιση. Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι το Trudexa δεν επιδεινώνει ούτε προκαλεί στενώματα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το Tgudexa έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και ψωριασική αρθρίτιδα που λαμβάνουν Tgudexa σαν μονοθεραπεία και σε ασθενείς που ταυτόχρονα λαμβάνουν και μεθοτρεξάτη. Ο σχηματισμός αντισωμάτων ήταν χαμηλότερος όταν το Tgudexa δόθηκε σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη σε σύγκριση με τη χρήση του ως μονοθεραπεία. Η χορήγηση του Tgudexa χωρίς μεθοτρεξάτη οδήγησε σε αυξημένο σχηματισμό αντισωμάτων και αύξηση της κάθαρσης του adalimumab και μειωμένη αποτελεσματικότητα του adalimumab (βλέπε παράγραφο 5.1).

4.6 Κύηση και γαλουχία

Για το Tgudexa, δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για έκθεση κατά τις κύσεις. Σε μια μελέτη τοξικότητας στην ανάπτυξη που διεξήχθη σε πθήκους, δεν υπήρξαν ενδείξεις μητρικής τοξικότητας, εμβρυοτοξικότητας ή τερατογένεσης. Δεν είναι διαθέσιμα προκλινικά δεδομένα για τη νεογνική τοξικότητα ούτε και για τις επιδράσεις του adalimumab επί της γονιμότητας (βλέπε παράγραφο 5.3).

Λόγω της αναστολής του TNFα, το adalimumab χορηγούμενο κατά τη διάρκεια της κύησης ενδέχεται να επηρεάσει τις φυσιολογικές άνοσες αποκρίσεις του νεογνίου. Η χορήγηση του adalimumab δε συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης. Στις γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συνιστάται να χρησιμοποιούν κατάλληλη αντισύλληψη για την αποφυγή εγκυμοσύνης την οποία και να συνεχίζουν για τουλάχιστον πέντε μήνες μετά την τελευταία θεραπεία με Tgudexa.

Χρήση κατά τη διάρκεια της γαλουχίας

Δεν είναι γνωστό εάν το adalimumab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα ή απορροφάται συστηματικά μετά από κατάποση.

Ως εκ τούτου, επειδή οι ανθρώπινες ανοσοσφαιρίνες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα, οι γυναίκες δε θα πρέπει να θηλάζουν για τουλάχιστον πέντε μήνες μετά την τελευταία θεραπεία με Tgudexa.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κλινικές μελέτες

Το Tgudexa μελετήθηκε σε 5293 ασθενείς κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων και ανοιχτών μελετών για περίοδο μέχρι 60 μήνες. Αυτές οι μελέτες περιελάμβαναν τόσο ασθενείς με πρόιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα όσο και με μακροχρόνια νόσο καθώς και ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και νόσο του Crohn. Τα δεδομένα του Πίνακα 1 βασίζονται στις ελεγχόμενες Μελέτες (I-IX, CLASSIC I, GAIN και CHARM) (που περιγράφονται στην παράγραφο 5.1) και οι οποίες περιλαμβάνουν 3271 ασθενείς που λαμβάνουν Tgudexa και 1809 ασθενείς που λαμβάνουν εικονικό ή δραστικό φάρμακο κατά τη διάρκεια της περιόδου ελέγχου.

Το ποσοστό των ασθενών που διέκοψαν τη θεραπεία λόγω σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη διάρκεια της διπλής-τυφλής, ελεγχόμενης φάσης των Μελετών I-IX, CLASSIC I, GAIN και CHARM ήταν 5,7% για τους ασθενείς που έλαβαν το Tgudexa και 5,3% για τους μάρτυρες ασθενείς.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που τουλάχιστον συσχετίζονται πιθανώς με το adalimumab για τις Μελέτες I-IX, CLASSIC I, GAIN και CHARM, τόσο κλινικά όσο και εργαστηριακά, παρουσιάζονται ανά κατηγορία οργάνου συστήματος και συχνότητας (πολύ συχνές $\geq 1/10$, συχνές $\geq 1/100 < 1/10$, όχι συχνές $\geq 1/1000 < 1/100$) και σπάνιες $< 1/1000$ στον Πίνακα 1 που ακολουθεί. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1
Ανεπιθύμητες Ενέργειες στις Κλινικές Μελέτες

Κατηγορία οργάνου συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Μολύνσεις και παρασιτώσεις	Συχνές	λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού (συμπεριλαμβανομένων πνευμονίας, βρογχίτιδας), ιογενείς λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων γρίπης, ερπητικής λοίμωξης), καντιντίαση, βακτηριακές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένης ουρολοίμωξης), λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού
	Όχι συχνές	σηψαιμία, ευκαιριακές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων φυματίωσης, ιστοπλάσμωσης), απόστημα, σηπτική αρθρίτιδα, λοίμωξη τραύματος, δερματική λοίμωξη (συμπεριλαμβανομένων κυτταρίτιδας και μολυσματικού κηρίου), επιπολείς μυκητιασικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων δέρματος, ονύχων και ποδών) νεκρωτική περιτονίτιδα, ιογενής μηνιγγίτιδα, εκκολπωματίτιδα
	Σπάνιες	
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθοριζόμενα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	Όχι συχνές	θήλωμα του δέρματος
	Σπάνιες	λέμφωμα, όγκοι συμπαγών οργάνων (συμπεριλαμβανομένων μαστού, ωοθηκών, όρχεων), ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα του δέρματος
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Συχνές	λεμφοπενία
	Όχι συχνές	ουδετεροπενία (συμπεριλαμβανομένης ακοκκιοκυτταραιμίας), λευκοπενία, θρομβοπενία, αναιμία, λεμφαδενοπάθεια, λευκοκυττάρωση
	Σπάνιες	πανκυτταροπενία, ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές	συστηματικός ερυθματώδης λύκος, αγγειοίδημα, υπερευαισθησία στο φάρμακο, εποχική αλλεργία
	Σπάνιες	ορονοσία
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Σπάνιες	διαταραχή του θυρεοειδούς (συμπεριλαμβανομένης βρογχοκήλης)

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Όχι συχνές Σπάνιες	υποκαλιαιμία, αυξημένα λιπίδια, διαταραχές της όρεξης (συμπεριλαμβανομένης της ανορεξίας), υπερουριχαιμία υπερασβεστιαμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Όχι συχνές	διαταραχές διάθεσης, άγχος (συμπεριλαμβανομένων νευρικότητας και διέγερσης)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές Όχι συχνές Σπάνιες	ζάλη (συμπεριλαμβανομένου ίλιγγου), κεφαλαλγία, νευρολογικές αισθητικές διαταραχές (συμπεριλαμβανομένων παραισθησιών) συγκοπή, ημικρανία, τρόμος, διαταραχές του ύπνου κατά πλάκας σκλήρυνση
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές Όχι συχνές Σπάνιες	λοιμώξη, ερεθισμός ή φλεγμονή του οφθαλμού οπτική διαταραχή, διαταραχές του οφθαλμικού αισθήματος πανοφθαλμίτιδα, ιρίτιδα, γλαύκωμα
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Όχι συχνές Σπάνιες	εμβοές, δυσφορία του ωτός (συμπεριλαμβανομένων πόνου και οιδήματος) απώλεια ακοής
Καρδιακές διαταραχές	Όχι συχνές Σπάνιες	αρρυθμίες, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών καρδιακή ανακοπή, ανεπάρκεια στεφανιαίας αρτηρίας, στηθάγχη, περικαρδιακή συλλογή
Αγγειακές διαταραχές	Όχι συχνές Σπάνιες	υπέρταση, έξαψη, αιμάτωμα απόφραξη αγγείων, στένωση της αορτής, θρομβοφλεβίτιδα, ανεύρυσμα αορτής
Διαταραχές του αναπνευστικού, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Συχνές Όχι συχνές Σπάνιες	βήχας, ρινοφαρυγγικό άλγος άσθμα, δύσπνοια, δυσφωνία, ρινική συμφόρηση πνευμονικό οίδημα, οίδημα φάρυγγα, πλευριτική συλλογή, πλευρίτιδα
Διαταραχές του	Συχνές	διάρροια, κοιλιακό άλγος, στοματίτιδα και

γαστρεντερικού συστήματος	Όχι συχνές Σπάνιες	εξέλκωση του στόματος, ναυτία αιμορραγία του ορθού, γαστρίτιδα, έμετος, δυσπεψία, τυμπανισμός κοιλίας, δυσκοιλιότητα στένωση του εντέρου, κολίτιδα, εντερίτιδα, οισοφαγίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Συχνές Σπάνιες	ηπατικά ένζυμα αυξημένα ηπατική νέκρωση, ηπατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές Όχι συχνές Σπάνιες	εξάνθημα, δερματίτιδα και έκζεμα, κνησμός, απώλεια μαλλιών κνίδωση, ψωρίαση, εκχύμωση και αυξημένοι μώλωπες πολύμορφο ερύθημα, υποδερματίτιδα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών	Συχνές Σπάνιες	μυοσκελετικό άλγος ραβδομύλυση
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Όχι συχνές Σπάνιες	αιματοουρία, νεφρική δυσλειτουργία, συμπτώματα από την ουροδόχο κύστη και την ουρήθρα πρωτεϊνουρία, άλγος νεφρού
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Όχι συχνές	διαταραχές του καταμήνιου κύκλου και αιμορραγία μήτρας
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές Συχνές	αντίδραση της θέσης ένεσης (συμπεριλαμβανομένων άλγους, διόγκωσης, ερυθρότητας ή κνησμού) πυρεξία, κόπωση (συμπεριλαμβανομένων εξασθένισης και αισθήματος κακουχίας) θωρακικό άλγος, οίδημα, γριπώδης συνδρομή

	Όχι συχνές	
Παρακλινικές εξετάσεις	Όχι συχνές	κρεατινίνη ορού αυξημένη, χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης παρατεταμένος, ύπαρξη αυτοαντισωμάτων
Κακώσεις και δηλητηριάσεις	Όχι συχνές	τυχαία κάκωση, καθυστερημένη επουλώση

Αντιδράσεις της θέσης ένεσης

Στις δώδεκα ελεγχόμενες μελέτες, το 16% των ασθενών που έλαβαν Trudexa παρουσίασαν αντιδράσεις της θέσης ένεσης (ερύθημα και/ή κνησμός, αιμορραγία, πόνος ή οίδημα), συγκριτικά με το 10% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο ή φάρμακο μάρτυρα. Οι αντιδράσεις της θέσης ένεσης γενικά δεν οδήγησαν στη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος.

Λοιμώξεις

Στις δώδεκα ελεγχόμενες μελέτες, το ποσοστό λοίμωξης ήταν 1,49 ανά έτος ασθενή στους ασθενείς που έλαβαν Trudexa και 1,42 ανά έτος ασθενή σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και φάρμακο μάρτυρα. Οι λοιμώξεις περιελάμβαναν κυρίως λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού, βρογχίτιδα και ουρολοίμωξη. Οι περισσότεροι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία με Trudexa αφού υποχώρησε η λοίμωξη.

Η εμφάνιση σοβαρών λοιμώξεων ήταν 0,03 ανά έτος ασθενή σε ασθενείς που έλαβαν Trudexa και 0,03 ανά έτος ασθενή σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και φάρμακο μάρτυρα.

Σε ελεγχόμενες και ανοιχτές μελέτες με Trudexa, έχουν αναφερθεί σοβαρές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων και θανατηφόρων λοιμώξεων, οι οποίες εμφανίστηκαν σπάνια), οι οποίες περιλαμβάνουν αναφορές φυματίωσης (περιλαμβάνεται και κεγχροειδής και εξωπνευμονική) και διηθητικές ευκαιριακές λοιμώξεις (π.χ. διάχυτη ιστοπλάσμωση, πνευμονία από *pneumocystis carinii*, ασπεργίλλωση και λιστερίωση). Στις περισσότερες περιπτώσεις η φυματίωση εμφανίστηκε μέσα στους πρώτους οκτώ μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας και είναι πιθανό να συνδέεται με υποτροπή λανθάνουσας νόσου.

Κακοήθειες και λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές

Κατά τη διάρκεια των ελεγχόμενων τμημάτων δέκα μελετών Trudexa σε λιγότερο από 12 εβδομάδες διάρκεια (I-IX και CHARM) σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και νόσο του Crohn, παρατηρήθηκαν κακοήθειες, εκτός του λεμφώματος και του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος, με συχνότητα (95% διάστημα εμπιστοσύνης) 5,7 (3,3, 10,1) ανά 1000 ασθενείς-έτη μεταξύ 2887 ασθενών που έλαβαν Trudexa έναντι 4,1 (1,5, 10,9) ανά 1000 ασθενείς-έτη μεταξύ 1570 ασθενών μαρτύρων (η μέση διάρκεια της θεραπείας ήταν 5,7 μήνες για το Trudexa και 5,5 μήνες για τους ασθενείς μάρτυρες). Η συχνότητα (95% διάστημα εμπιστοσύνης) των μη μελανωματικών καρκίνων του δέρματος ήταν 7,6 (4,7, 12,4) ανά 1000 ασθενείς-έτη μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν Trudexa και 2,0 (0,5, 8,2) ανά 1000 ασθενείς-έτη μεταξύ των ασθενών μαρτύρων. Από αυτούς τους καρκίνους του δέρματος, έχει παρατηρηθεί καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο με συχνότητα (95% διάστημα εμπιστοσύνης) 2,4 (1,0, 5,7) ανά 1000 ασθενείς-έτη μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν Trudexa και 0 ανά 1000 ασθενείς-έτη μεταξύ των ασθενών μαρτύρων. Η συχνότητα (95% διάστημα εμπιστοσύνης) των λεμφωμάτων ήταν 1,0 (0,2, 3,8) ανά 1000 ασθενείς-έτη μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν Trudexa και 1,0 (0,1, 7,3) ανά 1000 ασθενείς-έτη μεταξύ των ασθενών μαρτύρων.

Όταν συνδυαστούν ελεγχόμενα μέρη δέκα μελετών (I-IX και CHARM) και σε εξέλιξη ανοιχτές μελέτες επέκτασης με μία μέση διάρκεια περίπου 2 χρόνια συμπεριλαμβανομένων 4843 ασθενών και

πάνω από 13000 ασθενείς-έτη θεραπείας, η παρατηρηθείσα συχνότητα κακοηθειών, εκτός του λεμφώματος και του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος είναι περίπου 13,6 ανά 1000 ασθενείς-έτη. Η παρατηρηθείσα συχνότητα των μη μελανωματικών καρκίνων του δέρματος είναι περίπου 9,0 ανά 1000 ασθενείς-έτη και η παρατηρηθείσα συχνότητα του λεμφώματος είναι περίπου 1,2 ανά 1000 ασθενείς-έτη.

Από την μετά την κυκλοφορία από τον Ιανουάριο του 2003, κυρίως σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, η καταγραφηθείσα συχνότητα των κακοηθειών εκτός του λεμφώματος και των μη μελανωματικών καρκίνων του δέρματος είναι περίπου 1,7 ανά 1000 ασθενείς-έτη. Η καταγραφηθείσα συχνότητα για τους μη μελανωματικούς καρκίνους του δέρματος και λεμφώματα είναι περίπου 0,2 και 0,4 ανά 1000 ασθενείς-έτη, αντιστοίχως (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αυτοαντισώματα

Δείγματα ορού των ασθενών ελέγχθηκαν για αυτοαντισώματα σε πολλαπλές χρονικές στιγμές στις Μελέτες ρευματοειδούς αρθρίτιδας I-V. Σε αυτές τις μελέτες, το 11,9% των ασθενών που έλαβαν Trudexa και το 8,1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο καθώς και φάρμακο μάρτυρα με αρνητικούς τίτλους αντιπυρηνικών αντισωμάτων πριν από την έναρξη της θεραπείας παρουσίασαν θετικούς τίτλους κατά την εβδομάδα 24. Δύο από τους 3441 ασθενείς που έλαβαν Trudexa σε όλες τις μελέτες ρευματοειδούς και ψωριασικής αρθρίτιδας ανέπτυξε κλινικά σημεία ενδεικτικά νέου συνδρόμου τύπου συστηματικού ερυθρηματώδους λύκου. Ο ασθενής παρουσίασε βελτίωση μετά τη διακοπή της θεραπείας. Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε νεφρίτιδα του λύκου ή συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα.

Αύξηση των ηπατικών ενζύμων

Κλινικές μελέτες ρευματοειδούς αρθρίτιδας: στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες ρευματοειδούς αρθρίτιδας (Μελέτες I-IV), οι αυξήσεις της ALT ήταν παρόμοιες σε ασθενείς που ελάμβαναν adalimumab ή εικονικό φάρμακο. Σε ασθενείς με πρόιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα (διάρκεια ασθένειας λιγότερο από 3 έτη) (Μελέτη V), οι αυξήσεις της ALT ήταν πιο συνήθεις στη συνδυασμένη θεραπεία (Trudexa/methotrexate) συγκρινόμενες με τη μονοθεραπεία μεθοτρεξάτης ή τη μονοθεραπεία Trudexa.

Κλινικές μελέτες ψωριασικής αρθρίτιδας: αυξήσεις της ALT ήταν πιο συνήθεις σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα (Μελέτες VI-VII) συγκρινόμενες με ασθενείς σε κλινικές μελέτες ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Σε όλες τις μελέτες (I-VII), οι ασθενείς με αυξημένη ALT ήταν ασυμπτωματικοί και στις περισσότερες περιπτώσεις οι αυξήσεις ήταν παροδικές και υποχώρησαν κατά τη συνέχιση της θεραπείας.

Κλινικές μελέτες νόσου του Crohn: σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, οι αυξήσεις της ALT ήταν παρόμοιες σε ασθενείς που έλαβαν adalimumab και σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες από παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία ή από κλινικές μελέτες Φάσης IV

Οι παρακάτω επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Πίνακα 2 έχουν αναφερθεί από κλινικές μελέτες παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία ή Φάσης IV:

Πίνακας 2

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε Κλινικές Μελέτες Παρακολούθησης μετά την Κυκλοφορία Φάσης IV

Κατηγορία οργάνου συστήματος	Ανεπιθύμητες Ενέργειες
Ηπατοχολικές διαταραχές	επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	απομυελινωτικές διαταραχές (π.χ. οπτική

	νευρίτιδα)
Αναπνευστικές, θωρακικές και μεσοθωρακικές διαταραχές	διάμεση πνευμονοπάθεια, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονικής ίνωσης
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	δερματική αγγειίτιδα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	αναφυλαξία

4.9 Υπερδοσολογία

Κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα που οδήγησε σε περιορισμό της δόσης. Το υψηλότερο επίπεδο δόσης που έχει αξιολογηθεί ήταν οι πολλαπλές ενδοφλέβιες δόσεις των 10 mg/kg.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ειδικό ανοσοκατασταλτικό παράγοντες. Κωδικός ATC: L04AA17

Μηχανισμός δράσης

Το adalimumab δεσμεύει ειδικά τον TNF και εξουδετερώνει τη βιολογική λειτουργία του TNF αναστέλλοντας την αλληλεπίδρασή του με τους p55 και p75 υποδοχείς TNF στη επιφάνεια των κυττάρων.

Το adalimumab τροποποιεί επίσης τις βιολογικές απαντήσεις που επάγονται ή ρυθμίζονται από τον TNF, συμπεριλαμβανομένων των αλλαγών στα επίπεδα των μορίων προσκόλλησης που ευθύνονται για τη μετακίνηση των λευκοκυττάρων (ELAM-1, VCAM-1 και ICAM-1 με ένα IC₅₀ των 1-2 x 10⁻¹⁰M).

Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Μετά τη θεραπεία με Trudexa, παρατηρήθηκε μια ταχεία μείωση των επιπέδων των δεικτών της οξείας φάσεως της φλεγμονής (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και ταχύτητα καθίζησης των ερυθροκυττάρων (ESR)) και των κυτοκινών του ορού (IL-6), συγκριτικά με τα επίπεδα που παρατηρήθηκαν πριν από την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Τα επίπεδα ορού των μέταλλο-πρωτεϊνών της μεσοκυττάριας ουσίας (MMP-1 και MMP-3) που προκαλούν ανακατασκευή του ιστού που ευθύνεται για την καταστροφή του χόνδρου μειώθηκαν επίσης μετά τη χορήγηση του Trudexa. Οι ασθενείς που έλαβαν το Trudexa παρουσίασαν συνήθως βελτίωση των αιματολογικών σημείων της χρόνιας φλεγμονής.

Ταχεία μείωση των επιπέδων της CRP παρατηρήθηκε σε ασθενείς με νόσο του Crohn.

Κλινικές μελέτες

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Το Trudexa αξιολογήθηκε σε πάνω από 3000 ασθενείς σε όλες τις κλινικές μελέτες ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Μερικοί ασθενείς έλαβαν το φάρμακο για περίοδο μέχρι 60 μήνες. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Trudexa αξιολογήθηκαν για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε πέντε τυχαίοποιημένες, διπλές τυφλές και καλώς ελεγχόμενες μελέτες.

Η Μελέτη I αξιολόγησε 271 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι ήταν ≥ 18 ετών, είχαν αποτύχει στη θεραπεία με ένα τουλάχιστον τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο και είχαν ανεπαρκή αποτελεσματικότητα με χορήγηση μεθοτρεξάτης σε

δόσεις των 12,5 έως 25 mg (10 mg σε περίπτωση δυσανεξίας στη μεθοτρεξάτη) ανά εβδομάδα και στους οποίους η δόση της μεθοτρεξάτης παρέμεινε σταθερή σε 10 έως 25 mg ανά εβδομάδα. Δόσεις των 20, 40 ή 80 mg Trudexa ή εικονικού φαρμάκου χορηγήθηκαν ανά δεύτερη εβδομάδα επί 24 εβδομάδες.

Η Μελέτη II αξιολόγησε 544 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι ήταν ≥ 18 ετών και είχαν αποτύχει στη θεραπεία με ένα τουλάχιστον τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο. Δόσεις των 20 ή 40 mg Trudexa χορηγήθηκαν με υποδόρια ένεση ανά δεύτερη εβδομάδα με εικονικό φάρμακο στις ενδιάμεσες εβδομάδες ή κάθε εβδομάδα επί 26 εβδομάδες. Το εικονικό φάρμακο χορηγήθηκε κάθε εβδομάδα για την ίδια χρονική διάρκεια. Δε χορηγήθηκε κανένα άλλο τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο.

Η Μελέτη III αξιολόγησε 619 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι ήταν ≥ 18 ετών, είχαν ανεπαρκή αποτελεσματικότητα με τη μεθοτρεξάτη σε δόσεις των 12,5 έως 25 mg (10 mg σε περίπτωση δυσανεξίας στη μεθοτρεξάτη) ανά εβδομάδα και στους οποίους η δόση της μεθοτρεξάτης παρέμεινε σταθερή σε 12,5 έως 25 mg ανά εβδομάδα. Υπήρχαν τρεις ομάδες σε αυτή τη μελέτη. Η πρώτη έλαβε ενέσεις εικονικού φαρμάκου ανά εβδομάδα επί 52 εβδομάδες. Η δεύτερη έλαβε 20 mg Trudexa ανά εβδομάδα επί 52 εβδομάδες. Η τρίτη ομάδα έλαβε 40 mg Trudexa ανά δεύτερη εβδομάδα με ενέσεις εικονικού φαρμάκου στις ενδιάμεσες εβδομάδες. Στη συνέχεια, οι ασθενείς συμμετείχαν σε ανοιχτή μελέτη επέκτασης στην οποία 40 mg Trudexa χορηγήθηκαν κάθε δεύτερη εβδομάδα για περίοδο μέχρι 60 μήνες.

Η Μελέτη IV αξιολόγησε κυρίως την ασφάλεια σε 636 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι ήταν ≥ 18 ετών. Οι ασθενείς είτε δεν είχαν λάβει τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο ή παρέμειναν στην προϋπάρχουσα αντιρευματική θεραπεία τους με την προϋπόθεση ότι η θεραπεία αυτή ήταν σταθερή για τουλάχιστον 28 ημέρες. Οι θεραπείες αυτές περιλαμβάνουν μεθοτρεξάτη, λεφλουνομίδη, υδροξυχλωροκίνη, σουλφασαλαζίνη και/ή άλατα χρυσού. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 40 mg Trudexa ή εικονικό φάρμακο ανά δεύτερη εβδομάδα επί 24 εβδομάδες.

Η Μελέτη V αξιολόγησε 799 ενήλικες ασθενείς στους οποίους δεν είχε χορηγηθεί ποτέ μεθοτρεξάτη με μέτρια ή σοβαρή πρόωμη ρευματοειδή αρθρίτιδα (μέση διάρκεια θεραπείας λιγότερο από 9 μήνες). Αυτή η μελέτη αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα θεραπείας συνδυασμού μεθοτρεξάτης με Trudexa 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, του Trudexa 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα ως μονοθεραπεία και της μεθοτρεξάτης ως μονοθεραπεία, όσον αφορά στη μείωση σημείων, συμπτωμάτων και το βαθμό εξέλιξης της αρθρικής βλάβης στη ρευματοειδή αρθρίτιδα για 104 εβδομάδες.

Η πρωτεύουσα παράμετρος αξιολόγησης στις Μελέτες I, II και III και η δευτερεύουσα παράμετρος αξιολόγησης στη Μελέτη IV ήταν το ποσοστό των ασθενών που επέτυχαν ανταπόκριση κατά ACR 20 στην εβδομάδα 24 ή 26. Η πρωτεύουσα παράμετρος αξιολόγησης στη Μελέτη V ήταν το ποσοστό ασθενών που εμφάνισαν απόκριση κατά ACR 50 στην εβδομάδα 52. Η Μελέτη III και V είχαν μία επιπρόσθετη πρωτεύουσα παράμετρο αξιολόγησης κατά την εβδομάδα 52, την επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου (βάσει των ακτινολογικών ευρημάτων). Η Μελέτη III είχε επίσης ως πρωτεύουσα παράμετρο αξιολόγησης τις αλλαγές στην ποιότητα ζωής.

ACR απάντηση

Το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν Trudexa και εμφάνισαν απαντήσεις ACR 20, 50 και 70 ήταν σταθερό στις μελέτες I, II και III. Τα αποτελέσματα της δόσης των 40 mg ανά εβδομάδα συνοψίζονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3: ACR Απαντήσεις σε Μελέτες Ελεγχόμενες με Εικονικό Φάρμακο (Ποσοστό Ασθενών)

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

^a Μελέτη I στις 24 εβδομάδες, Μελέτη II στις 26 εβδομάδες και Μελέτη III στις 24 και 52 εβδομάδες

^b 40 mg Trudexa χορηγούμενο ανά δεύτερη εβδομάδα

^c MTX = μεθοτρεξάτη

**p < 0,01, Trudexa έναντι εικονικού φαρμάκου

Στις Μελέτες I-IV, όλα τα μεμονωμένα στοιχεία των απαντήσεων σύμφωνα με το ACR (αριθμός επώδυνων και διογκωμένων αρθρώσεων, αξιολόγηση της δραστηριότητας της νόσου και του άλγους από τον ιατρό και τον ασθενή, τιμές δείκτη ανικανότητας (HAQ) και επίπεδα CRP (mg/dl)) βελτιώθηκαν στις 24 ή 26 εβδομάδες έναντι του εικονικού φαρμάκου. Στη Μελέτη III, οι βελτιώσεις αυτές διατηρήθηκαν καθόλη τη διάρκεια των 52 εβδομάδων. Επιπλέον, τα ποσοστά απόκρισης ACR διατηρήθηκαν στην πλειοψηφία των ασθενών που έλαβαν μέρος στην ανοιχτή μελέτη επέκτασης μέχρι την 104^η εβδομάδα. 114 από 207 ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία με Trudexa 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα για 60 μήνες. Μεταξύ αυτών, 86, 72 και 41 ασθενείς είχαν ACR 20/50/70 απάντηση, αντίστοιχα κατά το μήνα 60.

Στη Μελέτη IV, η ACR 20 απάντηση των ασθενών που έλαβαν Trudexa μαζί με τη συνήθη θεραπεία, ήταν στατιστικά σημαντικά καλύτερη συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο μαζί με τη συνήθη θεραπεία (p < 0,001).

Στις Μελέτες I-IV, οι ασθενείς που έλαβαν Trudexa πέτυχαν στατιστικά σημαντικές ACR 20 και 50 απαντήσεις συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο για μια περίοδο μιας έως δύο εβδομάδων μετά την έναρξη της θεραπείας.

Στη Μελέτη V σε ασθενείς με πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα στους οποίους δεν είχε χορηγηθεί ποτέ μεθοτρεξάτη, η θεραπεία συνδυασμού με Trudexa και μεθοτρεξάτη οδήγησε σε γρηγορότερες και σημαντικά μεγαλύτερες ACR αποκρίσεις από τη μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη στην εβδομάδα 52 και οι αποκρίσεις διατηρήθηκαν στην εβδομάδα 104 (βλέπε Πίνακα 4).

Πίνακας 4: ACR Απαντήσεις στη Μελέτη V (% Ασθενών)

Απάντηση	MTX n=257	Trudexa n=274	Trudexa /MTX n=268	p-value ^a	p-value ^b	p-value ^γ
ACR 20						
Εβδομάδα 52	62.6%	54.4%	72.8%	0.013	< 0.001	0.043
Εβδομάδα 104	56.0%	49.3%	69.4%	0.002	< 0.001	0.140
ACR 50						
Εβδομάδα 52	45.9%	41.2%	61.6%	< 0.001	< 0.001	0.317

Εβδομάδα 104	42.8%	36.9%	59.0%	< 0.001	< 0.001	0.162
ACR 70						
Εβδομάδα 52	27.2%	25.9%	45.5%	< 0.001	< 0.001	0.656
Εβδομάδα 104	28.4%	28.1%	46.6%	< 0.001	< 0.001	0.864

α. το p-value προκύπτει από τη σύγκριση ανά ζεύγος της μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη και της θεραπείας συνδυασμού με Trudexa/μεθοτρεξάτη χρησιμοποιώντας το Mann-Whitney U test
β. το p-value προκύπτει από τη σύγκριση ανά ζεύγος της μονοθεραπείας με Trudexa και της θεραπείας συνδυασμού με Trudexa/μεθοτρεξάτη χρησιμοποιώντας το Mann-Whitney U test
γ. το p-value προκύπτει από τη σύγκριση ανά ζεύγος της μονοθεραπείας με Trudexa και της μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη χρησιμοποιώντας το Mann-Whitney U test.

Στην εβδομάδα 52, το 42,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού Trudexa/μεθοτρεξάτης πέτυχαν κλινική ύφεση (DAS28 < 2,6) συγκριτικά με το 20,6% των ασθενών που έλαβαν μεθοτρεξάτη σε μονοθεραπεία και το 23,4% των ασθενών που έλαβαν Trudexa σε μονοθεραπεία. Η θεραπεία συνδυασμού Trudexa/μεθοτρεξάτης ήταν τόσο κλινικά όσο και στατιστικά ανώτερη από τη μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη ($p < 0,001$) και τη μονοθεραπεία με Trudexa ($p < 0,001$) για την επίτευξη χαμηλής ενεργότητας νόσου σε ασθενείς με προσφάτως διαγνωσθείσα μέτρια έως σοβαρή ρευματοειδή αρθρίτιδα. Η απόκριση για τις δύο μονοθεραπείες ήταν παρόμοια ($p=0,447$).

Ακτινολογική απόκριση

Στη μελέτη III, όπου οι ασθενείς που ελάμβαναν Trudexa είχαν ρευματοειδή αρθρίτιδα μέσης διάρκειας περίπου 11 ετών, η αρθρική δομική βλάβη αξιολογήθηκε ακτινολογικά και ορίστηκε ως η μεταβολή του τροποποιημένου Total Sharp Score (TSS) και των επιμέρους δεικτών του, της βαθμολογίας των διαβρώσεων και της βαθμολογίας της στένωσης του μεσαρθρίου διαστήματος (JSN). Οι ασθενείς που ελάμβαναν Trudexa/MTX έδειξαν σημαντικά μικρότερη ακτινολογική επιδείνωση από τους ασθενείς που ελάμβαναν MTX ως μονοθεραπεία στους 6 και 12 μήνες (βλέπε Πίνακα 5). Τα αποτελέσματα της ανοιχτής μελέτης επέκτασης έδειξαν ότι η αναστολή της εξέλιξης της δομικής βλάβης διατηρήθηκε για 60 μήνες σε μία υποομάδα ασθενών. 113 από 207 ασθενείς οι οποίοι αρχικά έλαβαν Trudexa κάθε δεύτερη εβδομάδα αξιολογήθηκαν ακτινολογικά στα 5 έτη. Από αυτούς, 66 ασθενείς δεν έδειξαν καμία εξέλιξη της δομικής βλάβης όπως ορίζεται από τη μεταβολή του τροποποιημένου Total Sharp Score (TSS) της τάξεως του μηδέν ή λιγότερο.

Πίνακας 5: Μέσες Ακτινολογικές Αλλαγές Μετά τους 12 Μήνες στη Μελέτη III

	Placebo/ MTX ^α	TRUDEXA/MTX 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα	Placebo/MTX- TRUDEXA/MTX (95% διάστημα εμπιστοσύνης ^β)	P-value
Total Sharp score	2.7	0.1	2.6 (1.4, 3.8)	< 0.001 ^γ
Βαθμολογία διαβρώσεων	1.6	0.0	1.6 (0.9, 2.2)	< 0.001
Βαθμολογία JSN ^δ	1.0	0.1	0.9 (0.3, 1.4)	0.002

^αμεθοτρεξάτη

^β95% διάστημα εμπιστοσύνης για τις διαφορές στις βαθμολογίες μεταξύ μεθοτρεξάτης και Trudexa

^γΒασίζεται σε ανάλυση κατά σειρά μεγέθους

^δΣτένωση του μεσαρθρίου διαστήματος

Στη Μελέτη V, η αρθρική δομική βλάβη αξιολογήθηκε ακτινολογικά και ορίστηκε ως η μεταβολή του τροποποιημένου total Sharp score (βλέπε Πίνακα 6).

Πίνακας 6: Μέσες Ακτινολογικές Αλλαγές στην Εβδομάδα 52 στη Μελέτη V

	MTX n=257 (95% διάστημα εμπιστοσύνης)	Trudexa n=274 (95% διάστημα εμπιστοσύνης)	Trudexa /MTX n=268 (95% διάστημα εμπιστοσύνης)	p-value ^α	p-value ^β	p-value ^γ
Total Sharp score	5.7 (4.2-7.3)	3.0 (1.7-4.3)	1.3 (0.5-2.1)	< 0.001	0.0020	< 0.001
Βαθμολογία διαβρώσεων	3.7 (2.7-4.7)	1.7 (1.0-2.4)	0.8 (0.4-1.2)	< 0.001	0.0082	< 0.001
Βαθμολογία JSN	2.0 (1.2-2.8)	1.3 (0.5-2.1)	0.5 (0-1.0)	< 0.001	0.0037	0.151

- το p-value προκύπτει από τη σύγκριση ανά ζεύγος της μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη και της θεραπείας συνδυασμού με Trudexa/μεθοτρεξάτη χρησιμοποιώντας το Mann-Whitney U test
- το p-value προκύπτει από τη σύγκριση ανά ζεύγος της μονοθεραπείας με Trudexa και της θεραπείας συνδυασμού με Trudexa/μεθοτρεξάτη χρησιμοποιώντας το Mann-Whitney U test
- το p-value προκύπτει από τη σύγκριση ανά ζεύγος της μονοθεραπείας με Trudexa και της μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη χρησιμοποιώντας το Mann-Whitney U test.

Μετά από 52 και 104 εβδομάδες θεραπείας, το ποσοστό ασθενών χωρίς ακτινολογική εξέλιξη (διαφορά από την αρχή της θεραπείας του τροποποιημένου total Sharp score $\leq 0,5$) ήταν σημαντικά υψηλότερη στη θεραπεία συνδυασμού Trudexa/μεθοτρεξάτης (63,8% και 61,2% αντιστοίχως) συγκριτικά με τη μεθοτρεξάτη ως μονοθεραπεία (37,4% και 33,5% αντιστοίχως, $p < 0,001$) και με το Trudexa ως μονοθεραπεία (50,7%, $p < 0,002$ και 44,5%, $p < 0,001$ αντιστοίχως).

Ποιότητα ζωής και λειτουργική ικανότητα

Η ποιότητα ζωής σχετικά με την κατάσταση της υγείας και τη λειτουργική ικανότητα του ασθενή αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας το βαθμό ανικανότητας του Ερωτηματολογίου Αξιολόγησης της Υγείας (HAQ) στις τέσσερις πιλοτικές επαρκώς και καλώς ελεγχόμενες μελέτες, και ήταν μία προκαθορισμένη πρωτεύουσα παράμετρος αξιολόγησης στην εβδομάδα 52 της Μελέτης III. Όλες οι δόσεις/σχήματα του Trudexa στις τέσσερις μελέτες έδειξαν στατιστικά σημαντική μεγαλύτερη βελτίωση στο δείκτη ανικανότητας του HAQ από την αρχή της θεραπείας μέχρι το Μήνα 6 συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο και το ίδιο αποτέλεσμα παρατηρήθηκε στη Μελέτη III κατά την εβδομάδα 52. Τα αποτελέσματα από το Short Form Health Survey (SF 36) για όλες τις δόσεις/σχήματα του Trudexa στις τέσσερις μελέτες υποστηρίζουν τα ευρήματα αυτά, με στατιστικά σημαντικές περιληπτικές βαθμολογίες σωματικών παραμέτρων (PCS), όπως και με στατιστικά σημαντικές βαθμολογίες των παραμέτρων του πόνου και της ζωτικότητας για τη δόση των 40 mg ανά δεύτερη εβδομάδα. Μια στατιστικά σημαντική ελάττωση της κόπωσης, όπως μετράται από τη λειτουργική εκτίμηση της βαθμολογίας της θεραπείας χρόνιας νόσου (FACIT) παρατηρήθηκε και στις τρεις μελέτες όπου αξιολογήθηκε η παράμετρος αυτή (Μελέτες I, III, IV).

Στη Μελέτη III, η βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας διατηρήθηκε έως και την εβδομάδα 260 (60 μήνες) ανοικτής θεραπείας. Η βελτίωση της ποιότητας ζωής μετρήθηκε την εβδομάδα 156 (36 μήνες) και η βελτίωση διατηρήθηκε στη διάρκεια αυτής της περιόδου.

Στη Μελέτη V, αποδείχθηκε μεγαλύτερη βελτίωση στο δείκτη ανικανότητας του HAQ και τα αποτελέσματα της σωματικής παραμέτρου του SF 36 έδειξαν μεγαλύτερη βελτίωση ($p < 0,001$) για τη θεραπεία συνδυασμού Trudexa/μεθοτρεξάτης σε σχέση με τη μεθοτρεξάτη σε μονοθεραπεία στην εβδομάδα 52, η οποία διατηρήθηκε μέχρι την εβδομάδα 104.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Η χορήγηση Trudexa 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, μελετήθηκε σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργή ψωριασική αρθρίτιδα σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, τις Μελέτες VI και VII. Στη Μελέτη VI με διάρκεια 24 εβδομάδων, συμμετείχαν 313 ενήλικες ασθενείς οι οποίοι είχαν ανεπαρκή απόκριση σε θεραπεία με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και από αυτούς περίπου το 50% ελάμβαναν μεθοτρεξάτη. Στη Μελέτη VII με διάρκεια 12 εβδομάδων συμμετείχαν 100 ασθενείς οι οποίοι είχαν ανεπαρκή απόκριση σε θεραπεία DMARD.

Δεν υπάρχει επαρκής εμπειρία για την αποτελεσματικότητα του Trudexa σε ασθενείς με ψωριασική αρθροπάθεια με συνυπάρχουσα αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, εξαιτίας του μικρού αριθμού ασθενών οι οποίοι μελετήθηκαν (βλέπε Πίνακα 7).

Πίνακας 7: ACR Απαντήσεις σε Ελεγχόμενες με Εικονικό Φάρμακο Μελέτες Ψωριασικής Αρθρίτιδας (% Ασθενών)

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

*** p < 0,001 για όλες τις συγκρίσεις μεταξύ Trudexa και εικονικού φαρμάκου

* p < 0,05 για όλες τις συγκρίσεις μεταξύ Trudexa και εικονικού φαρμάκου
N/A δεν εφαρμόζεται

Οι απαντήσεις ACR στη Μελέτη VI ήταν παρόμοιες είτε με είτε χωρίς παράλληλη θεραπεία με μεθοτρεξάτη.

Οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε Trudexa έδειξαν βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας όπως αξιολογήθηκε από το δείκτη ανικανότητας HAQ και από τα αποτελέσματα του Short Form Health Survey (SF 36) από την αρχή της θεραπείας έως την εβδομάδα 24.

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Το Trudexa 40 mg χορηγούμενο κάθε δεύτερη εβδομάδα μελετήθηκε σε 393 ασθενείς σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές μελέτες 24 εβδομάδων, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με ενεργό αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (μέση αρχική βαθμολογία ενεργότητας της νόσου [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] 6,3 σε όλες τις ομάδες) που είχαν μη ικανοποιητική απόκριση στη συμβατική θεραπεία. Σε εβδομήντα εννέα (20,1%) ασθενείς χορηγήθηκαν ταυτόχρονα άλλα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα και σε 37 (9,4%) ασθενείς γλυκοκορτικοειδή. Η περίοδος τυφλοποίησης ακολουθήθηκε από μία ανοιχτή μελέτη κατά τη διάρκεια της οποίας ασθενείς έλαβαν Trudexa 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα υποδορίως για επιπλέον 28 εβδομάδες. Οι ασθενείς (n=215, 54,7%) οι οποίοι δεν πέτυχαν ASAS 20 στις εβδομάδες 12 ή 16 ή 20 έλαβαν adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα υποδορίως, πρώιμα σαν ανοιχτής χορήγησης θεραπεία διάσωσης και εναλλακτικά αντιμετωπίστηκαν σαν μη αποκρινόμενοι στη θεραπεία στη διπλή τυφλή στατιστική ανάλυση.

Σε μία μεγαλύτερη μελέτη (VIII) με 315 ασθενείς, τα αποτελέσματα έδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση των σημείων και συμπτωμάτων της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε Trudexa σε σύγκριση με τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό

φάρμακο. Σημαντική απόκριση αρχικά παρατηρήθηκε στην εβδομάδα 2 και διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια των 24 εβδομάδων (Πίνακας 8).

Πίνακας 8–Αποκρίσεις της αποτελεσματικότητας στη Μελέτη της Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο –Μελέτη VIII μείωση των σημείων και συμπτωμάτων

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

***, ** Στατιστικά σημαντικό σε $p < 0.001$, < 0.01 για όλες τις συγκρίσεις μεταξύ Trudexa και εικονικού φαρμάκου στις Εβδομάδες 2, 12 και 24

^a Assessments in Ankylosing Spondylitis

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε Trudexa είχαν σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση στην εβδομάδα 12, η οποία διατηρήθηκε έως την εβδομάδα 24 και στο SF36 και στο Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL).

Παρόμοιες τάσεις (όχι όλες στατιστικά σημαντικές) εμφανίστηκαν στη μικρότερη τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (IX) με 82 ενήλικες ασθενείς με ενεργό αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα.

Νόσος του Crohn

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Trudexa αξιολογήθηκαν σε πάνω από 1400 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργή νόσο του Crohn (Crohn's Disease Activity (CDAI) ≥ 220 και ≤ 450) σε τυχαιοποιημένες διπλές τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες. 478 από τους ασθενείς που συμμετείχαν στις μελέτες (32%) καθορίστηκε ότι πάσχουν από σοβαρή νόσο (βαθμός CDAI > 300 και ελάμβαναν παράλληλα κορτικοστεροειδή και/ή ανοσοκατασταλτικά) και αντιστοιχούν στον πληθυσμό ο οποίος αναφέρεται στην ένδειξη (βλέπε παράγραφο 4.1). Ταυτόχρονη σταθερή χορήγηση δόσεων αμινοσαλικυλικών, κορτικοστεροειδών και/ή ανοσοτροποποιητικών παραγόντων επιτράπησαν και το 79% των ασθενών συνέχισαν να λαμβάνουν τουλάχιστον μία από τις παραπάνω αγωγές.

Η έναρξη της κλινικής ύφεσης (οριζόμενη με CDAI < 150) αξιολογήθηκε σε δύο μελέτες τις CLASSIC I και τη GAIN. Στην CLASSIC I, 299 ασθενείς στους οποίους δεν είχε χορηγηθεί ξανά TNF-ανταγωνιστής τυχαιοποιήθηκαν σε μία από τέσσερις θεραπευτικές ομάδες: εικονικό φάρμακο τις εβδομάδες 0 και 2, 160 mg Trudexa την εβδομάδα 0 και 80 mg την εβδομάδα 2, 80 mg την

εβδομάδα 0 και 40 mg την εβδομάδα 2 και 40 mg την εβδομάδα 0 και 20 mg την εβδομάδα 2. Στην GAIN, 325 ασθενείς οι οποίοι δεν ανταποκρίνονταν ή εμφάνισαν μη ανοχή στο infliximab τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λαμβάνουν είτε 160 mg Trudexa την εβδομάδα 0 και 80 mg την εβδομάδα 2 είτε εικονικό φάρμακο τις εβδομάδες 0 και 2. Οι ασθενείς που δεν είχαν κλινική ανταπόκριση αποκλείστηκαν από τη μελέτη και επομένως αυτοί οι ασθενείς δεν αξιολογήθηκαν περαιτέρω.

Η διατήρηση της κλινικής ύφεσης αξιολογήθηκε στη CHARM. Στη CHARM, 854 ασθενείς έλαβαν σε ανοιχτή μελέτη 80 mg την εβδομάδα 0 και 40 mg την εβδομάδα 2. Την εβδομάδα 4 οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, είτε σε 40 mg κάθε εβδομάδα, είτε σε εικονικό φάρμακο με συνολική διάρκεια μελέτης 56 εβδομάδων. Οι ασθενείς με κλινική ανταπόκριση (μείωση CDAI \geq 70) την εβδομάδα 4 κατηγοριοποιήθηκαν και αναλύθηκαν ξεχωριστά από αυτούς οι οποίοι δεν είχαν κλινική ανταπόκριση την εβδομάδα 4. Η σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών επετράπηκε μετά την εβδομάδα 8.

Η έναρξη της ύφεσης στις μελέτες CLASSIC I και GAIN καθώς και τα ποσοστά ανταπόκρισης παρουσιάζονται στον Πίνακα 9.

**Πίνακας 9: Έναρξη Κλινικής Ύφεσης και Ανταπόκρισης
(Ποσοστό Ασθενών)**

	CLASSIC I: Ασθενείς στους οποίους δεν έχει χορηγηθεί Infliximab			GAIN: Ασθενείς στους οποίους έχει χορηγηθεί Infliximab	
	Εικονικό Φάρμακο N=74	Trudexa 80/40 mg N=75	Trudexa 160/80 mg N=76	Εικονικό Φάρμακο N=166	Trudexa 160/80 mg N=159
Εβδομάδα 4					
Κλινική ύφεση	12%	24%	36%*	7%	21%*
Κλινική ανταπόκριση (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Όλες οι p-τιμές είναι συγκρίσεις κατά ζεύγη των ποσοστών για το Trudexa έναντι placebo

* p < 0.001

** p < 0.01

Παρόμοια ποσοστά κλινικής ύφεσης παρατηρήθηκαν για 160/80 mg και 80/40 mg επαγωγικά σχήματα την εβδομάδα 8 και παρατηρήθηκαν πιο συχνά ανεπιθύμητες ενέργειες στην ομάδα που έλαβε 160/80 mg.

Στην CHARM, την εβδομάδα 4 το 58% (499/854) των ασθενών είχαν κλινική ανταπόκριση και αξιολογήθηκαν στην πρωτεύουσα ανάλυση. Από τους ασθενείς που εμφάνισαν κλινική ανταπόκριση των εβδομάδα 4, το 48% είχαν λάβει στο παρελθόν αντί-TNF θεραπεία. Η διατήρηση της ύφεσης και τα ποσοστά ανταπόκρισης παρουσιάζονται στον Πίνακα 10. Τα ποσοστά της κλινικής ύφεσης παρέμειναν σχετικά σταθερά ανεξαρτήτως προηγούμενης έκθεσης σε TNF ανταγωνιστές.

**Πίνακας 10: Διατήρηση Κλινικής Ύφεσης και Ανταπόκρισης
(Ποσοστό Ασθενών)**

	Placebo	40 mg Trudexa κάθε δεύτερη εβδομάδα	40 mg Trudexa κάθε εβδομάδα
Εβδομάδα 26	N=170	N=172	N=157
Κλινική ύφεση	17%	40%*	47%*
Κλινική ανταπόκριση (CR-100)	27%	52%*	52%*
Ασθενείς σε ελεύθερη στεροειδών ύφεση για ≥ 90 ημέρες ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Εβδομάδα 56	N=170	N=172	N=157
Κλινική ύφεση	12%	36%*	41%*
Κλινική ανταπόκριση (CR-100)	17%	41%*	48%*
Ασθενείς σε ελεύθερη στεροειδών ύφεση για ≥ 90 ημέρες ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* $p < 0.001$ για συγκρίσεις κατά ζεύγη των ποσοστών για το Trudexa έναντι placebo

** $p < 0.02$ για συγκρίσεις κατά ζεύγη των ποσοστών για το Trudexa έναντι placebo

^a Από αυτούς οι οποίοι λαμβάνουν κορτικοστεροειδή στην έναρξη της μελέτης

Μεταξύ των ασθενών οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν στην εβδομάδα 4, το 43% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν δόση συντήρησης Trudexa ανταποκρίθηκαν μέχρι την εβδομάδα 12 συγκριτικά με το 30% που έλαβαν δόση συντήρησης εικονικού φαρμάκου. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι μερικοί ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν ανταποκριθεί μέχρι την εβδομάδα 4, ωφελούνται από τη συνεχή διατήρηση της θεραπείας μέχρι την εβδομάδα 12. Η θεραπεία που συνεχίστηκε μετά τις 12 εβδομάδες δεν οδήγησε σε περισσότερες στατιστικά σημαντικές ανταποκρίσεις (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ποιότητα ζωής

Στις μελέτες CLASSIC I και GAIN, επιτεύχθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στον συνολικό δείκτη του ειδικού ερωτηματολογίου για τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (IBDQ) την εβδομάδα 4 σε ασθενείς τυχαίοποιημένους σε Trudexa 80/40 mg και 160/80 mg συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο και παρατηρήθηκε στις εβδομάδες 26 και 56 στη CHARM καθώς και μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων που έλαβαν adalimumab συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Ανοσογονικότητα

Ο σχηματισμός αντισωμάτων anti-adalimumab συνδέεται με αυξημένη κάθαρση και μειωμένη αποτελεσματικότητα του adalimumab. Δεν υπάρχει εμφανής συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας των αντισωμάτων anti-adalimumab και ανεπιθυμητών ενεργειών.

Οι ασθενείς στις Μελέτες I, II και III ελέγχθηκαν σε πολλαπλές χρονικές στιγμές για αντισώματα έναντι του adalimumab κατά τη διάρκεια της περιόδου 6 έως 12 μηνών. Στις βασικές μελέτες, τα anti-adalimumab αντισώματα αναγνωρίστηκαν σε 58/1053 (5,5%) των ασθενών που έλαβαν το adalimumab συγκριτικά με 2/370 (0,5%) των ασθενών που έλαβαν το εικονικό φάρμακο. Στους ασθενείς που δεν ελάμβαναν ταυτόχρονη θεραπεία με μεθοτρεξάτη, το ποσοστό ήταν 12,4% συγκριτικά με 0,6% όταν το adalimumab χορηγήθηκε επιπροσθέτως της μεθοτρεξάτης.

Σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα ανιχνεύθηκαν αντισώματα adalimumab σε 38/376 ασθενείς (10%) στους οποίους χορηγήθηκε adalimumab. Σε ασθενείς στους οποίους δε δόθηκε ταυτόχρονα θεραπεία με μεθοτρεξάτη, η συχνότητα ήταν 13,5% (24/178 ασθενείς), συγκρινόμενη με το 7% (14 από 198 ασθενείς) όταν το adalimumab χορηγήθηκε σαν επιπρόσθετο της μεθοτρεξάτης.

Σε ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα ανιχνεύτηκαν αντισώματα σε 17/204 ασθενείς (8,3%) στους οποίους χορηγήθηκε adalimumab. Σε ασθενείς στους οποίους δε χορηγήθηκε μεθοτρεξάτη, η συχνότητα ήταν 16/185 (8,6%), συγκρινόμενη με το 1/19 (5,3%) όταν το adalimumab χορηγήθηκε σαν επιπρόσθετο της μεθοτρεξάτης.

Σε ασθενείς με νόσο του Crohn, τα αντισώματα adalimumab ανιχνεύτηκαν σε 7/269 ασθενείς (2,6%) στους οποίους χορηγήθηκε adalimumab.

Επειδή οι αναλύσεις ανοσογονικότητας είναι εξειδικευμένες ανά προϊόν, η σύγκριση του ποσοστού αντισωμάτων έναντι εκείνων σε άλλα προϊόντα δεν είναι κατάλληλη.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από υποδόρια χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης των 40 mg, η απορρόφηση και η κατανομή του adalimumab ήταν αργή και με επίτευξη των μεγίστων συγκεντρώσεων στον ορό στις 5 ημέρες μετά από τη χορήγηση. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του adalimumab που υπολογίστηκε σε τρεις μελέτες μετά από μια υποδόρια εφάπαξ δόση των 40 mg ήταν 64%. Μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση δόσεων που κυμαίνονται από 0,25 έως 10 mg/kg, οι συγκεντρώσεις ήταν ανάλογες της δόσης. Μετά από δόσεις 0.5 mg/kg (~40 mg), οι καθάρσεις κυμάνθησαν από 11 έως 15 ml/ώρα, ο όγκος κατανομής (V_{ss}) κυμαινόταν από 5 έως 6 λίτρα και η μέση τελική φάση ημιζωής ήταν περίπου δυο εβδομάδες. Οι συγκεντρώσεις του adalimumab στο αρθρικό υγρό ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα κυμαινόταν από 31-96% εκείνων του ορού.

Μετά από υποδόρια χορήγηση 40 mg Trudexa ανά δεύτερη εβδομάδα σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα οι μέσες κατώτερες συγκεντρώσεις σε σταθερή κατάσταση ήταν περίπου 5 µg/ml (άνευ συγχωρηγούμενης μεθοτρεξάτης) και 8 έως 9 µg/ml (με παράλληλη χορήγηση μεθοτρεξάτης), αντίστοιχα. Τα ελάσσονα επίπεδα του adalimumab στον ορό σε σταθερή κατάσταση αυξήθηκαν περίπου αναλογικά με τη δόση μετά από υποδόρια δόση των 20, 40 και 80 mg ανά δεύτερη εβδομάδα και ανά εβδομάδα.

Σε ασθενείς με νόσο του Crohn, η δόση εφόδου 80 mg Trudexa την εβδομάδα 0 και ακολούθως 40 mg Trudexa την εβδομάδα 2 επιτυγχάνει συγκεντρώσεις adalimumab στον ορό περίπου 5,5 µg/ml κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου. Μία δόση εφόδου 160 mg Trudexa την εβδομάδα 0 και ακολούθως 80 mg Trudexa την εβδομάδα 2 επιτυγχάνει συγκεντρώσεις adalimumab στον ορό περίπου 12 µg/ml κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου. Μέσες ελάχιστες συγκεντρώσεις στη σταθεροποιημένη κατάσταση της τάξης των 7 µg/ml παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με νόσο του Crohn οι οποίοι έλαβαν δόση συντήρησης 40 mg Trudexa κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Οι φαρμακοκινητικές αναλύσεις του πληθυσμού βάσει δεδομένων από 1300 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και άνω έδειξαν μια τάση για αυξημένη φαινομενική κάθαρση του adalimumab όσο αυξάνεται το σωματικό βάρος. Μετά από προσαρμογή στη διαφοροποίηση του σωματικού βάρους, του γένους και της ηλικίας φαίνεται οι παράγοντες αυτοί να έχουν μικρή επίδραση στην κάθαρση του adalimumab. Παρατηρήθηκε ότι τα επίπεδα του ελεύθερου adalimumab στον ορό (μη δεσμευμένα στα anti-adalimumab αντισώματα, AAA) ήταν χαμηλότερα στους ασθενείς με μετρήσιμα AAA. Το Trudexa δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά ή σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις μελέτες τοξικότητας εφάπαξ δόσης, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας.

Μια μελέτη εμβρυοτοξικότητας/περιγεννητικής ανάπτυξης έγινε σε κυνομόλους πθήκους σε 0,30 και 100 mg/kg (9-17 πθήκους ανά ομάδα) και δεν απεκάλυψε καμία ένδειξη κινδύνου στα έμβρυα λόγω του adalimumab. Μελέτες καρκινογένεσης και η πρότυπη εκτίμηση της γονιμότητας και μεταγεννητικής τοξικότητας δεν έγιναν με το adalimumab λόγω της απουσίας των κατάλληλων μοντέλων για ένα αντίσωμα με περιορισμένη διασταυρούμενη αντιδραστικότητα στο TNF τρωκτικών και την ανάπτυξη εξουδετερωτικών αντισωμάτων σε τρωκτικά.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαννιτόλη
Μονοϋδρικό κιτρικό οξύ
Κιτρικό νάτριο
Διυδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο
Φωσφορικό διυδρικό δινάτριο
Χλωριούχο νάτριο
Πολυσορβικό 80
Υδροξείδιο του νατρίου
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

18 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Φυλάσσετε τη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί. Μην καταψύχετε.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Ενέσιμο διάλυμα Trudexa 40 mg σε προγεμισμένη σύριγγα μίας χρήσης (γυαλί τύπου I) για χρήση από τον ασθενή:

Συσκευασίες:

- 1 προγεμισμένη σύριγγα (0,8 ml στείρο διάλυμα) με 1 επίθεμα αλκοόλης, σε κυψέλη.
- 2 προγεμισμένες σύριγγες (0,8 ml στείρο διάλυμα) καθεμία με 1 επίθεμα αλκοόλης, σε κυψέλη.
- 4 προγεμισμένες σύριγγες (0,8 ml στείρο διάλυμα) καθεμία με 1 επίθεμα αλκοόλης, σε κυψέλη.
- 6 προγεμισμένες σύριγγες (0,8 ml στείρο διάλυμα) καθεμία με 1 επίθεμα αλκοόλης, σε κυψέλη.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
United Kingdom

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

1 Σεπτεμβρίου 2003

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Trudexa 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα με προστατευτικό κάλυμμα βελόνης.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε 0,8 ml μίας δόσης προγεμισμένης σύριγγας περιέχει 40 mg adalimumab.
Το adalimumab είναι ένα ανθρώπινο ανασυνδυασμένο μονοκλωνικό αντίσωμα εκφρασμένο σε κύτταρα Ωθηκών Κινέζικων Hamster.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα με προστατευτικό κάλυμμα βελόνης.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Το Trudexa σε συνδυασμό με τη μεθοτρεξάτη, ενδείκνυται για:

- θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ενεργού ρευματοειδούς αρθρίτιδας των ενηλίκων ασθενών όταν η ανταπόκριση σε τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα συμπεριλαμβανομένης και της μεθοτρεξάτης έχει αποδειχθεί ανεπαρκής.
- τη θεραπεία της σοβαρής, ενεργού και εξελισσόμενης ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς στους οποίους δεν είχε προηγουμένως χορηγηθεί μεθοτρεξάτη.

Το Trudexa μπορεί να χορηγείται ως μονοθεραπεία στην περίπτωση δυσανεξίας σε μεθοτρεξάτη ή όταν η συνέχιση της θεραπείας με μεθοτρεξάτη κρίνεται ακατάλληλη.

Το Trudexa έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει την εξέλιξη της αρθρικής δομικής βλάβης, όπως αξιολογείται ακτινολογικά και ότι βελτιώνει τη λειτουργική ικανότητα όταν χορηγείται σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Το Trudexa ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργού και εξελισσόμενης ψωριασικής αρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς όταν η ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα έχει αποδειχθεί ανεπαρκής.

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Το Trudexa ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με σοβαρή ενεργό αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, όταν η ανταπόκριση στη συμβατική θεραπεία έχει αποδειχθεί ανεπαρκής.

Νόσος του Crohn

Το Trudexa ενδείκνυται για τη θεραπεία, της σοβαρής ενεργού νόσου του Crohn, σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν ανταποκριθεί σε πλήρη, επαρκή θεραπευτική αγωγή με ένα κορτικοστεροειδές και/ή με ένα ανοσοκατασταλτικό, ή οι οποίοι εμφάνισαν μη ανοχή ή αντένδειξη για τέτοιες θεραπείες.

Για θεραπεία έναρξης, το Trudexa θα πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή. Το Trudexa μπορεί να δοθεί ως μονοθεραπεία στην περίπτωση μη ανοχής σε κορτικοστεροειδή ή όταν η συνεχιζόμενη θεραπεία με κορτικοστεροειδή δεν ενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.2).

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το Trudexa θα πρέπει να αρχίσει και να παρακολουθείται από ειδικευμένους ιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, ψωριασικής αρθρίτιδας, αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας ή νόσου του Crohn. Στους ασθενείς που λαμβάνουν Trudexa θα πρέπει να δίνεται η ειδική ενημερωτική κάρτα.

Μετά από κατάλληλη εκπαίδευση στην τεχνική έγχυσης, οι ασθενείς μπορούν να κάνουν μόνοι τους την ένεση Trudexa εάν ο ιατρός τους το κρίνει εφικτό και κάτω από ιατρική παρακολούθηση, εάν κρίνεται αναγκαίο.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Trudexa, άλλες συγχρηγούμενες θεραπείες (π.χ. κορτικοστεροειδή και/ή ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες) θα πρέπει να βελτιστοποιούνται.

Ενήλικες

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η συνιστώμενη δοσολογία του Trudexa στους ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι 40 mg adalimumab ως μία δόση χορηγούμενη υποδόρια κάθε δεύτερη εβδομάδα. Η μεθοτρεξάτη θα πρέπει να συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Trudexa.

Τα γλυκοκορτικοειδή, τα σαλικυλικά, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, ή τα αναλγητικά μπορούν να συνεχισθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Trudexa. Για το συνδυασμό με τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα εκτός της μεθοτρεξάτης βλέπε κεφάλαια 4.4. και 5.1.

Στη μονοθεραπεία, μερικοί ασθενείς που παρουσιάζουν μειωμένη ανταπόκριση μπορεί να ωφεληθούν από μια αυξημένη δόση της τάξεως των 40 mg adalimumab κάθε εβδομάδα.

Ψωριασική αρθρίτιδα και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Η συνιστώμενη δόση Trudexa για ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα είναι 40 mg adalimumab ως μία δόση, χορηγούμενη υποδόρια κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Για όλες τις παραπάνω ενδείξεις, τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η κλινική ανταπόκριση επιτυγχάνεται συνήθως μέσα σε 12 εβδομάδες θεραπείας. Η συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να επαναξιολογείται με προσοχή σε κάποιο ασθενή ο οποίος δεν ανταποκρίθηκε σε αυτή την περίοδο.

Νόσος του Crohn

Το συνιστώμενο επαγωγικό δοσολογικό σχήμα για το Trudexa σε ενήλικες ασθενείς με νόσο του Crohn είναι 80 mg την εβδομάδα 0, ακολουθούμενο από 40 mg την εβδομάδα 2. Στην περίπτωση που υπάρχει η αναγκαιότητα για μια πιο γρήγορη ανταπόκριση στη θεραπεία, μπορεί να χορηγηθεί δόση 160 mg την εβδομάδα 0 (η δόση μπορεί να χορηγηθεί ως τέσσερις ενέσεις σε μία μέρα ή ως δύο ενέσεις ημερησίως για δύο συνεχείς ημέρες), 80 mg την εβδομάδα 2, γνωρίζοντας ότι ο κίνδυνος εκδήλωσης ανεπιθύμητων ενεργειών είναι μεγαλύτερος κατά τη διάρκεια της επαγωγής.

Μετά την αρχική θεραπεία, η συνιστώμενη δόση είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα με υποδόρια χορήγηση. Εναλλακτικά, εάν ένας ασθενής έχει διακόψει το Trudexa και τα σημεία και συμπτώματα της νόσου επανεμφανιστούν, το Trudexa μπορεί να επαναχορηγηθεί. Υπάρχει μικρή εμπειρία για την επαναχορήγηση μετά από 8 εβδομάδες από την προηγούμενη δόση.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης, τα κορτικοστεροειδή μπορούν να διακοπούν σταδιακά με βάση τις οδηγίες της κλινικής πρακτικής.

Μερικοί ασθενείς που εμφανίζουν μειωμένη κλινική ανταπόκριση είναι πιθανό να ωφεληθούν από την αύξηση της δόσης στα 40 mg κάθε εβδομάδα.

Μερικοί ασθενείς που δεν έχουν ανταποκριθεί μέχρι την εβδομάδα 4 είναι πιθανό να επωφεληθούν από τη συνεχιζόμενη θεραπεία συντήρησης μέχρι την εβδομάδα 12. Η συνέχιση της θεραπείας σε έναν ασθενή που δεν έχει ανταποκριθεί σε αυτό το διάστημα θα πρέπει να επανεκτιμηθεί προσεκτικά.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δε χρειάζεται προσαρμογή της δόσης.

Παιδιά και έφηβοι

Δεν υπάρχει εμπειρία στα παιδιά.

Μειωμένη νεφρική και/ή ηπατική λειτουργία

Το Trudexa δεν έχει μελετηθεί σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Δεν μπορούν να γίνουν υποδείξεις για τη δοσολογία.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Ενεργός φυματίωση ή άλλες σοβαρές λοιμώξεις όπως σήψη και ευκαιριακές λοιμώξεις (βλέπε παράγραφο 4.4).

Μέτρια έως σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA class III/IV) (βλέπε παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Λοιμώξεις

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για λοιμώξεις συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης, πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία με Trudexa. Επειδή η απέκκριση του adalimumab μπορεί να διαρκέσει μέχρι και 5 μήνες, η παρακολούθηση θα πρέπει να συνεχιστεί στη διάρκεια αυτής της περιόδου.

Η θεραπεία με το Trudexa δε θα πρέπει να ξεκινήσει σε ασθενείς με ενεργές λοιμώξεις συμπεριλαμβανομένων των χρόνιων ή τοπικών λοιμώξεων, μέχρις ότου οι λοιμώξεις τεθούν υπό έλεγχο.

Οι ασθενείς που αναπτύσσουν μια νέα λοίμωξη ενώ υποβάλλονται σε θεραπεία με Trudexa θα πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά. Η χορήγηση του Trudexa θα πρέπει να διακοπεί εάν ο ασθενής εμφανίσει μια νέα σοβαρή λοίμωξη, μέχρις ότου η λοίμωξη τεθεί υπό έλεγχο. Οι ιατροί θα πρέπει να είναι προσεκτικοί όταν πρόκειται να χορηγήσουν το Trudexa σε ασθενείς με ένα ιστορικό υποτροπιάζουσας λοίμωξης ή με προϋπάρχουσες καταστάσεις που ενδέχεται να προδιαθέτουν τους ασθενείς για λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης συγχορηγούμενων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων.

Σοβαρές λοιμώξεις, σήψη, φυματίωση και άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων θανάτου, έχουν αναφερθεί με τη χρήση του Trudexa.

Σοβαρές λοιμώξεις:

Σε κλινικές μελέτες έχει παρατηρηθεί ένας αυξημένος κίνδυνος σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς που λαμβάνουν Tgudexa και αναφορές από μελέτες μετά την κυκλοφορία υποστηρίζουν το εύρημα. Λοιμώξεις ιδιαίτερου ενδιαφέροντος είναι η πνευμονία, η πυελονεφρίτιδα, η σηπτική αρθρίτιδα και η σηψαιμία.

Φυματίωση:

Υπάρχουν αναφορές φυματίωσης σε ασθενείς που λαμβάνουν Tgudexa. Θα πρέπει να αναφερθεί ότι στην πλειοψηφία αυτών των αναφορών, η φυματίωση ήταν περισσότερο εξωπνευμονική, π.χ. διάχυτη.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tgudexa, όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογηθούν τόσο για ενεργό όσο και ανενεργό (λανθάνουσα) φυματίωση. Η αξιολόγηση αυτή θα πρέπει να περιλαμβάνει ένα λεπτομερές ιατρικό ιστορικό για ατομικό ιστορικό φυματίωσης ή πιθανή προηγούμενη επαφή με ασθενείς με ενεργό φυματίωση και προηγούμενη και/ή τρέχουσα ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Οι κατάλληλοι έλεγχοι π.χ. δερματική δοκιμασία φυματίωσης και ακτινογραφία θώρακος θα πρέπει να διενεργηθούν σε όλους τους ασθενείς (οι τοπικές οδηγίες μπορεί να εφαρμοστούν). Συνιστάται, να καταγράφονται οι έλεγχοι αυτοί, στην ειδική ενημερωτική κάρτα. Όσοι συνταγογραφούν θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψιν τους τον κίνδυνο ψευδώς αρνητικού αποτελέσματος της δερματικής δοκιμασίας φυματίωσης, ειδικά στους σοβαρά νοσούντες ή στους ανοσοκατασταλμένους ασθενείς.

Σε περίπτωση διάγνωσης ενεργούς φυματίωσης δε θα πρέπει να αρχίσει η θεραπεία με Tgudexa (βλέπε παράγραφο 4.3).

Εάν διαγνωσθεί λανθάνουσα φυματίωση, θα πρέπει, πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tgudexa, να ξεκινήσει μια κατάλληλη αντιφυματική προφύλαξη, σύμφωνα με τις τοπικές οδηγίες. Σε αυτή την περίπτωση, θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά η σχέση οφέλους/κινδύνου της θεραπείας με Tgudexa.

Οι ασθενείς θα πρέπει να λάβουν οδηγίες να καταφύγουν σε ιατρική συμβουλή εάν προκύψουν ενδείξεις/συμπτώματα (π.χ. επίμονος βήχας, φυσική αδυναμία/απώλεια βάρους, χαμηλός πυρετός) που μπορεί να υποδηλώνουν λοίμωξη από φυματίωση κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με Tgudexa.

Άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις:

Υπάρχουν αναφορές για σοβαρές ευκαιριακές λοιμώξεις, οι οποίες σχετίζονται με τη θεραπεία με Tgudexa, για παράδειγμα πνευμονία από *pneumocystis carinii*, διάχυτη ιστοπλάσμωση, λιστερίωση και ασπεργίλλωση.

Εάν ο ασθενής που λαμβάνει Tgudexa δείχνει παρατεταμένα/άτυπα συμπτώματ/σημεία λοιμώξεων ή γενικευμένη επιδείνωση, θα πρέπει να αξιολογούνται οι συνθήκες για επικρατούσες ευκαιριακές λοιμώξεις.

Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας

Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας B έχει προκύψει σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν TNF ανταγωνιστή συμπεριλαμβανομένου του Tgudexa, οι οποίοι είναι χρόνιοι φορείς του ιού. Μερικές περιπτώσεις είχαν θανατηφόρα έκβαση. Οι ασθενείς οι οποίοι έχουν κίνδυνο λοίμωξης από ιό ηπατίτιδας B θα πρέπει να αξιολογούνται για ενδείξεις προηγούμενης λοίμωξης από ιό ηπατίτιδας B πριν την έναρξη της θεραπείας με Tgudexa. Οι φορείς του ιού της ηπατίτιδας B οι οποίοι απαιτούν θεραπεία με Tgudexa θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα ενεργού λοίμωξης από ιό ηπατίτιδας B κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για αρκετούς μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα επαρκή δεδομένα για ασθενείς οι οποίοι είναι φορείς του ιού της ηπατίτιδας B και λαμβάνουν αντιϊκή θεραπεία σε συνδυασμό με TNF ανταγωνιστή, ώστε να εμποδίσουν την επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας B. Σε ασθενείς που εμφανίζουν επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας B, θα πρέπει να διακοπεί το Tgudexa και να γίνει έναρξη με αποτελεσματική αντιϊκή θεραπεία με κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία.

Νευρολογικά περιστατικά

Οι TNF ανταγωνιστές, συμπεριλαμβανομένου του Tgudexa, έχουν συσχετισθεί σε σπάνιες περιπτώσεις με την εμφάνιση ή την επιδείνωση κλινικών συμπτωμάτων και/ή ακτινολογικών εκδηλώσεων απομυελινωτικής νόσου. Απαιτείται προσοχή από όσους συνταγογραφούν όταν πρόκειται να χορηγήσουν το Tgudexa σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ή με πρόσφατη εκδήλωση απομυελινωτικών διαταραχών του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Αλλεργικές αντιδράσεις

Κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών δεν αναφέρθηκαν σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις με την υποδόρια χορήγηση του Tgudexa. Μη σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις σχετιζόμενες με το Tgudexa ήταν σπάνιες κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών. Μετά την κυκλοφορία, πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένης και της αναφυλαξίας μετά τη χορήγηση Tgudexa. Εάν προκύψει αναφυλακτική αντίδραση ή άλλη σοβαρή αλλεργική αντίδραση, η χορήγηση του Tgudexa θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και να ξεκινήσει η κατάλληλη θεραπεία.

Το κάλυμμα της βελόνας της σύριγγας περιέχει φυσικό ελαστικό (latex). Αυτό είναι πιθανό να προκαλέσει σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις σε ασθενείς ευαίσθητους στο latex.

Ανοσοκαταστολή

Σε μια μελέτη 64 ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα στους οποίους χορηγήθηκε το Tgudexa, δεν παρατηρήθηκε καταστολή της υπερευαισθησίας επιβραδυνόμενου τύπου, μείωση των επιπέδων ανοσοσφαιρίνης ή αλλαγή στον αριθμό των ενεργοποιητικών T- και B- κυττάρων και NK κυττάρων, των μονοκυττάρων/μακροφάγων και των ουδετερόφιλων.

Κακοήθειες και λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές

Στις ελεγχόμενες ομάδες κλινικών μελετών με TNF-ανταγωνιστές, περισσότερες περιπτώσεις κακοήθειας συμπεριλαμβανομένου και του λεμφώματος έχουν παρατηρηθεί μεταξύ ασθενών που λαμβάνουν TNF-ανταγωνιστές συγκριτικά με τους μάρτυρες. Παρόλα αυτά, η συχνότητα εμφάνισης ήταν σπάνια. Επιπλέον, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης λεμφώματος σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα πάσχοντες από χρόνια, υψηλής ενεργότητας, φλεγμονώδη νόσο, το οποίο περιπλέκει την αξιολόγηση του κινδύνου. Με την παρούσα γνώση, δεν μπορεί να αποκλειστεί πιθανός κίνδυνος ανάπτυξης λεμφώματος ή άλλων κακοηθειών σε ασθενείς που τους χορηγείται θεραπεία με TNF-ανταγωνιστή.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες που περιέλαβαν ασθενείς με ιστορικό κακοήθειας ή με ασθενείς που συνεχίζουν τη θεραπεία παρά την ανάπτυξη κακοήθειας κατά τη διάρκεια της λήψης Tgudexa. Για αυτό απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη χορήγηση Tgudexa σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.8).

Σε μία ερευνητική κλινική μελέτη, η οποία αξιολογεί τη χρήση ενός anti-TNF παράγοντα, του infliximab, σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσο (ΧΑΠ), έχουν αναφερθεί περισσότερες κακοήθειες, κυρίως στον πνεύμονα ή στην κεφαλή και στον τράχηλο, στους ασθενείς που λάμβαναν infliximab συγκριτικά με τους μάρτυρες. Όλοι οι ασθενείς είχαν ιστορικό συχνού καπνίσματος. Επομένως, θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή, όταν χρησιμοποιείται οποιοσδήποτε TNF-ανταγωνιστής σε ΧΑΠ ασθενείς, όπως επίσης και σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για κακοήθεια εξαιτίας του συχνού καπνίσματος.

Αιματολογικές αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις πανκυτταροπενίας συμπεριλαμβανομένης και της απλαστικής αναιμίας κατά τη χορήγηση ανταγωνιστών TNF. Ανεπιθύμητες ενέργειες του αιματολογικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης και της ιατρικά σημαντικής κυτταροπενίας (π.χ. θρομβοπενία, λευκοπενία) έχουν σπανίως αναφερθεί με το Tgudexa. Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται

ώστε να αναζητήσουν άμεση ιατρική υποστήριξη εάν εμφανίσουν σημεία και συμπτώματα ύποπτα για δυσκρασία του αίματος (π.χ. επιμένων πυρετός, μώλωπες, αιμορραγία, ωχρότητα) ενώ τους έχει χορηγηθεί Trudexa. Διακοπή της θεραπείας με Trudexa θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με επιβεβαιωμένα σημαντικές αιματολογικές ανωμαλίες.

Εμβόλια

Παρόμοιες αποκρίσεις αντισωμάτων ως προς το τυπικό 23-σθενές πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο και του τριδύναμου εμβολιασμού κατά του ιού της γρίπης, παρατηρήθηκαν σε μία μελέτη σε 226 ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα στους οποίους χορηγήθηκε adalimumab ή εικονικό φάρμακο. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για τη δευτερογενή μετάδοση της λοίμωξης από εμβόλια από ζώντες μικροοργανισμούς σε ασθενείς που λαμβάνουν Trudexa. Οι ασθενείς που λαμβάνουν Trudexa είναι δυνατό να κάνουν ταυτόχρονα εμβολιασμούς, εκτός των εμβολίων από ζώντες μικροοργανισμούς.

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

Σε μία κλινική μελέτη με έναν άλλο ανταγωνιστή του TNF, παρατηρήθηκε επιδείνωση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και αύξηση της θνησιμότητας λόγω συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις επιδείνωσης συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς που έλαβαν Trudexa. Το Trudexa θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA class I/II). Το Trudexa αντενδείκνυται στη μέτρια ή σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.3.). Η θεραπεία με το Trudexa θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που αναπτύσσουν νέα συμπτώματα ή εμφανίζουν επιδείνωση συμπτωμάτων συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας.

Αυτοάνοσες διεργασίες

Η θεραπεία με Trudexa ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό αυτοάνοσων αντισωμάτων. Η επίδραση της μακροχρόνιας θεραπείας με Trudexa στην ανάπτυξη αυτοάνοσων νοσημάτων είναι άγνωστη. Εάν ένας ασθενής αναπτύσσει συμπτώματα ύποπτα για σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο μετά τη χορήγηση με το Trudexa και έχει θετικά αντισώματα κατά διπλής έλικος DNA, δε θα πρέπει να χορηγείται περαιτέρω θεραπεία με Trudexa (βλέπε παράγραφο 4.8).

Ταυτόχρονη χορήγηση TNF-ανταγωνιστές και anakinra

Σοβαρές λοιμώξεις παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες με ταυτόχρονη χορήγηση anakinra και άλλου TNF-ανταγωνιστή του etanercept, χωρίς κανένα επιπρόσθετο κλινικό όφελος συγκρινόμενη με τη χορήγηση του etanercept ως μονοθεραπεία. Εξαιτίας της φύσης των ανεπιθυμητών ενεργειών που παρατηρήθηκαν με το συνδυασμό etanercept και anakinra, είναι πιθανό να προκύψουν όμοιες τοξικές επιδράσεις με το συνδυασμό anakinra και άλλου TNF-ανταγωνιστή. Ως εκ τούτου, ο συνδυασμός του adalimumab με anakinra δε συνιστάται.

Χειρουργικές επεμβάσεις

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία για την ασφάλεια στις χειρουργικές επεμβάσεις ασθενών που λαμβάνουν Trudexa. Ο μεγάλος χρόνος ημίσειας ζωής του adalimumab θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν προγραμματίζεται μια χειρουργική επέμβαση. Ο ασθενής ο οποίος πρέπει να υποβληθεί σε επέμβαση ενώ είναι υπό θεραπεία με Trudexa θα πρέπει να παρακολουθείται στενά για λοιμώξεις και να λαμβάνονται τα ανάλογα μέτρα. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία για την ασφάλεια σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αρθροπλαστική επέμβαση ενώ λαμβάνουν Trudexa.

Απόφραξη του λεπτού εντέρου

Η μη ανταπόκριση στη θεραπεία για τη νόσο του Crohn είναι πιθανό να υποδηλώνει τη παρουσία ινώδους στενώματος το οποίο είναι πιθανό να απαιτεί χειρουργική αντιμετώπιση. Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι το Trudexa δεν επιδεινώνει ούτε προκαλεί στενώματα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το Tgudexa έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και ψωριασική αρθρίτιδα που λαμβάνουν Tgudexa σαν μονοθεραπεία και σε ασθενείς που ταυτόχρονα λαμβάνουν και μεθοτρεξάτη. Ο σχηματισμός αντισωμάτων ήταν χαμηλότερος όταν το Tgudexa δόθηκε σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη σε σύγκριση με τη χρήση του ως μονοθεραπεία. Η χορήγηση του Tgudexa χωρίς μεθοτρεξάτη οδήγησε σε αυξημένο σχηματισμό αντισωμάτων, αύξηση της κάθαρσης του adalimumab και μειωμένη αποτελεσματικότητα του adalimumab (βλέπε παράγραφο 5.1).

4.6 Κύηση και γαλουχία

Για το Tgudexa, δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για έκθεση κατά τις κύσεις. Σε μια μελέτη τοξικότητας στην ανάπτυξη που διεξήχθη σε πηθήκους, δεν υπήρξαν ενδείξεις μητρικής τοξικότητας, εμβρυοτοξικότητας ή τερατογένεσης. Δεν είναι διαθέσιμα προκλινικά δεδομένα για τη νεογνική τοξικότητα ούτε και για τις επιδράσεις του adalimumab επί της γονιμότητας (βλέπε παράγραφο 5.3).

Λόγω της αναστολής του TNFα, το adalimumab χορηγούμενο κατά τη διάρκεια της κύησης ενδέχεται να επηρεάσει τις φυσιολογικές άνοσες αποκρίσεις του νεογνίου. Η χορήγηση του adalimumab δε συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης. Στις γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συνιστάται να χρησιμοποιούν κατάλληλη αντισύλληψη για την αποφυγή εγκυμοσύνης την οποία και να συνεχίζουν για τουλάχιστον πέντε μήνες μετά την τελευταία θεραπεία με Tgudexa.

Χρήση κατά τη διάρκεια της γαλουχίας

Δεν είναι γνωστό εάν το adalimumab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα ή απορροφάται συστηματικά μετά από κατάποση.

Ως εκ τούτου, επειδή οι ανθρώπινες ανοσοσφαιρίνες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα, οι γυναίκες δε θα πρέπει να θηλάζουν για τουλάχιστον πέντε μήνες μετά την τελευταία θεραπεία με Tgudexa.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κλινικές μελέτες

Το Tgudexa μελετήθηκε σε 5293 ασθενείς κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων και ανοιχτών μελετών για περίοδο μέχρι 60 μήνες. Αυτές οι μελέτες περιελάμβαναν τόσο ασθενείς με πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα όσο και με μακροχρόνια νόσο καθώς και ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και νόσο του Crohn. Τα δεδομένα του Πίνακα 1 βασίζονται στις ελεγχόμενες Μελέτες (I-IX, CLASSIC I, GAIN και CHARM) (που περιγράφονται στην παράγραφο 5.1) και οι οποίες περιλαμβάνουν 3271 ασθενείς που λαμβάνουν Tgudexa και 1809 ασθενείς που λαμβάνουν εικονικό ή δραστικό φάρμακο κατά τη διάρκεια της περιόδου ελέγχου.

Το ποσοστό των ασθενών που διέκοψαν τη θεραπεία λόγω σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη διάρκεια της διπλής-τυφλής, ελεγχόμενης φάσης των Μελετών I-IX, CLASSIC I, GAIN και CHARM ήταν 5,7% για τους ασθενείς που έλαβαν το Tgudexa και 5,3% για τους μάρτυρες ασθενείς.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που τουλάχιστον συσχετίζονται πιθανώς με το adalimumab για τις Μελέτες I-IX CLASSIC I GAIN και CHARM, τόσο κλινικά όσο και εργαστηριακά, παρουσιάζονται ανά κατηγορία οργάνου συστήματος και συχνότητας (πολύ συχνές $\geq 1/10$, συχνές $\geq 1/100 < 1/10$, όχι συχνές $\geq 1/1000 < 1/100$) και σπάνιες $< 1/1000$ στον Πίνακα 1 που ακολουθεί. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1
Ανεπιθύμητες Ενέργειες στις Κλινικές Μελέτες

Κατηγορία οργάνου συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Μολύνσεις και παρασιτώσεις	Συχνές Όχι συχνές Σπάνιες	λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού (συμπεριλαμβανομένων πνευμονίας, βρογχίτιδας), ιογενείς λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων γρίπης, ερπητικής λοίμωξης), καντιντίαση, βακτηριακές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένης ουρολοίμωξης), λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού σηψαιμία, ευκαιριακές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων φυματίωσης, ιστοπλάσμωσης), απόστημα, σηπτική αρθρίτιδα, λοίμωξη τραύματος, δερματική λοίμωξη (συμπεριλαμβανομένων κυτταρίτιδας και μολυσματικού κηρίου), επιπολείς μυκητιασικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων δέρματος, ονύχων και ποδών) νεκρωτική περιτονίτιδα, ιογενής μηνιγγίτιδα, εκκολπωματίτιδα
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθοριζόμενα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	Όχι συχνές Σπάνιες	θήλωμα του δέρματος λέμφωμα, όγκοι συμπαγών οργάνων (συμπεριλαμβανομένων μαστού, ωοθηκών, όρχεων), ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα του δέρματος
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Συχνές Όχι συχνές Σπάνιες	λεμφοπενία ουδετεροπενία (συμπεριλαμβανομένης ακοκκιοκυτταραιμίας), λευκοπενία, θρομβοπενία, αναιμία, λεμφαδενοπάθεια, λευκοκυττάρωση πανκυτταροπενία, ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές Σπάνιες	συστηματικός ερυθματώδης λύκος, αγγειοίδημα, υπερευαισθησία στο φάρμακο, εποχική αλλεργία ορονοσία
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Σπάνιες	διαταραχή του θυρεοειδούς (συμπεριλαμβανομένης βρογχοκήλης)

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Όχι συχνές Σπάνιες	υποκαλιαιμία, αυξημένα λιπίδια, διαταραχές της όρεξης (συμπεριλαμβανομένης ανορεξίας), υπερουριχαιμία υπερασβεστιαίμια
Ψυχιατρικές διαταραχές	Όχι συχνές	διαταραχές διάθεσης, άγχος (συμπεριλαμβανομένων νευρικότητας και διέγερσης)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές Όχι συχνές Σπάνιες	ζάλη (συμπεριλαμβανομένου ιλίγγου), κεφαλαλγία, νευρολογικές αισθητικές διαταραχές (συμπεριλαμβανομένων παραισθησιών) συγκοπή, ημικρανία, τρόμος, διαταραχές του ύπνου κατά πλάκας σκλήρυνση
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές Όχι συχνές Σπάνιες	λοιμώξη, ερεθισμός ή φλεγμονή του οφθαλμού οπτική διαταραχή, διαταραχές του οφθαλμικού αισθήματος πανοφθαλμίτιδα, ιρίτιδα, γλαύκωμα
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Όχι συχνές Σπάνιες	εμβοές, δυσφορία του ωτός (συμπεριλαμβανομένων πόνου και οιδήματος) απώλεια ακοής
Καρδιακές διαταραχές	Όχι συχνές Σπάνιες	αρρυθμίες, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών καρδιακή ανακοπή, ανεπάρκεια στεφανιαίας αρτηρίας, στηθάγχη, περικαρδιακή συλλογή
Αγγειακές διαταραχές	Όχι συχνές Σπάνιες	υπέρταση, έξαψη, αιμάτωμα απόφραξη αγγείων, στένωση της αορτής, θρομβοφλεβίτιδα, ανεύρυσμα ακοής
Διαταραχές του αναπνευστικού, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Συχνές Όχι συχνές Σπάνιες	βήχας, ρινοφαρυγγικό άλγος άσθμα, δύσπνοια, δυσφωνία, ρινική συμφόρηση πνευμονικό οίδημα, οίδημα φάρυγγα, πλευριτική συλλογή, πλευρίτιδα
Διαταραχές του	Συχνές	διάρροια, κοιλιακό άλγος, στοματίτιδα και

γαστρεντερικού συστήματος	Όχι συχνές Σπάνιες	εξέλκωση του στόματος, ναυτία αιμορραγία του ορθού, γαστρίτιδα, έμετος, δυσπεψία, τυμπανισμός κοιλίας, δυσκοιλιότητα στένωση του εντέρου, κολίτιδα, εντερίτιδα, οισοφαγίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Συχνές Σπάνιες	ηπατικά ένζυμα αυξημένα ηπατική νέκρωση, ηπατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές Όχι συχνές Σπάνιες	εξάνθημα, δερματίτιδα και έκζεμα, κνησμός, απώλεια μαλλιών κνίδωση, ψωρίαση, εκχύμωση και αυξημένοι μώλωπες, πολύμορφο ερύθημα, υποδερματίτιδα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών	Συχνές Σπάνιες	μυοσκελετικό άλγος ραβδομύολυση
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Όχι συχνές Σπάνιες	αιματουρία, νεφρική δυσλειτουργία, συμπτώματα από την ουροδόχο κύστη και την ουρήθρα πρωτεϊνουρία, άλγος νεφρού
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Όχι συχνές	διαταραχές καταμήνιου κύκλου και αιμορραγία μήτρας
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές Συχνές	αντίδραση της θέσης ένεσης (συμπεριλαμβανομένων άλγους, διόγκωσης, ερυθρότητας ή κνησμού) πυρεξία, κόπωση (συμπεριλαμβανομένων εξασθένησης και αισθήματος κακουχίας)

	Όχι συχνές	θωρακικό άλγος, οίδημα, γριπώδης συνδρομή
Παρακλινικές εξετάσεις	Όχι συχνές	κρεατινίνη ορού αυξημένη, χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης παρατεταμένος, ύπαρξη αυτοαντισωμάτων
Κακώσεις και δηλητηριάσεις	Όχι συχνές	τυχαία κάκωση, καθυστερημένη επούλωση

Αντιδράσεις της θέσης ένεσης

Στις δώδεκα ελεγχόμενες μελέτες, το 16% των ασθενών που έλαβαν Trudexa παρουσίασαν αντιδράσεις της θέσης ένεσης (ερύθημα και/ή κνησμός, αιμορραγία, πόνος ή οίδημα), συγκριτικά με το 10% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο ή φάρμακο μάρτυρα. Οι αντιδράσεις της θέσης ένεσης γενικά δεν οδήγησαν στη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος.

Λοιμώξεις

Στις δώδεκα ελεγχόμενες μελέτες, το ποσοστό λοίμωξης ήταν 1,49 ανά έτος ασθενή στους ασθενείς που έλαβαν Trudexa και 1,42 ανά έτος ασθενή σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και φάρμακο μάρτυρα. Οι λοιμώξεις περιελάμβαναν κυρίως λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού, βρογχίτιδα και ουρολοίμωξη. Οι περισσότεροι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία με Trudexa αφού υποχώρησε η λοίμωξη.

Η εμφάνιση σοβαρών λοιμώξεων ήταν 0,03 ανά έτος ασθενή σε ασθενείς που έλαβαν Trudexa και 0,03 ανά έτος ασθενή σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και φάρμακο μάρτυρα.

Σε ελεγχόμενες και ανοιχτές μελέτες με Trudexa, έχουν αναφερθεί σοβαρές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων και θανατηφόρων λοιμώξεων, οι οποίες εμφανίστηκαν σπάνια), οι οποίες περιλαμβάνουν αναφορές φυματίωσης (περιλαμβάνεται και κεγχροειδής και εξωπνευμονική) και διηθητικές ευκαιριακές λοιμώξεις (π.χ. διάχυτη ιστοπλάσμωση, πνευμονία από *pneumocystis carinii*, ασπεργίλλωση και λιστερίωση). Στις περισσότερες περιπτώσεις η φυματίωση εμφανίστηκε μέσα στους πρώτους οκτώ μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας και είναι πιθανό να συνδέεται με υποτροπή λανθάνουσας νόσου.

Κακοήθειες και λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές

Κατά τη διάρκεια των ελεγχόμενων τμημάτων δέκα μελετών Trudexa σε λιγότερο από 12 εβδομάδες διάρκεια (I-IX και CHARM) σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και νόσο του Crohn, παρατηρήθηκαν κακοήθειες, εκτός του λεμφώματος και του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος, με συχνότητα (95% διάστημα εμπιστοσύνης) 5,7 (3,3, 10,1) ανά 1000 ασθενείς-έτη μεταξύ 2887 ασθενών που έλαβαν Trudexa έναντι 4,1 (1,5, 10,9) ανά 1000 ασθενείς-έτη μεταξύ 1570 ασθενών μαρτύρων (η μέση διάρκεια της θεραπείας ήταν 5,7 μήνες για το Trudexa και 5,5 μήνες για τους ασθενείς μάρτυρες). Η συχνότητα (95% διάστημα εμπιστοσύνης) των μη μελανωματικών καρκίνων του δέρματος ήταν 7,6 (4,7, 12,4) ανά 1000 ασθενείς-έτη μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν Trudexa και 2,0 (0,5, 8,2) ανά 1000 ασθενείς-έτη μεταξύ των ασθενών μαρτύρων. Από αυτούς τους καρκίνους του δέρματος, έχει παρατηρηθεί καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο με συχνότητα (95% διάστημα εμπιστοσύνης) 2,4 (1,0, 5,7) ανά 1000 ασθενείς-έτη μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν Trudexa και 0 ανά 1000 ασθενείς-έτη μεταξύ των ασθενών μαρτύρων. Η συχνότητα (95% διάστημα εμπιστοσύνης) των λεμφωμάτων ήταν 1,0 (0,2, 3,8) ανά 1000 ασθενείς-έτη μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν Trudexa και 1,0 (0,1, 7,3) ανά 1000 ασθενείς-έτη μεταξύ των ασθενών μαρτύρων.

Όταν συνδυαστούν ελεγχόμενα μέρη δέκα μελετών (I-IX και CHARM) και σε εξέλιξη ανοιχτές μελέτες επέκτασης με μία μέση διάρκειας περίπου 2 χρόνια συμπεριλαμβανομένων 4843 ασθενών και πάνω από 13000 ασθενείς-έτη θεραπείας, η παρατηρηθείσα συχνότητα κακοηθειών, εκτός του

λεμφώματος και του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος είναι περίπου 13,6 ανά 1000 ασθενείς-έτη. Η παρατηρηθείσα συχνότητα των μη μελανωματικών καρκίνων του δέρματος είναι περίπου 9,0 ανά 1000 ασθενείς-έτη και η παρατηρηθείσα συχνότητα του λεμφώματος είναι περίπου 1,2 ανά 1000 ασθενείς-έτη.

Από την μετά την κυκλοφορία από τον Ιανουάριο του 2003, κυρίως σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, η καταγραφηθείσα συχνότητα των κακοηθειών εκτός του λεμφώματος και των μη μελανωματικών καρκίνων του δέρματος είναι περίπου 1,7 ανά 1000 ασθενείς-έτη. Η καταγραφηθείσα συχνότητα για τους μη μελανωματικούς καρκίνους του δέρματος και λεμφώματα είναι περίπου 0,2 και 0,4 ανά 1000 ασθενείς-έτη, αντιστοίχως (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αυτοαντισώματα

Δείγματα ορού των ασθενών ελέγχθηκαν για αυτοαντισώματα σε πολλαπλές χρονικές στιγμές στις Μελέτες ρευματοειδούς αρθρίτιδας I-V. Σε αυτές τις μελέτες, το 11,9% των ασθενών που έλαβαν Trudexa και το 8,1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο καθώς και φάρμακο μάρτυρα με αρνητικούς τίτλους αντιπυρηνικών αντισωμάτων πριν από την έναρξη της θεραπείας παρουσίασαν θετικούς τίτλους κατά την εβδομάδα 24. Δύο από τους 3441 ασθενείς που έλαβαν Trudexa σε όλες τις μελέτες ρευματοειδούς και ψωριασικής αρθρίτιδας ανέπτυξε κλινικά σημεία ενδεικτικά νέου συνδρόμου τύπου συστηματικού ερυθρηματώδους λύκου. Ο ασθενής παρουσίασε βελτίωση μετά τη διακοπή της θεραπείας. Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε νεφρίτιδα του λύκου ή συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα.

Αύξηση των ηπατικών ενζύμων

Κλινικές μελέτες ρευματοειδούς αρθρίτιδας: στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες ρευματοειδούς αρθρίτιδας (Μελέτες I-IV), οι αυξήσεις της ALT ήταν παρόμοιες σε ασθενείς που ελάμβαναν adalimumab ή εικονικό φάρμακο. Σε ασθενείς με πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα (διάρκεια ασθένειας λιγότερο από 3 έτη) (Μελέτη V), οι αυξήσεις της ALT ήταν πιο συνήθεις στη συνδυασμένη θεραπεία (Trudexa/methotrexate) συγκρινόμενες με τη μονοθεραπεία μεθοτρεξάτης ή τη μονοθεραπεία Trudexa.

Κλινικές μελέτες ψωριασικής αρθρίτιδας: αυξήσεις της ALT ήταν πιο συνήθεις σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα (Μελέτες VI-VII) συγκρινόμενες με ασθενείς σε κλινικές μελέτες ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Σε όλες τις μελέτες (I-VII), οι ασθενείς με αυξημένη ALT ήταν ασυμπτωματικοί και στις περισσότερες περιπτώσεις οι αυξήσεις ήταν παροδικές και υποχώρησαν κατά τη συνέχιση της θεραπείας.

Κλινικές μελέτες νόσου του Crohn: σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, οι αυξήσεις της ALT ήταν παρόμοιες σε ασθενείς που έλαβαν adalimumab και σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες από παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία ή από κλινικές μελέτες Φάσης IV

Οι παρακάτω επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Πίνακα 2 έχουν αναφερθεί από κλινικές μελέτες παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία ή Φάσης IV:

Πίνακας 2

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε Κλινικές Μελέτες Παρακολούθησης μετά την Κυκλοφορία Φάσης IV

Κατηγορία οργάνου συστήματος	Ανεπιθύμητες Ενέργειες
Ηπατοχολικές διαταραχές	επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	απομυελινωτικές διαταραχές (π.χ. οπτική νευρίτιδα)

Αναπνευστικές, θωρακικές και μεσοθωρακικές διαταραχές	διάμεση πνευμονοπάθεια, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονικής ίνωσης
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	δερματική αγγειίτιδα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	αναφυλαξία

4.9 Υπερδοσολογία

Κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα που οδήγησε σε περιορισμό της δόσης. Το υψηλότερο επίπεδο δόσης που έχει αξιολογηθεί ήταν οι πολλαπλές ενδοφλέβιες δόσεις των 10 mg/kg.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ειδικό ανοσοκατασταλτικό παράγοντες. Κωδικός ATC: L04AA17

Μηχανισμός δράσης

Το adalimumab δεσμεύει ειδικά τον TNF και εξουδετερώνει τη βιολογική λειτουργία του TNF αναστέλλοντας την αλληλεπίδρασή του με τους p55 και p75 υποδοχείς TNF στη επιφάνεια των κυττάρων.

Το adalimumab τροποποιεί επίσης τις βιολογικές απαντήσεις που επάγονται ή ρυθμίζονται από τον TNF, συμπεριλαμβανομένων των αλλαγών στα επίπεδα των μορίων προσκόλλησης που ευθύνονται για τη μετακίνηση των λευκοκυττάρων (ELAM-1, VCAM-1 και ICAM-1 με ένα IC₅₀ των 1-2 x10⁻¹⁰ M).

Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Μετά τη θεραπεία με Trudexa, παρατηρήθηκε μια ταχεία μείωση των επιπέδων των δεικτών της οξείας φάσεως της φλεγμονής (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και ταχύτητα καθίζησης των ερυθροκυττάρων (ESR)) και των κυτοκινών του ορού (IL-6), συγκριτικά με τα επίπεδα που παρατηρήθηκαν πριν από την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Τα επίπεδα ορού των μέταλλο-πρωτεϊνών της μεσοκυττάριας ουσίας (MMP-1 και MMP-3) που προκαλούν ανακατασκευή του ιστού που ευθύνεται για την καταστροφή του χόνδρου μειώθηκαν επίσης μετά τη χορήγηση του Trudexa. Οι ασθενείς που έλαβαν το Trudexa παρουσίασαν συνήθως βελτίωση των αιματολογικών σημείων της χρόνιας φλεγμονής.

Ταχεία μείωση των επιπέδων της CRP παρατηρήθηκε σε ασθενείς με νόσο του Crohn.

Κλινικές μελέτες

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Το Trudexa αξιολογήθηκε σε πάνω από 3000 ασθενείς σε όλες τις κλινικές μελέτες ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Μερικοί ασθενείς έλαβαν το φάρμακο για περίοδο μέχρι 60 μήνες. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Trudexa για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας αξιολογήθηκαν σε πέντε τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές και καλώς ελεγχόμενες μελέτες.

Η Μελέτη I αξιολόγησε 271 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι ήταν ≥ 18 ετών, είχαν αποτύχει στη θεραπεία με ένα τουλάχιστον τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο και είχαν ανεπαρκή αποτελεσματικότητα με χορήγηση μεθοτρεξάτης σε δόσεις των 12,5 έως 25 mg (10 mg σε περίπτωση δυσανεξίας στη μεθοτρεξάτη) ανά εβδομάδα και στους οποίους η δόση της μεθοτρεξάτης παρέμεινε σταθερή σε 10 έως 25 mg ανά εβδομάδα. Δόσεις

των 20, 40 ή 80 mg Trudexa ή εικονικού φαρμάκου χορηγήθηκαν ανά δεύτερη εβδομάδα επί 24 εβδομάδες.

Η Μελέτη II αξιολόγησε 544 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι ήταν ≥ 18 ετών και είχαν αποτύχει στη θεραπεία με ένα τουλάχιστον τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο. Δόσεις των 20 ή 40 mg Trudexa χορηγήθηκαν με υποδόρια ένεση ανά δεύτερη εβδομάδα με εικονικό φάρμακο στις ενδιάμεσες εβδομάδες ή κάθε εβδομάδα επί 26 εβδομάδες. Το εικονικό φάρμακο χορηγήθηκε κάθε εβδομάδα για την ίδια χρονική διάρκεια. Δε χορηγήθηκε κανένα άλλο τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο.

Η Μελέτη III αξιολόγησε 619 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι ήταν ≥ 18 ετών, είχαν ανεπαρκή αποτελεσματικότητα με τη μεθοτρεξάτη σε δόσεις των 12,5 έως 25 mg (10 mg σε περίπτωση δυσανεξίας στη μεθοτρεξάτη) ανά εβδομάδα και στους οποίους η δόση της μεθοτρεξάτης παρέμεινε σταθερή σε 12,5 έως 25 mg ανά εβδομάδα. Υπήρχαν τρεις ομάδες σε αυτή τη μελέτη. Η πρώτη έλαβε ενέσεις εικονικού φαρμάκου ανά εβδομάδα επί 52 εβδομάδες. Η δεύτερη έλαβε 20 mg Trudexa ανά εβδομάδα επί 52 εβδομάδες. Η τρίτη ομάδα έλαβε 40 mg Trudexa ανά δεύτερη εβδομάδα με ενέσεις εικονικού φαρμάκου στις ενδιάμεσες εβδομάδες. Στη συνέχεια, οι ασθενείς συμμετείχαν σε ανοιχτή μελέτη επέκτασης στην οποία 40 mg Trudexa χορηγήθηκαν κάθε δεύτερη εβδομάδα μέχρι 60 μήνες.

Η Μελέτη IV αξιολόγησε κυρίως την ασφάλεια σε 636 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι ήταν ≥ 18 ετών. Οι ασθενείς είτε δεν είχαν λάβει τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο ή παρέμειναν στην προϋπάρχουσα αντιρευματική θεραπεία τους με την προϋπόθεση ότι η θεραπεία αυτή ήταν σταθερή για τουλάχιστον 28 ημέρες. Οι θεραπείες αυτές περιλαμβάνουν μεθοτρεξάτη, λεφλουνομίδα, υδροξυχλωροκίνη, σουλφασαλαζίνη, και/ή άλατα χρυσού. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 40 mg Trudexa ή εικονικό φάρμακο ανά δεύτερη εβδομάδα επί 24 εβδομάδες.

Η Μελέτη V αξιολόγησε 799 ενήλικες ασθενείς στους οποίους δεν είχε χορηγηθεί ποτέ μεθοτρεξάτη με μέτρια ή σοβαρή πρόιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα (μέση διάρκεια θεραπείας λιγότερο από 9 μήνες). Αυτή η μελέτη αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα θεραπείας συνδυασμού μεθοτρεξάτης με Trudexa 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, του Trudexa 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα ως μονοθεραπεία και της μεθοτρεξάτης ως μονοθεραπεία, όσον αφορά στη μείωση σημείων, συμπτωμάτων και το βαθμό εξέλιξης της αρθρικής βλάβης στη ρευματοειδή αρθρίτιδα για 104 εβδομάδες.

Η πρωτεύουσα παράμετρος αξιολόγησης στις Μελέτες I, II και III και η δευτερεύουσα παράμετρος αξιολόγησης στη Μελέτη IV ήταν το ποσοστό των ασθενών που επέτυχαν ανταπόκριση κατά ACR 20 στην εβδομάδα 24 ή 26. Η πρωτεύουσα παράμετρος αξιολόγησης στη Μελέτη V ήταν το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν απόκριση κατά ACR 50 στην εβδομάδα 52. Η Μελέτη III και V είχαν μία επιπρόσθετη πρωτεύουσα παράμετρο αξιολόγησης κατά την εβδομάδα 52, την επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου (βάσει των ακτινολογικών ευρημάτων). Η Μελέτη III είχε επίσης ως πρωτεύουσα παράμετρο αξιολόγησης τις αλλαγές στην ποιότητα ζωής.

ACR απάντηση

Το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν Trudexa και εμφάνισαν απαντήσεις ACR 20, 50 και 70 ήταν σταθερό στις μελέτες I, II και III. Τα αποτελέσματα της δόσης των 40 mg ανά εβδομάδα συνοψίζονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3: ACR Απαντήσεις σε Μελέτες Ελεγχόμενες με Εικονικό Φάρμακο (Ποσοστό Ασθενών)

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

^a Μελέτη I στις 24 εβδομάδες, Μελέτη II στις 26 εβδομάδες και Μελέτη III στις 24 και 52 εβδομάδες

^b 40 mg Trudexa χορηγούμενο ανά δεύτερη εβδομάδα

^c MTX = μεθοτρεξάτη

**p < 0,01, Trudexa έναντι εικονικού φαρμάκου

Στις Μελέτες I-IV, όλα τα μεμονωμένα στοιχεία των απαντήσεων σύμφωνα με το ACR (αριθμός επώδυνων και διογκωμένων αρθρώσεων, αξιολόγηση της δραστηριότητας της νόσου και του άλγους από τον ιατρό και τον ασθενή, τιμές δείκτη ανικανότητας (HAQ) και επίπεδα CRP (mg/dl)) βελτιώθηκαν στις 24 ή 26 εβδομάδες έναντι του εικονικού φαρμάκου. Στη Μελέτη III, οι βελτιώσεις αυτές διατηρήθηκαν καθόλη τη διάρκεια των 52 εβδομάδων. Επιπλέον, τα ποσοστά απόκρισης ACR διατηρήθηκαν στην πλειοψηφία των ασθενών που έλαβαν μέρος στην ανοιχτή μελέτη επέκτασης μέχρι την 104^η εβδομάδα. 114 από 207 ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία με Trudexa 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα για 60 μήνες. Μεταξύ αυτών, 86, 72 και 41 ασθενείς είχαν ACR 20/50/70 απάντηση, αντίστοιχα κατά το μήνα 60.

Στη Μελέτη IV, η ACR 20 απάντηση των ασθενών που έλαβαν Trudexa μαζί με τη συνήθη θεραπεία, ήταν στατιστικά σημαντικά καλύτερη συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο μαζί με τη συνήθη θεραπεία (p < 0,001).

Στις Μελέτες I-IV, οι ασθενείς που έλαβαν Trudexa πέτυχαν στατιστικά σημαντικές ACR 20 και 50 απαντήσεις συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο για μια περίοδο μιας έως δύο εβδομάδων μετά την έναρξη της θεραπείας.

Στη Μελέτη V σε ασθενείς με πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα στους οποίους δεν είχε χορηγηθεί ποτέ μεθοτρεξάτη, η θεραπεία συνδυασμού με Trudexa και μεθοτρεξάτη οδήγησε σε γρηγορότερες και σημαντικά μεγαλύτερες ACR αποκρίσεις από τη μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη στην εβδομάδα 52 και οι αποκρίσεις διατηρήθηκαν στην εβδομάδα 104 (βλέπε Πίνακα 4).

Πίνακας 4: ACR Απαντήσεις στη Μελέτη V (% Ασθενών)

Απάντηση	MTX n=257	Trudexa n=274	Trudexa/MT X n=268	p-value ^a	p-value ^b	p-value ^γ
ACR 20						
Εβδομάδα 52	62.6%	54.4%	72.8%	0.013	< 0.001	0.043
Εβδομάδα 104	56.0%	49.3%	69.4%	0.002	< 0.001	0.140
ACR 50						

Εβδομάδα 52	45.9%	41.2%	61.6%	< 0.001	< 0.001	0.317
Εβδομάδα 104	42.8%	36.9%	59.0%	< 0.001	< 0.001	0.162
ACR 70						
Εβδομάδα 52	27.2%	25.9%	45.5%	< 0.001	< 0.001	0.656
Εβδομάδα 104	28.4%	28.1%	46.6%	< 0.001	< 0.001	0.864
<p>α. το p-value προκύπτει από τη σύγκριση ανά ζεύγος της μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη και της θεραπείας συνδυασμού με Trudexa/μεθοτρεξάτη χρησιμοποιώντας το Mann-Whitney U test</p> <p>β. το p-value προκύπτει από τη σύγκριση ανά ζεύγος της μονοθεραπείας με Trudexa και της θεραπείας συνδυασμού με Trudexa/μεθοτρεξάτη χρησιμοποιώντας το Mann-Whitney U test</p> <p>γ. το p-value προκύπτει από τη σύγκριση ανά ζεύγος της μονοθεραπείας με Trudexa και της μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη χρησιμοποιώντας το Mann-Whitney U test.</p>						

Στην εβδομάδα 52, το 42,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού Trudexa/μεθοτρεξάτης πέτυχαν κλινική ύφεση (DAS28 < 2,6) συγκριτικά με το 20,6% των ασθενών που έλαβαν μεθοτρεξάτη σε μονοθεραπεία και το 23,4% των ασθενών που έλαβαν Trudexa σε μονοθεραπεία. Η θεραπεία συνδυασμού Trudexa/μεθοτρεξάτης ήταν τόσο κλινικά όσο και στατιστικά ανώτερη από τη μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη ($p < 0,001$) και τη μονοθεραπεία με Trudexa ($p < 0,001$) για την επίτευξη χαμηλής ενεργότητας νόσου σε ασθενείς με προσφάτως διαγνωσθείσα μέτρια έως σοβαρή ρευματοειδή αρθρίτιδα. Η απόκριση για τις δύο μονοθεραπείες ήταν παρόμοια ($p=0,447$).

Ακτινολογική απόκριση

Στη μελέτη III, όπου οι ασθενείς που ελάμβαναν Trudexa είχαν ρευματοειδή αρθρίτιδα μέσης διάρκειας περίπου 11 ετών, η αρθρική δομική βλάβη αξιολογήθηκε ακτινολογικά και ορίστηκε ως η μεταβολή του τροποποιημένου Total Sharp Score (TSS) και των επιμέρους δεικτών του, της βαθμολογίας των διαβρώσεων και της βαθμολογίας της στένωσης του μεσαρθρίου διαστήματος (JSN). Οι ασθενείς που ελάμβαναν Trudexa/MTX έδειξαν σημαντικά μικρότερη ακτινολογική επιδείνωση από τους ασθενείς που ελάμβαναν MTX ως μονοθεραπεία στους 6 και 12 μήνες (βλέπε Πίνακα 5). Τα αποτελέσματα της ανοιχτής μελέτης επέκτασης έδειξαν ότι η αναστολή της εξέλιξης της δομικής βλάβης διατηρήθηκε για 60 μήνες σε μία υποομάδα ασθενών. 113 από 207 ασθενείς οι οποίοι αρχικά έλαβαν Trudexa κάθε δεύτερη εβδομάδα αξιολογήθηκαν ακτινολογικά στα 5 έτη. Από αυτούς, 66 ασθενείς δεν έδειξαν καμία εξέλιξη της δομικής βλάβης όπως ορίζεται από τη μεταβολή του τροποποιημένου Total Sharp Score (TSS) της τάξεως του μηδέν ή λιγότερο.

Πίνακας 5: Μέσες Ακτινολογικές Αλλαγές Μετά τους 12 Μήνες στη Μελέτη III

	Placebo/ MTX ^α	TRUDEXA/MTX 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα	Placebo/MTX- TRUDEXA/MTX (95% διάστημα εμπιστοσύνης ^β)	P-value
Total Sharp score	2.7	0.1	2.6 (1.4, 3.8)	< 0.001 ^γ
Βαθμολογία διαβρώσεων	1.6	0.0	1.6 (0.9, 2.2)	< 0.001
Βαθμολογία JSN ^δ	1.0	0.1	0.9 (0.3, 1.4)	0.002

^α μεθοτρεξάτη

^β 95% διάστημα εμπιστοσύνης για τις διαφορές στις βαθμολογίες μεταξύ μεθοτρεξάτης και Trudexa

^γ Βασίζεται σε ανάλυση κατά σειρά μεγέθους

^δ Στένωση του μεσαρθρίου διαστήματος

Στη Μελέτη V, η αρθρική δομική βλάβη αξιολογήθηκε ακτινολογικά και ορίστηκε ως η μεταβολή του τροποποιημένου total Sharp score (βλέπε Πίνακα 6).

Πίνακας 6: Μέσες Ακτινολογικές Αλλαγές στην Εβδομάδα 52 στη Μελέτη V

	MTX n=257 (95% διάστημα εμπιστοσύνης)	Trudexa n=274 (95% διάστημα εμπιστοσύνης)	Trudexa /MTX n=268 (95% διάστημα εμπιστοσύνης)	p-value ^a	p-value ^b	p-value ^γ
Total Sharp score	5.7 (4.2-7.3)	3.0 (1.7-4.3)	1.3 (0.5-2.1)	< 0.001	0.0020	< 0.001
Βαθμολογία διαβρώσεων	3.7 (2.7-4.7)	1.7 (1.0-2.4)	0.8 (0.4-1.2)	< 0.001	0.0082	< 0.001
Βαθμολογία JSN	2.0 (1.2-2.8)	1.3 (0.5-2.1)	0.5 (0-1.0)	< 0.001	0.0037	0.151

- το p-value προκύπτει από τη σύγκριση ανά ζεύγος της μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη και της θεραπείας συνδυασμού με Trudexa/μεθοτρεξάτη χρησιμοποιώντας το Mann-Whitney U test
- το p-value προκύπτει από τη σύγκριση ανά ζεύγος της μονοθεραπείας με Trudexa και της θεραπείας συνδυασμού με Trudexa/μεθοτρεξάτη χρησιμοποιώντας το Mann-Whitney U test
- το p-value προκύπτει από τη σύγκριση ανά ζεύγος της μονοθεραπείας με Trudexa και της μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη χρησιμοποιώντας το Mann-Whitney U test.

Μετά από 52 και 104 εβδομάδες θεραπείας, το ποσοστό ασθενών χωρίς ακτινολογική εξέλιξη (διαφορά από την αρχή της θεραπείας του τροποποιημένου total Sharp score $\leq 0,5$) ήταν σημαντικά υψηλότερη στη θεραπεία συνδυασμού Trudexa/μεθοτρεξάτης (63,8% και 61,2% αντιστοίχως) συγκριτικά με τη μεθοτρεξάτη ως μονοθεραπεία (37,4% και 33,5% αντιστοίχως, $p < 0,001$) και με το Trudexa ως μονοθεραπεία (50,7%, $p < 0,002$ και 44,5%, $p < 0,001$ αντιστοίχως).

Ποιότητα ζωής και λειτουργική ικανότητα

Η ποιότητα ζωής σχετικά με την κατάσταση της υγείας και τη λειτουργική ικανότητα του ασθενή αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας το βαθμό ανικανότητας του Ερωτηματολογίου Αξιολόγησης της Υγείας (HAQ) στις τέσσερις πιλοτικές επαρκώς και καλώς ελεγχόμενες μελέτες, και ήταν μία προκαθορισμένη πρωτεύουσα παράμετρος αξιολόγησης στην εβδομάδα 52 της Μελέτης III. Όλες οι δόσεις/σχήματα του Trudexa στις τέσσερις μελέτες έδειξαν στατιστικά σημαντική μεγαλύτερη βελτίωση στο δείκτη ανικανότητας του HAQ από την αρχή της θεραπείας μέχρι το Μήνα 6 συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο και το ίδιο αποτέλεσμα παρατηρήθηκε στη Μελέτη III κατά την εβδομάδα 52. Τα αποτελέσματα από το Short Form Health Survey (SF 36) για όλες τις δόσεις/σχήματα του Trudexa στις τέσσερις μελέτες υποστηρίζουν τα ευρήματα αυτά, με στατιστικά σημαντικές περιληπτικές βαθμολογίες σωματικών παραμέτρων (PCS), όπως και με στατιστικά σημαντικές βαθμολογίες των παραμέτρων του πόνου και της ζωτικότητας για τη δόση των 40 mg ανά δεύτερη εβδομάδα. Μία στατιστικά σημαντική ελάττωση της κόπωσης, όπως μετράται από τη λειτουργική εκτίμηση της βαθμολογίας της θεραπείας χρόνιας νόσου (FACIT) παρατηρήθηκε και στις τρεις μελέτες όπου αξιολογήθηκε η παράμετρος αυτή (Μελέτες I, III, IV).

Στη Μελέτη III, η βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας διατηρήθηκε έως και την εβδομάδα 260 (60 μήνες) ανοικτής θεραπείας. Η βελτίωση της ποιότητας ζωής μετρήθηκε την εβδομάδα 156 (36 μήνες) και η βελτίωση διατηρήθηκε στη διάρκεια αυτής της περιόδου.

Στη Μελέτη V, αποδείχθηκε μεγαλύτερη βελτίωση στο δείκτη ανικανότητας του HAQ και τα αποτελέσματα της σωματικής παραμέτρου του SF 36 έδειξαν μεγαλύτερη βελτίωση ($p < 0,001$) για τη θεραπεία συνδυασμού Trudexa/μεθοτρεξάτης σε σχέση με τη μεθοτρεξάτη σε μονοθεραπεία στην εβδομάδα 52, η οποία διατηρήθηκε μέχρι την εβδομάδα 104.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Η χορήγηση Trudexa 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, μελετήθηκε σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργή ψωριασική αρθρίτιδα σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, τις Μελέτες VI και VII. Στη Μελέτη VI με διάρκεια 24 εβδομάδων, συμμετείχαν 313 ενήλικες ασθενείς οι οποίοι είχαν ανεπαρκή απόκριση σε θεραπεία με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και από αυτούς περίπου το 50% ελάμβαναν μεθοτρεξάτη. Στη Μελέτη VII με διάρκεια 12 εβδομάδων συμμετείχαν 100 ασθενείς οι οποίοι είχαν ανεπαρκή απόκριση σε θεραπεία DMARD.

Δεν υπάρχει επαρκής εμπειρία για την αποτελεσματικότητα του Trudexa σε ασθενείς με ψωριασική αρθροπάθεια με συνυπάρχουσα αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, εξαιτίας του μικρού αριθμού ασθενών οι οποίοι μελετήθηκαν (βλέπε Πίνακα 7).

Πίνακας 7: ACR Απαντήσεις σε Ελεγχόμενες με Εικονικό Φάρμακο Μελέτες Ψωριασικής Αρθρίτιδας (% Ασθενών)

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

*** p < 0,001 για όλες τις συγκρίσεις μεταξύ Trudexa και εικονικού φαρμάκου

* p < 0,05 για όλες τις συγκρίσεις μεταξύ Trudexa και εικονικού φαρμάκου
N/A δεν εφαρμόζεται

Οι απαντήσεις ACR στη Μελέτη VI ήταν παρόμοιες είτε με είτε χωρίς παράλληλη θεραπεία με μεθοτρεξάτη.

Οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε Trudexa έδειξαν βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας όπως αξιολογήθηκε από το δείκτη ανικανότητας HAQ και από τα αποτελέσματα του Short Form Health Survey (SF 36) από την αρχή της θεραπείας έως την εβδομάδα 24.

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Το Trudexa 40 mg χορηγούμενο κάθε δεύτερη εβδομάδα μελετήθηκε σε 393 ασθενείς σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές μελέτες 24 εβδομάδων, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με ενεργό αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (μέση αρχική βαθμολογία ενεργότητας της νόσου [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] 6,3 σε όλες τις ομάδες) που είχαν μη ικανοποιητική απόκριση στη συμβατική θεραπεία. Σε εβδομήντα εννέα (20,1%) ασθενείς χορηγήθηκαν ταυτόχρονα άλλα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα και σε 37 (9,4%) ασθενείς γλυκοκορτικοειδή. Η περίοδος τυφλοποίησης ακολουθήθηκε από μία ανοιχτή μελέτη κατά τη διάρκεια της οποίας ασθενείς έλαβαν Trudexa 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα υποδοριώς για επιπλέον 28 εβδομάδες. Οι ασθενείς (n=215, 54,7%) οι οποίοι δεν πέτυχαν ASAS 20 στις εβδομάδες 12 ή 16 ή 20 έλαβαν adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα υποδοριώς, πρώιμα σαν ανοιχτής χορήγησης θεραπεία διάσωσης και εναλλακτικά αντιμετωπίστηκαν σαν μη αποκρινόμενοι στη θεραπεία στη διπλή τυφλή στατιστική ανάλυση.

Σε μία μεγαλύτερη μελέτη (VIII) με 315 ασθενείς, τα αποτελέσματα έδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση των σημείων και συμπτωμάτων της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε Trudexa σε σύγκριση με τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό

φάρμακο. Σημαντική απόκριση αρχικά παρατηρήθηκε στην εβδομάδα 2 και διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια των 24 εβδομάδων (Πίνακας 8).

Πίνακας 8–Αποκρίσεις της αποτελεσματικότητας στη Μελέτη της Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο –Μελέτη VIII μείωση των σημείων και συμπτωμάτων

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

***, ** Στατιστικά σημαντικό σε $p < 0.001$, < 0.01 για όλες τις συγκρίσεις μεταξύ Trudexa και εικονικού φαρμάκου στις Εβδομάδες 2, 12 και 24

^a Assessments in Ankylosing Spondylitis

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε Trudexa είχαν σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση στην εβδομάδα 12, η οποία διατηρήθηκε έως την εβδομάδα 24 και στο SF36 και στο Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL).

Παρόμοιες τάσεις (όχι όλες στατιστικά σημαντικές) εμφανίστηκαν στη μικρότερη τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (IX) με 82 ενήλικες ασθενείς με ενεργό αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα.

Νόσος του Crohn

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Trudexa αξιολογήθηκαν σε πάνω από 1400 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργή νόσο του Crohn (Crohn's Disease Activity (CDAI) ≥ 220 και ≤ 450) σε τυχαιοποιημένες διπλές τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες. 478 από τους ασθενείς που συμμετείχαν στις μελέτες (32%) καθορίστηκε ότι πάσχουν από σοβαρή νόσο (βαθμός CDAI > 300 και ελάμβαναν παράλληλα κορτικοστεροειδή και/ή ανοσοκατασταλτικά) και αντιστοιχούν στον πληθυσμό ο οποίος αναφέρεται στην ένδειξη (βλέπε παράγραφο 4.1). Ταυτόχρονη σταθερή χορήγηση δόσεων αμινοσαλικυλικών, κορτικοστεροειδών και/ή ανοσοτροποποιητικών παραγόντων επιτράπησαν και το 79% των ασθενών συνέχισαν να λαμβάνουν τουλάχιστον μία από τις παραπάνω αγωγές.

Η έναρξη της κλινικής ύφεσης (οριζόμενη με CDAI < 150) αξιολογήθηκε σε δύο μελέτες τις CLASSIC I και τη GAIN. Στην CLASSIC I, 299 ασθενείς στους οποίους δεν είχε χορηγηθεί ξανά TNF-ανταγωνιστής τυχαιοποιήθηκαν σε μία από τέσσερις θεραπευτικές ομάδες: εικονικό φάρμακο τις εβδομάδες 0 και 2, 160 mg Trudexa την εβδομάδα 0 και 80 mg την εβδομάδα 2, 80 mg την

εβδομάδα 0 και 40 mg την εβδομάδα 2 και 40 mg την εβδομάδα 0 και 20 mg την εβδομάδα 2. Στην GAIN, 325 ασθενείς οι οποίοι δεν ανταποκρίνονταν ή εμφάνισαν μη ανοχή στο infliximab τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λαμβάνουν είτε 160 mg Trudexa την εβδομάδα 0 και 80 mg την εβδομάδα 2 είτε εικονικό φάρμακο τις εβδομάδες 0 και 2. Οι ασθενείς που δεν είχαν κλινική ανταπόκριση αποκλείστηκαν από τη μελέτη και επομένως αυτοί οι ασθενείς δεν αξιολογήθηκαν περαιτέρω.

Η διατήρηση της κλινικής ύφεσης αξιολογήθηκε στη CHARM. Στη CHARM, 854 ασθενείς έλαβαν σε ανοιχτή μελέτη 80 mg την εβδομάδα 0 και 40 mg την εβδομάδα 2. Την εβδομάδα 4 οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, είτε σε 40 mg κάθε εβδομάδα, είτε σε εικονικό φάρμακο με συνολική διάρκεια μελέτης 56 εβδομάδων. Οι ασθενείς με κλινική ανταπόκριση (μείωση CDAI \geq 70) την εβδομάδα 4 κατηγοριοποιήθηκαν και αναλύθηκαν ξεχωριστά από αυτούς οι οποίοι δεν είχαν κλινική ανταπόκριση την εβδομάδα 4. Η σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών επετράπηκε μετά την εβδομάδα 8.

Η έναρξη της ύφεσης στις μελέτες CLASSIC I και GAIN καθώς και τα ποσοστά ανταπόκρισης παρουσιάζονται στον Πίνακα 9.

**Πίνακας 9: Έναρξη Κλινικής Ύφεσης και Ανταπόκρισης
(Ποσοστό Ασθενών)**

	CLASSIC I: Ασθενείς στους οποίους δεν έχει χορηγηθεί Infliximab			GAIN: Ασθενείς στους οποίους έχει χορηγηθεί Infliximab	
	Εικονικό Φάρμακο N=74	Trudexa 80/40 mg N=75	Trudexa 160/80 mg N=76	Εικονικό Φάρμακο N=166	Trudexa 160/80 mg N=159
Εβδομάδα 4					
Κλινική ύφεση	12%	24%	36%*	7%	21%*
Κλινική ανταπόκριση (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Όλες οι p-τιμές είναι συγκρίσεις κατά ζεύγη των ποσοστών για το Trudexa έναντι placebo

* p < 0.001

** p < 0.01

Παρόμοια ποσοστά κλινικής ύφεσης παρατηρήθηκαν για 160/80 mg και 80/40 mg επαγωγικά σχήματα την εβδομάδα 8 και παρατηρήθηκαν πιο συχνά ανεπιθύμητες ενέργειες στην ομάδα που έλαβε 160/80 mg.

Στην CHARM, την εβδομάδα 4 το 58% (499/854) των ασθενών είχαν κλινική ανταπόκριση και αξιολογήθηκαν στην πρωτεύουσα ανάλυση. Από τους ασθενείς που εμφάνισαν κλινική ανταπόκριση των εβδομάδα 4, το 48% είχαν λάβει στο παρελθόν αντί-TNF θεραπεία. Η διατήρηση της ύφεσης και τα ποσοστά ανταπόκρισης παρουσιάζονται στον Πίνακα 10. Τα ποσοστά της κλινικής ύφεσης παρέμειναν σχετικά σταθερά ανεξαρτήτως προηγούμενης έκθεσης σε TNF ανταγωνιστές.

**Πίνακας 10: Διατήρηση Κλινικής Ύφεσης και Ανταπόκρισης
(Ποσοστό Ασθενών)**

	Placebo	40 mg Trudexa κάθε δεύτερη εβδομάδα	40 mg Trudexa κάθε εβδομάδα
Εβδομάδα 26	N=170	N=172	N=157
Κλινική ύφεση	17%	40%*	47%*
Κλινική ανταπόκριση (CR-100)	27%	52%*	52%*
Ασθενείς σε ελεύθερη στεροειδών ύφεση για ≥ 90 ημέρες ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Εβδομάδα 56	N=170	N=172	N=157
Κλινική ύφεση	12%	36%*	41%*
Κλινική ανταπόκριση (CR-100)	17%	41%*	48%*
Ασθενείς σε ελεύθερη στεροειδών ύφεση για ≥ 90 ημέρες ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* $p < 0.001$ για συγκρίσεις κατά ζεύγη των ποσοστών για το Trudexa έναντι placebo

** $p < 0.02$ για συγκρίσεις κατά ζεύγη των ποσοστών για το Trudexa έναντι placebo

^a Από αυτούς οι οποίοι λαμβάνουν κορτικοστεροειδή στην έναρξη της μελέτης

Μεταξύ των ασθενών οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν στην εβδομάδα 4, το 43% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν δόση συντήρησης Trudexa ανταποκρίθηκαν μέχρι την εβδομάδα 12 συγκριτικά με το 30% που έλαβαν δόση συντήρησης εικονικού φαρμάκου. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι μερικοί ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν ανταποκριθεί μέχρι την εβδομάδα 4, ωφελούνται από τη συνεχή διατήρηση της θεραπείας μέχρι την εβδομάδα 12. Η θεραπεία που συνεχίστηκε μετά τις 12 εβδομάδες δεν οδήγησε σε σημαντικά περισσότερες ανταποκρίσεις (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ποιότητα ζωής

Στις μελέτες CLASSIC I και GAIN, επιτεύχθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στον συνολικό δείκτη του ειδικού ερωτηματολογίου για τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (IBDQ) την εβδομάδα 4 σε ασθενείς τυχαίοποιημένους σε Trudexa 80/40 mg και 160/80 mg συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο και παρατηρήθηκε στις εβδομάδες 26 και 56 στη CHARM καθώς και μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων που έλαβαν adalimumab συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Ανοσογονικότητα

Ο σχηματισμός αντισωμάτων anti-adalimumab συνδέεται με αυξημένη κάθαρση και μειωμένη αποτελεσματικότητα του adalimumab. Δεν υπάρχει εμφανής συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας των αντισωμάτων anti-adalimumab και ανεπιθυμητών ενεργειών.

Οι ασθενείς στις Μελέτες I, II και III ελέγχθηκαν σε πολλαπλές χρονικές στιγμές για αντισώματα έναντι του adalimumab κατά τη διάρκεια της περιόδου 6 έως 12 μηνών. Στις βασικές μελέτες, τα anti-adalimumab αντισώματα αναγνωρίστηκαν σε 58/1053 (5,5%) των ασθενών που έλαβαν το adalimumab συγκριτικά με 2/370 (0,5%) των ασθενών που έλαβαν το εικονικό φάρμακο. Στους ασθενείς που δεν ελάμβαναν ταυτόχρονη θεραπεία με μεθοτρεξάτη, το ποσοστό ήταν 12,4% συγκριτικά με 0,6% όταν το adalimumab χορηγήθηκε επιπροσθέτως της μεθοτρεξάτης.

Σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα ανιχνεύθηκαν αντισώματα adalimumab σε 38/376 ασθενείς (10%) στους οποίους χορηγήθηκε adalimumab. Σε ασθενείς στους οποίους δε δόθηκε ταυτόχρονα θεραπεία με μεθοτρεξάτη, η συχνότητα ήταν 13,5% (24/178 ασθενείς), συγκρινόμενη με το 7% (14 από 198 ασθενείς) όταν το adalimumab χορηγήθηκε σαν επιπρόσθετο της μεθοτρεξάτης.

Σε ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα ανιχνεύτηκαν αντισώματα σε 17/204 ασθενείς (8,3%) στους οποίους χορηγήθηκε adalimumab. Σε ασθενείς στους οποίους δε χορηγήθηκε μεθοτρεξάτη, η συχνότητα ήταν 16/185 (8,6%), συγκρινόμενη με το 1/19 (5,3%) όταν το adalimumab χορηγήθηκε σαν επιπρόσθετο της μεθοτρεξάτης.

Σε ασθενείς με νόσο του Crohn, αντισώματα adalimumab ανιχνεύτηκαν σε 7/269 ασθενείς (2,6%) στους οποίους χορηγήθηκε adalimumab.

Επειδή οι αναλύσεις ανοσογονικότητας είναι εξειδικευμένες ανά προϊόν, η σύγκριση του ποσοστού αντισωμάτων έναντι εκείνων σε άλλα προϊόντα δεν είναι κατάλληλη.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από υποδόρια χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης των 40 mg, η απορρόφηση και η κατανομή του adalimumab ήταν αργή και με επίτευξη των μεγίστων συγκεντρώσεων στον ορό στις 5 ημέρες μετά από τη χορήγηση. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του adalimumab που υπολογίστηκε σε τρεις μελέτες μετά από μια υποδόρια εφάπαξ δόση των 40 mg ήταν 64%. Μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση δόσεων που κυμαίνονται από 0,25 έως 10 mg/kg, οι συγκεντρώσεις ήταν ανάλογες της δόσης. Μετά από δόσεις 0,5 mg/kg (~40 mg), οι καθάρσεις κυμάνθηκαν από 11 έως 15 ml/ώρα, ο όγκος κατανομής (Vss) κυμαινόταν από 5 έως 6 λίτρα και η μέση τελική φάση ημιζωής ήταν περίπου δυο εβδομάδες. Οι συγκεντρώσεις του adalimumab στο αρθρικό υγρό ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα κυμαίνονταν από 31-96% εκείνων του ορού.

Μετά από υποδόρια χορήγηση 40 mg Trudexa ανά δεύτερη εβδομάδα σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα οι μέσες κατώτερες συγκεντρώσεις σε σταθερή κατάσταση ήταν περίπου 5 µg/ml (άνευ συγχωρηγούμενης μεθοτρεξάτης) και 8 έως 9 µg/ml (με παράλληλη χορήγηση μεθοτρεξάτης), αντίστοιχα. Τα ελάσσονα επίπεδα του adalimumab στον ορό σε σταθερή κατάσταση αυξήθηκαν περίπου αναλογικά με τη δόση μετά από υποδόρια δόση των 20, 40 και 80 mg ανά δεύτερη εβδομάδα και ανά εβδομάδα.

Σε ασθενείς με νόσο του Crohn, η δόση εφόδου 80 mg Trudexa την εβδομάδα 0 και ακολούθως 40 mg Trudexa την εβδομάδα 2 επιτυγχάνει συγκεντρώσεις adalimumab στον ορό περίπου 5,5 µg/ml κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου. Μία δόση εφόδου 160 mg Trudexa την εβδομάδα 0 και ακολούθως 80 mg Trudexa την εβδομάδα 2 επιτυγχάνει συγκεντρώσεις adalimumab στον ορό περίπου 12 µg/ml κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου. Μέσες ελάχιστες συγκεντρώσεις στη σταθεροποιημένη κατάσταση της τάξης των 7 µg/ml παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με νόσο του Crohn οι οποίοι έλαβαν δόση συντήρησης 40 mg Trudexa κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Οι φαρμακοκινητικές αναλύσεις του πληθυσμού βάσει δεδομένων από 1300 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και άνω έδειξαν μια τάση για αυξημένη φαινομενική κάθαρση του adalimumab όσο αυξάνεται το σωματικό βάρος. Μετά από προσαρμογή στη διαφοροποίηση του σωματικού βάρους, του γένους και της ηλικίας φαίνεται οι παράγοντες αυτοί να έχουν μικρή επίδραση στην κάθαρση του adalimumab. Παρατηρήθηκε ότι τα επίπεδα του ελεύθερου adalimumab στον ορό (μη δεσμευμένα στα anti-adalimumab αντισώματα, AAA) ήταν χαμηλότερα στους ασθενείς με μετρήσιμα AAA. Το Trudexa δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά ή σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις μελέτες τοξικότητας εφάπαξ δόσης, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας.

Μια μελέτη εμβρυοτοξικότητας/περιγεννητικής ανάπτυξης έγινε σε κυνομόλους πιθήκους σε 0,30 και 100 mg/kg (9-17 πιθήκους/ομάδα) και δεν απεκάλυψε καμία ένδειξη κινδύνου στα έμβρυα λόγω του adalimumab. Μελέτες καρκινογένεσης και η πρότυπη εκτίμηση της γονιμότητας και μεταγεννητικής τοξικότητας δεν έγιναν με το adalimumab λόγω της απουσίας των κατάλληλων μοντέλων για ένα αντίσωμα με περιορισμένη διασταυρούμενη αντιδραστικότητα στο TNF τρωκτικών και την ανάπτυξη εξουδετερωτικών αντισωμάτων σε τρωκτικά.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαννιτόλη
Μονοϋδρικό κιτρικό οξύ
Κιτρικό νάτριο
Διυδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο
Φωσφορικό διυδρικό δινάτριο
Χλωριούχο νάτριο
Πολυσορβικό 80
Υδροξείδιο του νατρίου
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

18 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Φυλάσσετε τη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί. Μην καταψύχετε.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Ενέσιμο διάλυμα Trudexa 40 mg σε μίας χρήσης προγεμισμένη σύριγγα (γυαλί τύπου I) με προστατευτικό κάλυμμα βελόνης για νοσοκομειακή χορήγηση ή χορήγηση από το γιατρό:

Συσκευασία:

1 προγεμισμένη σύριγγα με προστατευτικό κάλυμμα (0,8 ml στείρου διαλύματος) σε μία κυψέλη, και ένα επίθεμα αλκοόλης.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
United Kingdom

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/03/257/006

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

1 Σεπτεμβρίου 2003

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Trudexa 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε 0,8 ml μίας εφάπαξ δόσης προγεμισμένης συσκευής τύπου πένα περιέχει 40 mg adalimumab.

Το adalimumab είναι ένα ανθρώπινο ανασυνδυασμένο μονοκλωνικό αντίσωμα εκφρασμένο σε κύτταρα Ωθηκών Κινέζικων Hamster.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Το Trudexa σε συνδυασμό με τη μεθοτρεξάτη, ενδείκνυται για:

- τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ενεργού ρευματοειδούς αρθρίτιδας των ενηλίκων ασθενών όταν η ανταπόκριση σε τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα συμπεριλαμβανομένης και της μεθοτρεξάτης έχει αποδειχθεί ανεπαρκής.
- τη θεραπεία της σοβαρής, ενεργού και εξελισσόμενης ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς στους οποίους δεν είχε προηγουμένως χορηγηθεί μεθοτρεξάτη.

Το Trudexa μπορεί να χορηγείται ως μονοθεραπεία στην περίπτωση δυσανεξίας σε μεθοτρεξάτη ή όταν η συνέχιση της θεραπείας με μεθοτρεξάτη κρίνεται ακατάλληλη.

Το Trudexa έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει την εξέλιξη της αρθρικής δομικής βλάβης, όπως αξιολογείται ακτινολογικά και ότι βελτιώνει τη λειτουργική ικανότητα όταν χορηγείται σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Το Trudexa ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργού και εξελισσόμενης ψωριασικής αρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς όταν η ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα έχει αποδειχθεί ανεπαρκής.

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Το Trudexa ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με σοβαρή ενεργό αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, όταν η ανταπόκριση στη συμβατική θεραπεία έχει αποδειχθεί ανεπαρκής.

Νόσος του Crohn

Το Tgudexa ενδείκνυται για τη θεραπεία, της σοβαρής ενεργού νόσου του Crohn, σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν ανταποκριθεί σε πλήρη, επαρκή θεραπευτική αγωγή με ένα κορτικοστεροειδές και/ή με ένα ανοσοκατασταλτικό, ή οι οποίοι εμφάνισαν μη ανοχή ή αντένδειξη για τέτοιες θεραπείες.

Για θεραπεία έναρξης, το Tgudexa θα πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή. Το Tgudexa μπορεί να δοθεί ως μονοθεραπεία στην περίπτωση μη ανοχής σε κορτικοστεροειδή ή όταν η συνεχιζόμενη θεραπεία με κορτικοστεροειδή δεν ενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.2).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το Tgudexa θα πρέπει να αρχίσει και να παρακολουθείται από ειδικευμένους ιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, ψωριασικής αρθρίτιδας, αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας, ή νόσο του Crohn. Στους ασθενείς που λαμβάνουν Tgudexa θα πρέπει να δίνεται η ειδική ενημερωτική κάρτα.

Μετά από κατάλληλη εκπαίδευση στην τεχνική έγχυσης, οι ασθενείς μπορούν να κάνουν μόνοι τους την ένεση Tgudexa εάν ο ιατρός τους το κρίνει εφικτό και κάτω από ιατρική παρακολούθηση, εάν κρίνεται αναγκαίο.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tgudexa, άλλες συγχρηγούμενες θεραπείες (π.χ. κορτικοστεροειδή και/ή ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες) θα πρέπει να βελτιστοποιούνται.

Ενήλικες

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η συνιστώμενη δοσολογία του Tgudexa στους ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι 40 mg adalimumab ως μία δόση χορηγούμενη υποδόρια κάθε δεύτερη εβδομάδα. Η μεθοτρεξάτη θα πρέπει να συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tgudexa.

Τα γλυκοκορτικοειδή, τα σαλικυλικά, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, ή τα αναλγητικά μπορούν να συνεχισθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Tgudexa. Για το συνδυασμό με τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα εκτός της μεθοτρεξάτης βλέπε κεφάλαια 4.4 και 5.1.

Στη μονοθεραπεία, μερικοί ασθενείς που παρουσιάζουν μειωμένη ανταπόκριση μπορεί να ωφεληθούν από μια αυξημένη δόση της τάξεως των 40 mg adalimumab κάθε εβδομάδα.

Ψωριασική αρθρίτιδα και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Η συνιστώμενη δόση Tgudexa για ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα είναι 40 mg adalimumab ως μία δόση, χορηγούμενη υποδόρια κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Για όλες τις παραπάνω ενδείξεις, τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η κλινική ανταπόκριση επιτυγχάνεται συνήθως μέσα σε 12 εβδομάδες θεραπείας. Η συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να επαναξιολογείται με προσοχή σε κάποιο ασθενή ο οποίος δεν ανταποκρίθηκε σε αυτή την περίοδο.

Νόσος του Crohn

Το συνιστώμενο επαγωγικό δοσολογικό σχήμα για το Tgudexa σε ενήλικες ασθενείς με νόσο του Crohn είναι 80 mg την εβδομάδα 0, ακολουθούμενο από 40 mg την εβδομάδα 2. Στην περίπτωση που υπάρχει η αναγκαιότητα για μια πιο γρήγορη ανταπόκριση στη θεραπεία, μπορεί να χορηγηθεί δόση 160 mg την εβδομάδα 0 (η δόση μπορεί να χορηγηθεί ως τέσσερις ενέσεις σε μία μέρα ή ως δύο ενέσεις ημερησίως για δύο συνεχείς ημέρες), 80 mg την εβδομάδα 2, γνωρίζοντας ότι ο κίνδυνος εκδήλωσης ανεπιθύμητων ενεργειών είναι μεγαλύτερος κατά τη διάρκεια της επαγωγής.

Μετά την αρχική θεραπεία, η συνιστώμενη δόση είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα με υποδόρια χορήγηση. Εναλλακτικά, εάν ένας ασθενής έχει διακόψει το Trudexa και τα σημεία και συμπτώματα της νόσου επανεμφανιστούν, το Trudexa μπορεί να επαναχορηγηθεί. Υπάρχει μικρή εμπειρία για την επαναχορήγηση μετά από 8 εβδομάδες από την προηγούμενη δόση.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης, τα κορτικοστεροειδή μπορούν να διακοπούν σταδιακά με βάση τις οδηγίες της κλινικής πρακτικής.

Μερικοί ασθενείς που εμφανίζουν μειωμένη κλινική ανταπόκριση είναι πιθανό να ωφεληθούν από την αύξηση της δόσης στα 40 mg κάθε εβδομάδα.

Μερικοί ασθενείς που δεν έχουν ανταποκριθεί μέχρι την εβδομάδα 4 είναι πιθανό να επωφεληθούν από τη συνεχιζόμενη θεραπεία συντήρησης μέχρι την εβδομάδα 12. Η συνέχιση της θεραπείας σε έναν ασθενή που δεν έχει ανταποκριθεί σε αυτό το διάστημα θα πρέπει να επανεκτιμηθεί προσεκτικά.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δε χρειάζεται προσαρμογή της δόσης.

Παιδιά και έφηβοι

Δεν υπάρχει εμπειρία στα παιδιά.

Μειωμένη νεφρική και/ή ηπατική λειτουργία

Το Trudexa δεν έχει μελετηθεί σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Δεν μπορούν να γίνουν υποδείξεις για τη δοσολογία.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Ενεργός φυματίωση ή άλλες σοβαρές λοιμώξεις όπως σήψη και ευκαιριακές λοιμώξεις (βλέπε παράγραφο 4.4).

Μέτρια έως σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA class III/IV) (βλέπε παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Λοιμώξεις

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης, πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία με Trudexa. Επειδή η απέκκριση του adalimumab μπορεί να διαρκέσει μέχρι και 5 μήνες, η παρακολούθηση θα πρέπει να συνεχιστεί στη διάρκεια αυτής της περιόδου.

Η θεραπεία με το Trudexa δε θα πρέπει να ξεκινήσει σε ασθενείς με ενεργές λοιμώξεις συμπεριλαμβανομένων των χρόνιων ή τοπικών λοιμώξεων, μέχρις ότου οι λοιμώξεις τεθούν υπό έλεγχο.

Οι ασθενείς που αναπτύσσουν μια νέα λοίμωξη ενώ υποβάλλονται σε θεραπεία με Trudexa θα πρέπει να ελεγχονται προσεκτικά. Η χορήγηση του Trudexa θα πρέπει να διακοπεί εάν ο ασθενής εμφανίσει μια νέα σοβαρή λοίμωξη, μέχρις ότου η λοίμωξη τεθεί υπό έλεγχο. Οι ιατροί θα πρέπει να είναι προσεκτικοί όταν πρόκειται να χορηγήσουν το Trudexa σε ασθενείς με ένα ιστορικό υποτροπιάζουσας λοίμωξης ή με προϋπάρχουσες καταστάσεις που ενδέχεται να προδιαθέτουν τους ασθενείς για λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης συγχωρηγούμενων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων.

Σοβαρές λοιμώξεις, σήψη, φυματίωση και άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων θανάτου, έχουν αναφερθεί με τη χρήση του Trudexa.

Σοβαρές λοιμώξεις:

Σε κλινικές μελέτες έχει παρατηρηθεί ένας αυξημένος κίνδυνος σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς που λαμβάνουν Trudexa και αναφορές από μελέτες μετά την κυκλοφορία υποστηρίζουν το εύρημα.

Λοιμώξεις ιδιαίτερου ενδιαφέροντος είναι η πνευμονία, η πυελονεφρίτιδα, η σηπτική αρθρίτιδα και η σηψαιμία.

Φυματίωση:

Υπάρχουν αναφορές φυματίωσης σε ασθενείς που λαμβάνουν Trudexa. Θα πρέπει να αναφερθεί ότι στην πλειοψηφία αυτών των αναφορών, η φυματίωση ήταν περισσότερο εξωπνευμονική, π.χ. διάχυτη.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Trudexa, όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογηθούν τόσο για ενεργό όσο και ανενεργό (λανθάνουσα) φυματίωση. Η αξιολόγηση αυτή θα πρέπει να περιλαμβάνει ένα λεπτομερές ιατρικό ιστορικό για ατομικό ιστορικό φυματίωσης ή πιθανή προηγούμενη επαφή με ασθενείς με ενεργό φυματίωση και προηγούμενη και/ή τρέχουσα ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Οι κατάλληλοι έλεγχοι, π.χ. δερματική δοκιμασία φυματίωσης και ακτινογραφία θώρακος θα πρέπει να διενεργηθούν σε όλους τους ασθενείς (οι τοπικές οδηγίες μπορεί να εφαρμοστούν). Συνιστάται, να καταγράφονται οι έλεγχοι αυτοί, στην ειδική ενημερωτική κάρτα. Όσοι συνταγογραφούν θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τους τον κίνδυνο ψευδώς αρνητικού αποτελέσματος της δερματικής δοκιμασίας φυματίωσης, ειδικά στους σοβαρά νοσούντες ή στους ανοσοκατασταλμένους ασθενείς.

Σε περίπτωση διάγνωσης ενεργούς φυματίωσης δε θα πρέπει να αρχίσει η θεραπεία με Trudexa (βλέπε παράγραφο 4.3).

Εάν διαγνωσθεί λανθάνουσα φυματίωση, θα πρέπει, πριν από την έναρξη της θεραπείας με Trudexa, να ξεκινήσει μια κατάλληλη αντιφυματική προφύλαξη, σύμφωνα με τις τοπικές οδηγίες. Σε αυτή την περίπτωση, θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά η σχέση οφέλους/κινδύνου της θεραπείας με Trudexa.

Οι ασθενείς θα πρέπει να λάβουν οδηγίες να καταφύγουν σε ιατρική συμβουλή εάν προκύψουν ενδείξεις/συμπτώματα (π.χ. επίμονος βήχας, φυσική αδυναμία/απώλεια βάρους, χαμηλός πυρετός) που μπορεί να υποδηλώνουν λοίμωξη από φυματίωση κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με Trudexa.

Άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις:

Υπάρχουν αναφορές για σοβαρές ευκαιριακές λοιμώξεις, οι οποίες σχετίζονται με τη θεραπεία με Trudexa, για παράδειγμα πνευμονία από *pneumocystis carinii*, διάχυτη ιστοπλάσμωση, λιστερίωση και ασπεργίλλωση.

Εάν ένας ασθενής που λαμβάνει Trudexa δείχνει παρατεταμένα/άτυπα συμπτώματα/σημεία λοιμώξεων ή γενική επιδείνωση, θα πρέπει να αξιολογούνται οι συνθήκες για επικρατούσες ευκαιριακές λοιμώξεις.

Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας

Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β έχει προκύψει σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν TNF ανταγωνιστή συμπεριλαμβανομένου του Trudexa, οι οποίοι είναι χρόνιοι φορείς του ιού. Μερικές περιπτώσεις είχαν θανατηφόρα έκβαση. Οι ασθενείς οι οποίοι έχουν κίνδυνο λοίμωξης από ιό ηπατίτιδας Β θα πρέπει να αξιολογούνται για ενδείξεις προηγούμενης λοίμωξης από ιό ηπατίτιδας Β πριν την έναρξη της θεραπείας με Trudexa. Οι φορείς του ιού της ηπατίτιδας Β οι οποίοι απαιτούν θεραπεία με Trudexa θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα ενεργού λοίμωξης από ιό ηπατίτιδας Β κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για αρκετούς μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα επαρκή δεδομένα για ασθενείς οι οποίοι είναι φορείς του ιού της ηπατίτιδας Β και λαμβάνουν αντιϊκική θεραπεία σε συνδυασμό με TNF ανταγωνιστή, ώστε

να εμποδίσουν την επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β. Σε ασθενείς που εμφανίζουν επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β, θα πρέπει να διακοπεί το Trudexa και να γίνει έναρξη με αποτελεσματική αντιϊική θεραπεία με κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία.

Νευρολογικά περιστατικά

Οι TNF ανταγωνιστές, συμπεριλαμβανομένου του Trudexa, έχουν συσχετισθεί σε σπάνιες περιπτώσεις με την εμφάνιση ή την επιδείνωση κλινικών συμπτωμάτων και/ή ακτινολογικών εκδηλώσεων απομυελινωτικής νόσου. Απαιτείται προσοχή από όσους συνταγογραφούν όταν πρόκειται να χορηγήσουν το Trudexa σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ή με πρόσφατη εκδήλωση απομυελινωτικών διαταραχών του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Αλλεργικές αντιδράσεις

Κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών δεν αναφέρθηκαν σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις με την υποδόρια χορήγηση του Trudexa. Μη σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις σχετιζόμενες με το Trudexa ήταν σπάνιες κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών. Μετά την κυκλοφορία, πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένης και της αναφυλαξίας μετά τη χορήγηση Trudexa. Εάν προκύψει αναφυλακτική αντίδραση ή άλλη σοβαρή αλλεργική αντίδραση, η χορήγηση του Trudexa θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και να ξεκινήσει η κατάλληλη θεραπεία.

Το κάλυμμα της βελόνας της σύριγγας περιέχει φυσικό ελαστικό (latex). Αυτό είναι πιθανό να προκαλέσει σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις σε ασθενείς ευαίσθητους στο latex.

Ανοσοκαταστολή

Σε μια μελέτη 64 ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα στους οποίους χορηγήθηκε το Trudexa, δεν παρατηρήθηκε καταστολή της υπερευαισθησίας επιβραδυνόμενου τύπου, μείωση των επιπέδων ανοσοσφαιρίνης ή αλλαγή στον αριθμό των ενεργοποιητικών T- και B- κυττάρων και NK κυττάρων, των μονοκυττάρων/μακροφάγων και των ουδετερόφιλων.

Κακοήθειες και λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές

Στις ελεγχόμενες ομάδες κλινικών μελετών με TNF-ανταγωνιστές, περισσότερες περιπτώσεις κακοήθειας συμπεριλαμβανομένου και του λεμφώματος έχουν παρατηρηθεί μεταξύ ασθενών που λαμβάνουν TNF-ανταγωνιστές συγκριτικά με τους μάρτυρες. Παρόλα αυτά, η συχνότητα εμφάνισης ήταν σπάνια. Επιπλέον, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης λεμφώματος σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα πάσχοντες από χρόνια, υψηλής ενεργότητας, φλεγμονώδη νόσο, το οποίο περιπλέκει την αξιολόγηση του κινδύνου. Με την παρούσα γνώση, δεν μπορεί να αποκλειστεί πιθανός κίνδυνος ανάπτυξης λεμφώματος ή άλλων κακοηθειών σε ασθενείς που τους χορηγείται θεραπεία με TNF- ανταγωνιστή.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες που περιέλαβαν ασθενείς με ιστορικό κακοήθειας ή με ασθενείς που συνεχίζουν τη θεραπεία παρά την ανάπτυξη κακοήθειας κατά τη διάρκεια της λήψης Trudexa. Για αυτό απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη χορήγηση Trudexa σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.8).

Σε μία ερευνητική κλινική μελέτη, η οποία αξιολογεί τη χρήση ενός anti-TNF παράγοντα, του infliximab, σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσο (ΧΑΠ), έχουν αναφερθεί περισσότερες κακοήθειες, κυρίως στον πνεύμονα ή στην κεφαλή και στον τράχηλο, στους ασθενείς που λαμβάνουν infliximab συγκριτικά με τους μάρτυρες. Όλοι οι ασθενείς είχαν ιστορικό συχνού καπνίσματος. Επομένως, θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή, όταν χρησιμοποιείται οποιοσδήποτε TNF-ανταγωνιστής σε ΧΑΠ ασθενείς, όπως επίσης και σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για κακοήθεια εξαιτίας του συχνού καπνίσματος.

Αιματολογικές αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις πανκυτταροπενίας συμπεριλαμβανομένης και της απλαστικής αναιμίας κατά τη χορήγηση ανταγωνιστών TNF. Ανεπιθύμητες ενέργειες του αιματολογικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης και της ιατρικά σημαντικής κυτταροπενίας (π.χ. θρομβοπενία, λευκοπενία) έχουν σπάνιως αναφερθεί με το Trudexa. Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ώστε να αναζητήσουν άμεση ιατρική υποστήριξη εάν εμφανίσουν σημεία και συμπτώματα ύποπτα για δυσκρασία του αίματος (π.χ. επιμένον πυρετός, μώλωπες, αιμορραγία, ωχρότητα) ενώ τους έχει χορηγηθεί Trudexa. Διακοπή της θεραπείας με Trudexa θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με επιβεβαιωμένα σημαντικές αιματολογικές ανωμαλίες.

Εμβόλια

Παρόμοιες αποκρίσεις αντισωμάτων ως προς το τυπικό 23-σθενές πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο κια του τριδύναμου εμβολιασμού κατά του ιού της γρίπης, παρατηρήθηκαν σε μία μελέτη σε 226 ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα στους οποίους χορηγήθηκε adalimumab ή εικονικό φάρμακο. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για τη δευτερογενή μετάδοση της λοίμωξης από εμβόλια από ζώντες μικροοργανισμούς σε ασθενείς που λαμβάνουν Trudexa. Οι ασθενείς που λαμβάνουν Trudexa είναι δυνατό να κάνουν ταυτόχρονα εμβολιασμούς, εκτός των εμβολίων από ζώντες μικροοργανισμούς.

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

Σε μια κλινική μελέτη με έναν άλλο ανταγωνιστή του TNF, παρατηρήθηκε επιδείνωση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και αύξηση της θνησιμότητας λόγω συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις επιδείνωσης συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς που έλαβαν Trudexa. Το Trudexa θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA class I/II). Το Trudexa αντενδείκνυται στη μέτρια ή σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.3). Η θεραπεία με το Trudexa θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που αναπτύσσουν νέα συμπτώματα ή εμφανίζουν επιδείνωση συμπτωμάτων συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας.

Αυτοάνοσες διεργασίες

Η θεραπεία με Trudexa ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό αυτοάνοσων αντισωμάτων. Η επίδραση της μακροχρόνιας θεραπείας με Trudexa στην ανάπτυξη αυτοάνοσων νοσημάτων είναι άγνωστη. Εάν ένας ασθενής αναπτύσσει συμπτώματα ύποπτα για σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο μετά τη χορήγηση με το Trudexa και έχει θετικά αντισώματα κατά διπλής έλικος DNA, δε θα πρέπει να χορηγείται περαιτέρω θεραπεία με Trudexa (βλέπε παράγραφο 4.8).

Ταυτόχρονη χορήγηση TNF-ανταγωνιστές και anakinra

Σοβαρές λοιμώξεις παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες με ταυτόχρονη χορήγηση anakinra και άλλου TNF-ανταγωνιστή του etanercept, χωρίς κανένα επιπρόσθετο κλινικό όφελος συγκρινόμενη με τη χορήγηση του etanercept ως μονοθεραπεία. Εξαιτίας της φύσης των ανεπιθυμητών ενεργειών που παρατηρήθηκαν με το συνδυασμό etanercept και anakinra, είναι πιθανό να προκύψουν όμοιες τοξικές επιδράσεις με το συνδυασμό anakinra και άλλου TNF-ανταγωνιστή. Ως εκ τούτου, ο συνδυασμός του adalimumab με anakinra δε συνιστάται.

Χειρουργικές επεμβάσεις

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία για την ασφάλεια στις χειρουργικές επεμβάσεις ασθενών που λαμβάνουν Trudexa. Ο μεγάλος χρόνος ημίσειας ζωής του adalimumab θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν προγραμματίζεται μια χειρουργική επέμβαση. Ο ασθενής ο οποίος πρέπει να υποβληθεί σε επέμβαση ενώ είναι υπό θεραπεία με Trudexa θα πρέπει να παρακολουθείται στενά για λοιμώξεις και να λαμβάνονται τα ανάλογα μέτρα. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία για την ασφάλεια σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αρθροπλαστική επέμβαση ενώ λαμβάνουν Trudexa.

Απόφραξη του λεπτού εντέρου

Η μη ανταπόκριση στη θεραπεία για τη νόσο του Crohn είναι πιθανό να υποδηλώνει τη παρουσία ινωτικού στενώματος το οποίο είναι πιθανό να απαιτεί χειρουργική αντιμετώπιση. Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι το Trudexa δεν επιδεινώνει ούτε προκαλεί στενώματα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το Trudexa έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και ψωριασική αρθρίτιδα που λαμβάνουν Trudexa σαν μονοθεραπεία και σε ασθενείς που ταυτόχρονα λαμβάνουν και μεθοτρεξάτη. Ο σχηματισμός αντισωμάτων ήταν χαμηλότερος όταν το Trudexa δόθηκε σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη σε σύγκριση με τη χρήση του ως μονοθεραπεία. Η χορήγηση του Trudexa χωρίς μεθοτρεξάτη οδήγησε σε αυξημένο σχηματισμό αντισωμάτων, αύξηση της κάθαρσης του adalimumab και μειωμένη αποτελεσματικότητα του adalimumab (βλέπε παράγραφο 5.1).

4.6 Κύηση και γαλουχία

Για το Trudexa, δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για έκθεση κατά τις κύσεις.

Σε μια μελέτη τοξικότητας στην ανάπτυξη που διεξήχθη σε πιθήκους, δεν υπήρξαν ενδείξεις μητρικής τοξικότητας, εμβρυοτοξικότητας ή τερατογένεσης. Δεν είναι διαθέσιμα προκλινικά δεδομένα για τη νεογνική τοξικότητα ούτε και για τις επιδράσεις του adalimumab επί της γονιμότητας (βλέπε παράγραφο 5.3).

Λόγω της αναστολής του TNF α , το adalimumab χορηγούμενο κατά τη διάρκεια της κύησης ενδέχεται να επηρεάσει τις φυσιολογικές άνοσες αποκρίσεις του νεογέννητου. Η χορήγηση του adalimumab δε συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης. Στις γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συνιστάται να χρησιμοποιούν κατάλληλη αντισύλληψη για την αποφυγή εγκυμοσύνης την οποία και να συνεχίζουν για τουλάχιστον πέντε μήνες μετά την τελευταία θεραπεία με Trudexa.

Χρήση κατά τη διάρκεια της γαλουχίας

Δεν είναι γνωστό εάν το adalimumab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα ή απορροφάται συστηματικά μετά από κατάποση.

Ως εκ τούτου, επειδή οι ανθρώπινες ανοσοσφαιρίνες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα, οι γυναίκες δε θα πρέπει να θηλάζουν για τουλάχιστον πέντε μήνες μετά την τελευταία θεραπεία με Trudexa.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κλινικές μελέτες

Το Trudexa μελετήθηκε σε 5293 ασθενείς κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων και ανοιχτών μελετών για περίοδο μέχρι 60 μήνες. Αυτές οι μελέτες περιελάμβαναν τόσο ασθενείς με πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα όσο και με μακροχρόνια νόσο καθώς και ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και νόσο του Crohn. Τα δεδομένα του Πίνακα 1 βασίζονται στις ελεγχόμενες Μελέτες (I-IX, CLASSIC I, GAIN και CHARM) (που περιγράφονται στην παράγραφο 5.1) και οι οποίες περιλαμβάνουν 3271 ασθενείς που λαμβάνουν Trudexa και 1809 ασθενείς που λαμβάνουν εικονικό ή δραστικό φάρμακο κατά τη διάρκεια της περιόδου ελέγχου.

Το ποσοστό των ασθενών που διέκοψαν τη θεραπεία λόγω σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη διάρκεια της διπλής-τυφλής, ελεγχόμενης φάσης των Μελετών I-IX, CLASSIC I, GAIN και CHARM ήταν 5,7% για τους ασθενείς που έλαβαν το Trudexa και 5,3% για τους μάρτυρες ασθενείς.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που τουλάχιστον συσχετίζονται πιθανώς με το adalimumab για τις Μελέτες I-IX, CLASSIC I, GAIN και CHARM, τόσο κλινικά όσο και εργαστηριακά, παρουσιάζονται ανά κατηγορία οργάνου συστήματος και συχνότητας (πολύ συχνές $\geq 1/10$, συχνές $\geq 1/100 < 1/10$, όχι συχνές $\geq 1/1000 < 1/100$) και σπάνιες $< 1/1000$ στον Πίνακα 1 που ακολουθεί. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1
Ανεπιθύμητες Ενέργειες στις Κλινικές Μελέτες

Κατηγορία οργάνου συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Μολύνσεις και παρασιτώσεις	Συχνές	λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού (συμπεριλαμβανομένων πνευμονίας, βρογχίτιδας), ιογενείς λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων γρίπης, ερπητικής λοίμωξης), καντιντίαση, βακτηριακές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένης ουρολοίμωξης), λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού
	Όχι συχνές	σηψαιμία, ευκαιριακές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων φυματίωσης, ιστοπλάσμωσης), απόστημα, σηπτική αρθρίτιδα, λοίμωξη τραύματος, δερματική λοίμωξη (συμπεριλαμβανομένων κυτταρίτιδας και μολυσματικού κηρίου), επιπολείς μυκητιασικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων δέρματος, ονύχων και ποδών)
	Σπάνιες	νεκρωτική περιτονίτιδα, ιογενής μηνιγγίτιδα, εκκολπωματίτιδα
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθοριζόμενα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	Όχι συχνές	θήλωμα του δέρματος
	Σπάνιες	λέμφωμα, όγκοι συμπαγών οργάνων (συμπεριλαμβανομένων μαστού, ωοθηκών, όρχεων), ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα του δέρματος
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Συχνές	λεμφοπενία
	Όχι συχνές	ουδετεροπενία (συμπεριλαμβανομένης ακοκκιοκυτταραιμίας), λευκοπενία, θρομβοπενία, αναιμία, λεμφαδενοπάθεια, λευκοκυττάρωση
	Σπάνιες	πανκυτταροπενία, ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα
Διαταραχές του	Όχι συχνές	συστηματικός ερυθματώδης λύκος, αγγειοίδημα,

ανοσοποιητικού συστήματος	Σπάνιες	υπερευαίσθησία στο φάρμακο, εποχική αλλεργία ορονοσία
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Σπάνιες	διαταραχή του θυρεοειδούς (συμπεριλαμβανομένης βρογχοκίλης)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Όχι συχνές Σπάνιες	υποκαλιαιμία, αυξημένα λιπίδια, διαταραχές της όρεξης (συμπεριλαμβανομένης ανορεξίας), υπερουριχαιμία υπερασβεστιαίμια
Ψυχιατρικές διαταραχές	Όχι συχνές	διαταραχές διάθεσης, άγχος (συμπεριλαμβανομένων νευρικότητας και διέγερσης)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές Όχι συχνές Σπάνιες	ζάλη (συμπεριλαμβανομένου ιλίγγου), κεφαλαλγία, νευρολογικές αισθητικές διαταραχές (συμπεριλαμβανομένων παραισθησιών) συγκοπή, ημικρανία, τρόμος, διαταραχές του ύπνου κατά πλάκας σκλήρυνση
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές Όχι συχνές Σπάνιες	λοιμωξη, ερεθισμός ή φλεγμονή του οφθαλμού οπτική διαταραχή, διαταραχές του οφθαλμικού αισθήματος πανοφθαλμίτιδα, ιρίτιδα, γλαύκωμα
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Όχι συχνές Σπάνιες	εμβοές, δυσφορία του ωτός (συμπεριλαμβανομένων πόνου και οιδήματος) απώλεια ακοής
Καρδιακές διαταραχές	Όχι συχνές Σπάνιες	αρρυθμίες, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών καρδιακή ανακοπή, ανεπάρκεια στεφανιαίας αρτηρίας, στηθάγχη, περικαρδιακή συλλογή
Αγγειακές διαταραχές	Όχι συχνές Σπάνιες	υπέρταση, έξαψη, αιμάτωμα απόφραξη αγγείων, στένωση της αορτής, θρομβοφλεβίτιδα, ανεύρυσμα ακοής
Διαταραχές του αναπνευστικού, του θώρακα	Συχνές	βήχας, ρινοφαρυγγικό άλγος

και του μεσοθωρακίου	Όχι συχνές Σπάνιες	άσθμα, δύσπνοια, δυσφωνία, ρινική συμφόρηση, πνευμονικό οίδημα, οίδημα φάρυγγα, πλευριτική συλλογή, πλευρίτιδα
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Συχνές Όχι συχνές Σπάνιες	διάρροια, κοιλιακό άλγος, στοματίτιδα και εξέλκωση του στόματος, ναυτία αιμορραγία του ορθού, γαστρίτιδα, έμετος, δυσπεψία, τυμπανισμός κοιλίας, δυσκοιλιότητα στένωση του εντέρου, κολίτιδα, εντερίτιδα, οισοφαγίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Συχνές Σπάνιες	ηπατικά ένζυμα αυξημένα ηπατική νέκρωση, ηπατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές Όχι συχνές Σπάνιες	εξάνθημα, δερματίτιδα και έκζεμα, κνησμός, απώλεια μαλλιών κνίδωση, ψωρίαση, εκχύμωση και αυξημένοι μώλωπες πολύμορφο ερύθημα, υποδερματίτιδα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών	Συχνές Σπάνιες	μυοσκελετικό άλγος ραβδομύλυση
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Όχι συχνές Σπάνιες	αιματουρία, νεφρική δυσλειτουργία, συμπτώματα από την ουροδόχο κύστη και την ουρήθρα πρωτεϊνουρία, άλγος νεφρού

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Όχι συχνές	διαταραχές καταμήνιου κύκλου και αιμορραγία μήτρας
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	αντίδραση της θέσης ένεσης (συμπεριλαμβανομένων άλγους, διόγκωσης, ερυθρότητας ή κνησμού)
	Συχνές	πυρεξία, κόπωση (συμπεριλαμβανομένων εξασθένησης και αισθήματος κακουχίας)
	Όχι συχνές	θωρακικό άλγος, οίδημα, γριπώδης συνδρομή
Παρακλινικές εξετάσεις	Όχι συχνές	κρεατινίνη ορού αυξημένη, χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης παρατεταμένος, ύπαρξη αυτοαντισωμάτων
Κακώσεις και δηλητηριάσεις	Όχι συχνές	τυχαία κάκωση, καθυστερημένη επούλωση

Αντιδράσεις της θέσης ένεσης

Στις δώδεκα ελεγχόμενες μελέτες, το 16% των ασθενών που έλαβαν Trudexa παρουσίασαν αντιδράσεις της θέσης ένεσης (ερύθημα και/ή κνησμός, αιμορραγία, πόνος ή οίδημα), συγκριτικά με το 10% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο ή φάρμακο μάρτυρα. Οι αντιδράσεις της θέσης ένεσης γενικά δεν οδήγησαν στη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος.

Λοιμώξεις

Στις δώδεκα ελεγχόμενες μελέτες, το ποσοστό λοίμωξης ήταν 1,49 ανά έτος ασθενή στους ασθενείς που έλαβαν Trudexa και 1,42 ανά έτος ασθενή σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και φάρμακο μάρτυρα. Οι λοιμώξεις περιελάμβαναν κυρίως λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού, βρογχίτιδα και ουρολοίμωξη. Οι περισσότεροι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία με Trudexa αφού υποχώρησε η λοίμωξη.

Η εμφάνιση σοβαρών λοιμώξεων ήταν 0,03 ανά έτος ασθενή σε ασθενείς που έλαβαν Trudexa και 0,03 ανά έτος ασθενή σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και φάρμακο μάρτυρα.

Σε ελεγχόμενες και ανοιχτές μελέτες με Trudexa, έχουν αναφερθεί σοβαρές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων και θανατηφόρων λοιμώξεων, οι οποίες εμφανίστηκαν σπάνια), οι οποίες περιλαμβάνουν αναφορές φυματίωσης (περιλαμβάνεται και κεγχροειδής και εξωπνευμονική) και διηθητικές ευκαιριακές λοιμώξεις (π.χ. διάχυτη ιστοπλάσμωση, πνευμονία από pneumocystis carinii, ασπεργίλλωση και λιστερίωση). Στις περισσότερες περιπτώσεις η φυματίωση εμφανίστηκε μέσα στους πρώτους οκτώ μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας και είναι πιθανό να συνδέεται με υποτροπή λανθάνουσας νόσου.

Κακοήθειες και λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές

Κατά τη διάρκεια των ελεγχόμενων τμημάτων δέκα μελετών Trudexa σε λιγότερο από 12 εβδομάδες διάρκεια (I-IX και CHARM) σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και νόσο του Crohn, παρατηρήθηκαν κακοήθειες, εκτός του λεμφώματος και του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος, με συχνότητα (95% διάστημα εμπιστοσύνης) 5,7 (3,3, 10,1) ανά 1000 ασθενείς-έτη μεταξύ 2887 ασθενών που έλαβαν Trudexa έναντι 4,1 (1,5, 10,9) ανά 1000 ασθενείς-έτη μεταξύ 1570 ασθενών μαρτύρων (η μέση διάρκεια της θεραπείας ήταν 5,7 μήνες για το Trudexa και 5,5 μήνες για τους ασθενείς μάρτυρες). Η συχνότητα (95% διάστημα εμπιστοσύνης) των μη μελανωματικών καρκίνων του δέρματος ήταν 7,6 (4,7, 12,4) ανά 1000 ασθενείς-έτη μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν Trudexa

και 2,0 (0,5, 8,2) ανά 1000 ασθενείς-έτη μεταξύ των ασθενών μαρτύρων. Από αυτούς τους καρκίνους του δέρματος, έχει παρατηρηθεί καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο με συχνότητα (95% διάστημα εμπιστοσύνης) 2,4 (1,0, 5,7) ανά 1000 ασθενείς-έτη μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν Trudexa και 0 ανά 1000 ασθενείς-έτη μεταξύ των ασθενών μαρτύρων. Η συχνότητα (95% διάστημα εμπιστοσύνης) των λεμφωμάτων ήταν 1,0 (0,2, 3,8) ανά 1000 ασθενείς-έτη μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν Trudexa και 1,0 (0,1, 7,3) ανά 1000 ασθενείς-έτη μεταξύ των ασθενών μαρτύρων.

Όταν συνδυαστούν ελεγχόμενα μέρη δέκα μελετών (I-IX και CHARM) και σε εξέλιξη ανοιχτές μελέτες επέκτασης με μία μέση διάρκεια περίπου 2 χρόνια συμπεριλαμβανομένων 4843 ασθενών και πάνω από 13000 ασθενείς-έτη θεραπείας, η παρατηρηθείσα συχνότητα κακοηθειών, εκτός του λεμφώματος και του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος είναι περίπου 13,6 ανά 1000 ασθενείς-έτη. Η παρατηρηθείσα συχνότητα των μη μελανωματικών καρκίνων του δέρματος είναι περίπου 9,0 ανά 1000 ασθενείς-έτη και η παρατηρηθείσα συχνότητα του λεμφώματος είναι περίπου 1,2 ανά 1000 ασθενείς-έτη.

Από την μετά την κυκλοφορία από τον Ιανουάριο του 2003, κυρίως σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, η καταγραφηθείσα συχνότητα των κακοηθειών εκτός του λεμφώματος και των μη μελανωματικών καρκίνων του δέρματος είναι περίπου 1,7 ανά 1000 ασθενείς-έτη. Η καταγραφηθείσα συχνότητα για τους μη μελανωματικούς καρκίνους του δέρματος και λεμφώματα είναι περίπου 0,2 και 0,4 ανά 1000 ασθενείς-έτη, αντιστοίχως (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αυτοαντισώματα

Δείγματα ορού των ασθενών ελέγχθηκαν για αυτοαντισώματα σε πολλαπλές χρονικές στιγμές στις Μελέτες ρευματοειδούς αρθρίτιδας I-V. Σε αυτές τις μελέτες, το 11,9% των ασθενών που έλαβαν Trudexa και το 8,1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο καθώς και φάρμακο μάρτυρα με αρνητικούς τίτλους αντιπυρηνικών αντισωμάτων πριν από την έναρξη της θεραπείας παρουσίασαν θετικούς τίτλους κατά την εβδομάδα 24. Δύο από τους 3441 ασθενείς που έλαβαν Trudexa σε όλες τις μελέτες ρευματοειδούς και ψωριασικής αρθρίτιδας ανέπτυξε κλινικά σημεία ενδεικτικά νέου συνδρόμου τύπου συστηματικού ερυθριματώδους λύκου. Ο ασθενής παρουσίασε βελτίωση μετά τη διακοπή της θεραπείας. Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε νεφρίτιδα του λύκου ή συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα.

Αύξηση των ηπατικών ενζύμων

Κλινικές μελέτες ρευματοειδούς αρθρίτιδας: στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες ρευματοειδούς αρθρίτιδας (Μελέτες I-IV), οι αυξήσεις της ALT ήταν παρόμοιες σε ασθενείς που λάμβαναν adalimumab ή εικονικό φάρμακο. Σε ασθενείς με πρόιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα (διάρκεια ασθένειας λιγότερο από 3 έτη) (Μελέτη V), οι αυξήσεις της ALT ήταν πιο συνήθεις στη συνδυασμένη θεραπεία (Trudexa/methotrexate) συγκρινόμενες με τη μονοθεραπεία μεθοτρεξάτης ή τη μονοθεραπεία Trudexa.

Κλινικές μελέτες ψωριασικής αρθρίτιδας: αυξήσεις της ALT ήταν πιο συνήθεις σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα (Μελέτες VI-VII) συγκρινόμενες με ασθενείς σε κλινικές μελέτες ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Σε όλες τις μελέτες (I-VII), οι ασθενείς με αυξημένη ALT ήταν ασυμπτωματικοί και στις περισσότερες περιπτώσεις οι αυξήσεις ήταν παροδικές και υποχώρησαν κατά τη συνέχιση της θεραπείας.

Κλινικές μελέτες νόσου του Crohn: σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, οι αυξήσεις της ALT ήταν παρόμοιες σε ασθενείς που έλαβαν adalimumab και σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες από παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία ή από κλινικές μελέτες Φάσης IV

Οι παρακάτω επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Πίνακα 2 έχουν αναφερθεί από κλινικές μελέτες παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία ή Φάσης IV:

Πίνακας 2
Ανεπιθύμητες ενέργειες σε Κλινικές Μελέτες Παρακολούθησης μετά την Κυκλοφορία Φάσης IV

Κατηγορία οργάνου συστήματος	Ανεπιθύμητες Ενέργειες
Ηπατοχολικές διαταραχές	επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	απομυελινωτικές διαταραχές (π.χ. οπτική νευρίτιδα)
Αναπνευστικές, θωρακικές και μεσοθωρακικές διαταραχές	διάμεση πνευμονοπάθεια, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονικής ίνωσης
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	δερματική αγγειίτιδα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	αναφυλαξία

4.9 Υπερδοσολογία

Κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα που οδήγησε σε περιορισμό της δόσης. Το υψηλότερο επίπεδο δόσης που έχει αξιολογηθεί ήταν οι πολλαπλές ενδοφλέβιες δόσεις των 10 mg/kg.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ειδικό ανοσοκατασταλτικό παράγοντες. Κωδικός ATC: L04AA17

Μηχανισμός δράσης

Το adalimumab δεσμεύει ειδικά τον TNF και εξουδετερώνει τη βιολογική λειτουργία του TNF αναστέλλοντας την αλληλεπίδρασή του με τους p55 και p75 υποδοχείς TNF στη επιφάνεια των κυττάρων.

Το adalimumab τροποποιεί επίσης τις βιολογικές απαντήσεις που επάγονται ή ρυθμίζονται από τον TNF, συμπεριλαμβανομένων των αλλαγών στα επίπεδα των μορίων προσκόλλησης που ευθύνονται για τη μετακίνηση των λευκοκυττάρων (ELAM-1, VCAM-1 και ICAM-1 με ένα IC₅₀ των 1-2 x 10⁻¹⁰M).

Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Μετά τη θεραπεία με Trudexa, παρατηρήθηκε μια ταχεία μείωση των επιπέδων των δεικτών της οξείας φάσεως της φλεγμονής (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και ταχύτητα καθίζησης των ερυθροκυττάρων (ESR)) και των κυτοκινών του ορού (IL-6), συγκριτικά με τα επίπεδα που παρατηρήθηκαν πριν από την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Τα επίπεδα ορού των μέταλλο-πρωτεϊνών της μεσοκυττάριας ουσίας (MMP-1 και MMP-3) που προκαλούν ανακατασκευή του ιστού που ευθύνεται για την καταστροφή του χόνδρου μειώθηκαν επίσης μετά τη χορήγηση του Trudexa. Οι ασθενείς που έλαβαν το Trudexa παρουσίασαν συνήθως βελτίωση των αιματολογικών σημείων της χρόνιας φλεγμονής.

Ταχεία μείωση των επιπέδων της CRP παρατηρήθηκε σε ασθενείς με νόσο του Crohn.

Κλινικές μελέτες

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Το Trudexa αξιολογήθηκε σε πάνω από 3000 ασθενείς σε όλες τις κλινικές μελέτες ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Μερικοί ασθενείς έλαβαν το φάρμακο για περίοδο μέχρι 60 μήνες. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Trudexa αξιολογήθηκαν για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε πέντε τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές και καλώς ελεγχόμενες μελέτες.

Η Μελέτη I αξιολόγησε 271 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι ήταν ≥ 18 ετών, είχαν αποτύχει στη θεραπεία με ένα τουλάχιστον τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο και είχαν ανεπαρκή αποτελεσματικότητα με χορήγηση μεθοτρεξάτης σε δόσεις των 12,5 έως 25 mg (10 mg σε περίπτωση δυσανεξίας στη μεθοτρεξάτη) ανά εβδομάδα και στους οποίους η δόση της μεθοτρεξάτης παρέμεινε σταθερή σε 10 έως 25 mg ανά εβδομάδα. Δόσεις των 20, 40 ή 80 mg Trudexa ή εικονικού φαρμάκου χορηγήθηκαν ανά δεύτερη εβδομάδα επί 24 εβδομάδες.

Η Μελέτη II αξιολόγησε 544 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι ήταν ≥ 18 ετών και είχαν αποτύχει στη θεραπεία με ένα τουλάχιστον τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο. Δόσεις των 20 ή 40 mg Trudexa χορηγήθηκαν με υποδόρια ένεση ανά δεύτερη εβδομάδα με εικονικό φάρμακο στις ενδιάμεσες εβδομάδες ή κάθε εβδομάδα επί 26 εβδομάδες. Το εικονικό φάρμακο χορηγήθηκε κάθε εβδομάδα για την ίδια χρονική διάρκεια. Δεν χορηγήθηκε κανένα άλλο τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο.

Η Μελέτη III αξιολόγησε 619 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι ήταν ≥ 18 ετών, είχαν ανεπαρκή αποτελεσματικότητα με τη μεθοτρεξάτη σε δόσεις των 12,5 έως 25 mg (10 mg σε περίπτωση δυσανεξίας στη μεθοτρεξάτη) ανά εβδομάδα και στους οποίους η δόση της μεθοτρεξάτης παρέμεινε σταθερή σε 12,5 έως 25 mg ανά εβδομάδα. Υπήρχαν τρεις ομάδες σε αυτή τη μελέτη. Η πρώτη έλαβε ενέσεις εικονικού φαρμάκου ανά εβδομάδα επί 52 εβδομάδες. Η δεύτερη έλαβε 20 mg Trudexa ανά εβδομάδα επί 52 εβδομάδες. Η τρίτη ομάδα έλαβε 40 mg Trudexa ανά δεύτερη εβδομάδα με ενέσεις εικονικού φαρμάκου στις ενδιάμεσες εβδομάδες. Στη συνέχεια, οι ασθενείς συμμετείχαν σε ανοιχτή μελέτη επέκτασης στην οποία 40 mg Trudexa χορηγήθηκαν κάθε δεύτερη εβδομάδα για περίοδο μέχρι 60 μήνες.

Η Μελέτη IV αξιολόγησε κυρίως την ασφάλεια σε 636 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι ήταν ≥ 18 ετών. Οι ασθενείς είτε δεν είχαν λάβει τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο ή παρέμειναν στην προϋπάρχουσα αντιρευματική θεραπεία τους με την προϋπόθεση ότι η θεραπεία αυτή ήταν σταθερή για τουλάχιστον 28 ημέρες. Οι θεραπείες αυτές περιλαμβάνουν μεθοτρεξάτη, λεφλουνομίδη, υδροξυχλωροκίνη, σουλφασαλαζίνη και/ή άλατα χρυσού. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 40 mg Trudexa ή εικονικό φάρμακο ανά δεύτερη εβδομάδα επί 24 εβδομάδες.

Η Μελέτη V αξιολόγησε 799 ενήλικες ασθενείς στους οποίους δεν είχε χορηγηθεί ποτέ μεθοτρεξάτη με μέτρια ή σοβαρή πρόωμη ρευματοειδή αρθρίτιδα (μέση διάρκεια θεραπείας λιγότερο από 9 μήνες). Αυτή η μελέτη αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα θεραπείας συνδυασμού μεθοτρεξάτης με Trudexa 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, του Trudexa 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα ως μονοθεραπεία και της μεθοτρεξάτης ως μονοθεραπεία, όσον αφορά στη μείωση σημείων, συμπτωμάτων και το βαθμό εξέλιξης της αρθρικής βλάβης στη ρευματοειδή αρθρίτιδα για 104 εβδομάδες.

Η πρωτεύουσα παράμετρος αξιολόγησης στις Μελέτες I, II και III και η δευτερεύουσα παράμετρος αξιολόγησης στη Μελέτη IV ήταν το ποσοστό των ασθενών που επέτυχαν ανταπόκριση κατά ACR 20 στην εβδομάδα 24 ή 26. Η πρωτεύουσα παράμετρος αξιολόγησης στη Μελέτη V ήταν το ποσοστό ασθενών που εμφάνισαν απόκριση κατά ACR 50 στην εβδομάδα 52. Η Μελέτη III και V είχαν μία επιπρόσθετη πρωτεύουσα παράμετρο αξιολόγησης κατά την εβδομάδα 52, την επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου (βάσει των ακτινολογικών ευρημάτων). Η Μελέτη III είχε επίσης ως πρωτεύουσα παράμετρο αξιολόγησης τις αλλαγές στην ποιότητα ζωής.

ACR απάντηση

Το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν Trudexa και εμφάνισαν απαντήσεις ACR 20, 50 και 70 ήταν σταθερό στις μελέτες I, II και III. Τα αποτελέσματα της δόσης των 40 mg ανά εβδομάδα συνοψίζονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3: ACR Απαντήσεις σε Μελέτες Ελεγχόμενες με Εικονικό Φάρμακο (Ποσοστό Ασθενών)

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

^a Μελέτη I στις 24 εβδομάδες, Μελέτη II στις 26 εβδομάδες και Μελέτη III στις 24 και 52 εβδομάδες

^b 40 mg Trudexa χορηγούμενο ανά δεύτερη εβδομάδα

^c MTX = μεθοτρεξάτη

**p < 0,01, Trudexa έναντι εικονικού φαρμάκου

Στις Μελέτες I-IV, όλα τα μεμονωμένα στοιχεία των απαντήσεων σύμφωνα με το ACR (αριθμός επώδυνων και διογκωμένων αρθρώσεων, αξιολόγηση της δραστηριότητας της νόσου και του άλγους από τον ιατρό και τον ασθενή, τιμές δείκτη ανικανότητας (HAQ) και επίπεδα CRP (mg/dl)) βελτιώθηκαν στις 24 ή 26 εβδομάδες έναντι του εικονικού φαρμάκου. Στη Μελέτη III, οι βελτιώσεις αυτές διατηρήθηκαν καθόλη τη διάρκεια των 52 εβδομάδων. Επιπλέον, τα ποσοστά απόκρισης ACR διατηρήθηκαν στην πλειοψηφία των ασθενών που έλαβαν μέρος στην ανοιχτή μελέτη επέκτασης μέχρι την 104^η εβδομάδα. 114 από 207 ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία με Trudexa 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα για 60 μήνες. Μεταξύ αυτών, 86, 72 και 41 ασθενείς είχαν ACR 20/50/70 απάντηση, αντίστοιχα κατά το μήνα 60.

Στη Μελέτη IV, η ACR 20 απάντηση των ασθενών που έλαβαν Trudexa μαζί με τη συνήθη θεραπεία, ήταν στατιστικά σημαντικά καλύτερη συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο μαζί με τη συνήθη θεραπεία (p < 0,001).

Στις Μελέτες I-IV, οι ασθενείς που έλαβαν Trudexa πέτυχαν στατιστικά σημαντικές ACR 20 και 50 απαντήσεις συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο για μια περίοδο μιας έως δύο εβδομάδων μετά την έναρξη της θεραπείας.

Στη Μελέτη V σε ασθενείς με πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα στους οποίους δεν είχε χορηγηθεί ποτέ μεθοτρεξάτη, η θεραπεία συνδυασμού με Trudexa και μεθοτρεξάτη οδήγησε σε γρηγορότερες και σημαντικά μεγαλύτερες ACR αποκρίσεις από τη μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη στην εβδομάδα 52 και οι αποκρίσεις διατηρήθηκαν στην εβδομάδα 104 (βλέπε Πίνακα 4).

Πίνακας 4: ACR Απαντήσεις στη Μελέτη V (% Ασθενών)

Απάντηση	MTX n=257	Trudexa n=274	Trudexa/ MTX n=268	p-value ^a	p-value ^b	p-value ^γ
ACR 20						

Εβδομάδα 52	62.6%	54.4%	72.8%	0.013	< 0.001	0.043
Εβδομάδα 104	56.0%	49.3%	69.4%	0.002	< 0.001	0.140
ACR 50						
Εβδομάδα 52	45.9%	41.2%	61.6%	< 0.001	< 0.001	0.317
Εβδομάδα 104	42.8%	36.9%	59.0%	< 0.001	< 0.001	0.162
ACR 70						
Εβδομάδα 52	27.2%	25.9%	45.5%	< 0.001	< 0.001	0.656
Εβδομάδα 104	28.4%	28.1%	46.6%	< 0.001	< 0.001	0.864
<p>α. το p-value προκύπτει από τη σύγκριση ανά ζεύγος της μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη και της θεραπείας συνδυασμού με Trudexa/μεθοτρεξάτη χρησιμοποιώντας το Mann-Whitney U test</p> <p>β. το p-value προκύπτει από τη σύγκριση ανά ζεύγος της μονοθεραπείας με Trudexa και της θεραπείας συνδυασμού με Trudexa/μεθοτρεξάτη χρησιμοποιώντας το Mann-Whitney U test</p> <p>γ. το p-value προκύπτει από τη σύγκριση ανά ζεύγος της μονοθεραπείας με Trudexa και της μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη χρησιμοποιώντας το Mann-Whitney U test.</p>						

Στην εβδομάδα 52, το 42,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού Trudexa/μεθοτρεξάτης πέτυχαν κλινική ύφεση (DAS28 < 2,6) συγκριτικά με το 20,6% των ασθενών που έλαβαν μεθοτρεξάτη σε μονοθεραπεία και το 23,4% των ασθενών που έλαβαν Trudexa σε μονοθεραπεία. Η θεραπεία συνδυασμού Trudexa/μεθοτρεξάτης ήταν τόσο κλινικά όσο και στατιστικά ανώτερη από τη μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη ($p < 0,001$) και τη μονοθεραπεία με Trudexa ($p < 0,001$) για την επίτευξη χαμηλής ενεργότητας νόσου σε ασθενείς με προσφάτως διαγνωσθείσα μέτρια έως σοβαρή ρευματοειδή αρθρίτιδα. Η απόκριση για τις δύο μονοθεραπείες ήταν παρόμοια ($p=0,447$).

Ακτινολογική απόκριση

Στη μελέτη III, όπου οι ασθενείς που ελάμβαναν Trudexa είχαν ρευματοειδή αρθρίτιδα μέσης διάρκειας περίπου 11 ετών, η αρθρική δομική βλάβη αξιολογήθηκε ακτινολογικά και ορίστηκε ως η μεταβολή του τροποποιημένου Total Sharp Score (TSS) και των επιμέρους δεικτών του, της βαθμολογίας των διαβρώσεων και της βαθμολογίας της στένωσης του μεσαρθρίου διαστήματος (JSN). Οι ασθενείς που ελάμβαναν Trudexa/MTX έδειξαν σημαντικά μικρότερη ακτινολογική επιδείνωση από τους ασθενείς που ελάμβαναν MTX ως μονοθεραπεία στους 6 και 12 μήνες (βλέπε Πίνακα 5). Τα αποτελέσματα της ανοιχτής μελέτης επέκτασης έδειξαν ότι η αναστολή της εξέλιξης της δομικής βλάβης διατηρήθηκε για 60 μήνες σε μία υποομάδα ασθενών. 113 από 207 ασθενείς οι οποίοι αρχικά έλαβαν Trudexa κάθε δεύτερη εβδομάδα αξιολογήθηκαν ακτινολογικά στα 5 έτη. Από αυτούς, 66 ασθενείς δεν έδειξαν καμία εξέλιξη της δομικής βλάβης όπως ορίζεται από τη μεταβολή του τροποποιημένου Total Sharp Score (TSS) της τάξεως του μηδέν ή λιγότερο.

Πίνακας 5: Μέσες Ακτινολογικές Αλλαγές Μετά τους 12 Μήνες στη Μελέτη III

	Placebo/ MTX ^α	TRUDEXA/MTX 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα	Placebo/MTX- TRUDEXA/MTX (95% διάστημα εμπιστοσύνης ^β)	P-value
Total Sharp score	2.7	0.1	2.6 (1.4, 3.8)	< 0.001 ^γ
Βαθμολογία διαβρώσεων	1.6	0.0	1.6 (0.9, 2.2)	< 0.001
Βαθμολογία JSN ^δ	1.0	0.1	0.9 (0.3, 1.4)	0.002

^αμεθοτρεξάτη

^β95% διάστημα εμπιστοσύνης για τις διαφορές στις βαθμολογίες μεταξύ μεθοτρεξάτης και Trudexa
Βασίζεται σε ανάλυση κατά σειρά μεγέθους

^δΣτένωση του μεσαρθρίου διαστήματος

Στη Μελέτη V, η αρθρική δομική βλάβη αξιολογήθηκε ακτινολογικά και ορίστηκε ως η μεταβολή του τροποποιημένου total Sharp score (βλέπε Πίνακα 6).

Πίνακας 6: Μέσες Ακτινολογικές Αλλαγές στην Εβδομάδα 52 στη Μελέτη V

	MTX n=257 (95% διάστημα εμπιστοσύνης)	Trudexa n=274 (95% διάστημα εμπιστοσύνης)	Trudexa /MTX n=268 (95% διάστημα εμπιστοσύνης)	p-value ^α	p-value ^β	p-value ^γ
Total Sharp score	5.7 (4.2-7.3)	3.0 (1.7-4.3)	1.3 (0.5-2.1)	< 0.001	0.0020	< 0.001
Βαθμολογία διαβρώσεων	3.7 (2.7-4.7)	1.7 (1.0-2.4)	0.8 (0.4-1.2)	< 0.001	0.0082	< 0.001
Βαθμολογία JSN	2.0 (1.2-2.8)	1.3 (0.5-2.1)	0.5 (0-1.0)	< 0.001	0.0037	0.151

- το p-value προκύπτει από τη σύγκριση ανά ζεύγος της μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη και της θεραπείας συνδυασμού με Trudexa/μεθοτρεξάτη χρησιμοποιώντας το Mann-Whitney U test
- το p-value προκύπτει από τη σύγκριση ανά ζεύγος της μονοθεραπείας με Trudexa και της θεραπείας συνδυασμού με Trudexa/μεθοτρεξάτη χρησιμοποιώντας το Mann-Whitney U test
- το p-value προκύπτει από τη σύγκριση ανά ζεύγος της μονοθεραπείας με Trudexa και της μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη χρησιμοποιώντας το Mann-Whitney U test.

Μετά από 52 και 104 εβδομάδες θεραπείας, το ποσοστό ασθενών χωρίς ακτινολογική εξέλιξη (διαφορά από την αρχή της θεραπείας του τροποποιημένου total Sharp score $\leq 0,5$) ήταν σημαντικά υψηλότερη στη θεραπεία συνδυασμού Trudexa μεθοτρεξάτης (63,8% και 61,2% αντιστοίχως) συγκριτικά με τη μεθοτρεξάτη ως μονοθεραπεία (37,4% και 33,5% αντιστοίχως, $p < 0,001$) και με το Trudexa ως μονοθεραπεία (50,7%, $p < 0,002$ και 44,5%, $p < 0,001$ αντιστοίχως).

Ποιότητα ζωής και λειτουργική ικανότητα

Η ποιότητα ζωής σχετικά με την κατάσταση της υγείας και τη λειτουργική ικανότητα του ασθενή αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας το βαθμό ανικανότητας του Ερωτηματολογίου Αξιολόγησης της Υγείας (HAQ) στις τέσσερις πιλοτικές επαρκώς και καλώς ελεγχόμενες μελέτες, και ήταν μία προκαθορισμένη πρωτεύουσα παράμετρος αξιολόγησης στην εβδομάδα 52 της Μελέτης III. Όλες οι δόσεις/σχήματα του Trudexa στις τέσσερις μελέτες έδειξαν στατιστικά σημαντική μεγαλύτερη βελτίωση στο δείκτη ανικανότητας του HAQ από την αρχή της θεραπείας μέχρι το Μήνα 6 συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο και το ίδιο αποτέλεσμα παρατηρήθηκε στη Μελέτη III κατά την εβδομάδα 52. Τα αποτελέσματα από το Short Form Health Survey (SF 36) για όλες τις δόσεις/σχήματα του Trudexa στις τέσσερις μελέτες υποστηρίζουν τα ευρήματα αυτά, με στατιστικά σημαντικές περιληπτικές βαθμολογίες σωματικών παραμέτρων (PCS), όπως και με στατιστικά σημαντικές βαθμολογίες των παραμέτρων του πόνου και της ζωτικότητας για τη δόση των 40 mg ανά δεύτερη εβδομάδα. Μια στατιστικά σημαντική ελάττωση της κόπωσης, όπως μετράται από τη λειτουργική εκτίμηση της βαθμολογίας της θεραπείας χρόνιας νόσου (FACIT) παρατηρήθηκε και στις τρεις μελέτες όπου αξιολογήθηκε η παράμετρος αυτή (Μελέτες I, III, IV).

Στη Μελέτη III, η βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας διατηρήθηκε έως και την εβδομάδα 260 (60 μήνες) ανοικτής θεραπείας. Η βελτίωση της ποιότητας ζωής μετρήθηκε την εβδομάδα 156 (36 μήνες) και η βελτίωση διατηρήθηκε στη διάρκεια αυτής της περιόδου.

Στη Μελέτη V, αποδείχθηκε μεγαλύτερη βελτίωση στο δείκτη ανικανότητας του HAQ και τα αποτελέσματα της σωματικής παραμέτρου του SF 36 έδειξαν μεγαλύτερη βελτίωση ($p < 0,001$) για τη

θεραπεία συνδυασμού Trudexa/μεθοτρεξάτης σε σχέση με τη μεθοτρεξάτη σε μονοθεραπεία στην εβδομάδα 52, η οποία διατηρήθηκε μέχρι την εβδομάδα 104.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Η χορήγηση Trudexa 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, μελετήθηκε σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργή ψωριασική αρθρίτιδα σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, τις Μελέτες VI και VII. Στη Μελέτη VI με διάρκεια 24 εβδομάδων, συμμετείχαν 313 ενήλικες ασθενείς οι οποίοι είχαν ανεπαρκή απόκριση σε θεραπεία με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και από αυτούς περίπου το 50% ελάμβαναν μεθοτρεξάτη. Στη Μελέτη VII με διάρκεια 12 εβδομάδων συμμετείχαν 100 ασθενείς οι οποίοι είχαν ανεπαρκή απόκριση σε θεραπεία DMARD.

Δεν υπάρχει επαρκής εμπειρία για την αποτελεσματικότητα του Trudexa σε ασθενείς με ψωριασική αρθροπάθεια με συνυπάρχουσα αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, εξαιτίας του μικρού αριθμού ασθενών οι οποίοι μελετήθηκαν (βλέπε Πίνακα 7).

Πίνακας 7: ACR Απαντήσεις σε Ελεγχόμενες με Εικονικό Φάρμακο Μελέτες Ψωριασικής Αρθρίτιδας (% Ασθενών)

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

*** p < 0,001 για όλες τις συγκρίσεις μεταξύ Trudexa και εικονικού φαρμάκου

* p < 0,05 για όλες τις συγκρίσεις μεταξύ Trudexa και εικονικού φαρμάκου

N/A δεν εφαρμόζεται

Οι απαντήσεις ACR στη Μελέτη VI ήταν παρόμοιες είτε με είτε χωρίς παράλληλη θεραπεία με μεθοτρεξάτη.

Οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε Trudexa έδειξαν βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας όπως αξιολογήθηκε από το δείκτη ανικανότητας HAQ και από τα αποτελέσματα του Short Form Health Survey (SF 36) από την αρχή της θεραπείας έως την εβδομάδα 24.

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Το Trudexa 40 mg χορηγούμενο κάθε δεύτερη εβδομάδα μελετήθηκε σε 393 ασθενείς σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές μελέτες 24 εβδομάδων, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με ενεργό αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (μέση αρχική βαθμολογία ενεργότητας της νόσου [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] 6,3 σε όλες τις ομάδες) που είχαν μη ικανοποιητική απόκριση στη συμβατική θεραπεία. Σε εβδομήντα εννέα (20,1%) ασθενείς χορηγήθηκαν ταυτόχρονα άλλα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα και σε 37 (9,4%) ασθενείς γλυκοκορτικοειδή. Η περίοδος τυφλοποίησης ακολουθήθηκε από μία ανοιχτή μελέτη κατά τη διάρκεια της οποίας ασθενείς έλαβαν Trudexa 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα υποδορίως για επιπλέον 28 εβδομάδες. Οι ασθενείς (n=215, 54,7%) οι οποίοι δεν πέτυχαν ASAS 20 στις εβδομάδες 12 ή 16 ή 20 έλαβαν adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα υποδορίως, πρώιμα σαν ανοιχτής

χορήγησης θεραπεία διάσωσης και εναλλακτικά αντιμετωπίστηκαν σαν μη αποκρινόμενοι στη θεραπεία στη διπλή τυφλή στατιστική ανάλυση.

Σε μία μεγαλύτερη μελέτη (VIII) με 315 ασθενείς, τα αποτελέσματα έδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση των σημείων και συμπτωμάτων της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε Trudexa σε σύγκριση με τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο. Σημαντική απόκριση αρχικά παρατηρήθηκε στην εβδομάδα 2 και διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια των 24 εβδομάδων (Πίνακας 8).

Πίνακας 8–Αποκρίσεις της αποτελεσματικότητας στη Μελέτη της Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο –Μελέτη VIII μείωση των σημείων και συμπτωμάτων

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

***, ** Στατιστικά σημαντικό σε $p < 0.001$, < 0.01 για όλες τις συγκρίσεις μεταξύ Trudexa και εικονικού φαρμάκου στις Εβδομάδες 2, 12 και 24

^a Assessments in Ankylosing Spondylitis

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε Trudexa είχαν σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση στην εβδομάδα 12, η οποία διατηρήθηκε έως την εβδομάδα 24 και στο SF36 και στο Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL).

Παρόμοιες τάσεις (όχι όλες στατιστικά σημαντικές) εμφανίστηκαν στη μικρότερη τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (IX) με 82 ενήλικες ασθενείς με ενεργό αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα.

Νόσος του Crohn

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Trudexa αξιολογήθηκαν σε πάνω από 1400 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργή νόσο του Crohn (Crohn's Disease Activity (CDAI) ≥ 220 και ≤ 450) σε τυχαιοποιημένες διπλές τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες. 478 από τους ασθενείς που συμμετείχαν στις μελέτες (32%) καθορίστηκε ότι πάσχουν από σοβαρή νόσο (βαθμός CDAI > 300 και ελάμβαναν παράλληλα κορτικοστεροειδή και/ή ανοσοκατασταλτικά) και αντιστοιχούν στον πληθυσμό ο οποίος αναφέρεται στην ένδειξη (βλέπε παράγραφο 4.1). Ταυτόχρονη σταθερή χορήγηση δόσεων αμινοσαλικυλικών, κορτικοστεροειδών και/ή ανοσοτροποποιητικών παραγόντων

επετράπησαν και το 79% των ασθενών συνέχισαν να λαμβάνουν τουλάχιστον μία από τις παραπάνω αγωγές.

Η έναρξη της κλινικής ύφεσης (οριζόμενη με CDAI < 150) αξιολογήθηκε σε δύο μελέτες τις CLASSIC I και τη GAIN. Στην CLASSIC I, 299 ασθενείς στους οποίους δεν είχε χορηγηθεί ξανά TNF-ανταγωνιστής τυχαιοποιήθηκαν σε μία από τέσσερις θεραπευτικές ομάδες: εικονικό φάρμακο τις εβδομάδες 0 και 2, 160 mg Trudexa την εβδομάδα 0 και 80 mg την εβδομάδα 2, 80 mg την εβδομάδα 0 και 40 mg την εβδομάδα 2 και 40 mg την εβδομάδα 0 και 20 mg την εβδομάδα 2. Στην GAIN, 325 ασθενείς οι οποίοι δεν ανταποκρίνονταν ή εμφάνισαν μη ανοχή στο infliximab τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λαμβάνουν είτε 160 mg Trudexa την εβδομάδα 0 και 80 mg την εβδομάδα 2 είτε εικονικό φάρμακο τις εβδομάδες 0 και 2. Οι ασθενείς που δεν είχαν κλινική ανταπόκριση αποκλείστηκαν από τη μελέτη και επομένως αυτοί οι ασθενείς δεν αξιολογήθηκαν περαιτέρω.

Η διατήρηση της κλινικής ύφεσης αξιολογήθηκε στη CHARM. Στη CHARM, 854 ασθενείς έλαβαν σε ανοιχτή μελέτη 80 mg την εβδομάδα 0 και 40 mg την εβδομάδα 2. Την εβδομάδα 4 οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, είτε σε 40 mg κάθε εβδομάδα, είτε σε εικονικό φάρμακο με συνολική διάρκεια μελέτης 56 εβδομάδων. Οι ασθενείς με κλινική ανταπόκριση (μείωση CDAI < 70) την εβδομάδα 4 κατηγοριοποιήθηκαν και αναλύθηκαν ξεχωριστά από αυτούς οι οποίοι δεν είχαν κλινική ανταπόκριση την εβδομάδα 4. Η σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών επετράπηκε μετά την εβδομάδα 8.

Η έναρξη της ύφεσης στις μελέτες CLASSIC I και GAIN καθώς και τα ποσοστά ανταπόκρισης παρουσιάζονται στον Πίνακα 9.

Πίνακας 9: Έναρξη Κλινικής Ύφεσης και Ανταπόκρισης (Ποσοστό Ασθενών)

	CLASSIC I: Ασθενείς στους οποίους δεν έχει χορηγηθεί Infliximab			GAIN: Ασθενείς στους οποίους έχει χορηγηθεί Infliximab	
	Εικονικό Φάρμακο N=74	Trudexa 80/40 mg N=75	Trudexa 160/80 mg N=76	Εικονικό Φάρμακο N=166	Trudexa 160/80 mg N=159
Εβδομάδα 4					
Κλινική ύφεση	12%	24%	36%*	7%	21%*
Κλινική ανταπόκριση (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Όλες οι p-τιμές είναι συγκρίσεις κατά ζεύγη των ποσοστών για το Trudexa έναντι placebo

* p < 0.001

** p < 0.01

Παρόμοια ποσοστά κλινικής ύφεσης παρατηρήθηκαν για 160/80 mg και 80/40 mg επαγωγικά σχήματα την εβδομάδα 8 και παρατηρήθηκαν πιο συχνά ανεπιθύμητες ενέργειες στην ομάδα που έλαβε 160/80 mg.

Στην CHARM, την εβδομάδα 4 το 58% (499/854) των ασθενών είχαν κλινική ανταπόκριση και αξιολογήθηκαν στην πρωτεύουσα ανάλυση. Από τους ασθενείς που εμφάνισαν κλινική ανταπόκριση των εβδομάδα 4, το 48% είχαν λάβει στο παρελθόν αντί-TNF θεραπεία. Η διατήρηση της ύφεσης και τα ποσοστά ανταπόκρισης παρουσιάζονται στον Πίνακα 10. Τα ποσοστά της κλινικής ύφεσης παρέμειναν σχετικά σταθερά ανεξαρτήτως προηγούμενης έκθεσης σε TNF ανταγωνιστές.

**Πίνακας 10: Διατήρηση Κλινικής Ύφεσης και Ανταπόκρισης
(Ποσοστό Ασθενών)**

	Placebo	40 mg Trudexa κάθε δεύτερη εβδομάδα	40 mg Trudexa κάθε εβδομάδα
Εβδομάδα 26	N=170	N=172	N=157
Κλινική ύφεση	17%	40%*	47%*
Κλινική ανταπόκριση (CR-100)	27%	52%*	52%*
Ασθενείς σε ελεύθερη στεροειδών ύφεση για ≥ 90 ημέρες ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Εβδομάδα 56	N=170	N=172	N=157
Κλινική ύφεση	12%	36%*	41%*
Κλινική ανταπόκριση (CR-100)	17%	41%*	48%*
Ασθενείς σε ελεύθερη στεροειδών ύφεση για ≥ 90 ημέρες ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* $p < 0.001$ για συγκρίσεις κατά ζεύγη των ποσοστών για το Trudexa έναντι placebo

** $p < 0.02$ για συγκρίσεις κατά ζεύγη των ποσοστών για το Trudexa έναντι placebo

^a Από αυτούς οι οποίοι λαμβάνουν κορτικοστεροειδή στην έναρξη της μελέτης

Μεταξύ των ασθενών οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν στην εβδομάδα 4, το 43% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν δόση συντήρησης Trudexa ανταποκρίθηκαν μέχρι την εβδομάδα 12 συγκριτικά με το 30% που έλαβαν δόση συντήρησης εικονικού φαρμάκου. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι μερικοί ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν ανταποκριθεί μέχρι την εβδομάδα 4, ωφελούνται από τη συνεχή διατήρηση της θεραπείας μέχρι την εβδομάδα 12. Η θεραπεία που συνεχίστηκε μετά τις 12 εβδομάδες δεν οδήγησε σε σημαντικά περισσότερες ανταποκρίσεις (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ποιότητα ζωής

Στις μελέτες CLASSIC I και GAIN, επιτεύχθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στον συνολικό δείκτη του ειδικού ερωτηματολογίου για τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (IBDQ) την εβδομάδα 4 σε ασθενείς τυχαίοποιημένους σε Trudexa 80/40 mg και 160/80 mg συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο και παρατηρήθηκε στις εβδομάδες 26 και 56 στη CHARM καθώς και μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων που έλαβαν adalimumab συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Ανοσογονικότητα

Ο σχηματισμός αντισωμάτων anti-adalimumab συνδέεται με αυξημένη κάθαρση και μειωμένη αποτελεσματικότητα του adalimumab. Δεν υπάρχει εμφανής συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας των αντισωμάτων anti-adalimumab και ανεπιθυμητών ενεργειών.

Οι ασθενείς στις Μελέτες I, II και III ελέγχθηκαν σε πολλαπλές χρονικές στιγμές για αντισώματα έναντι του adalimumab κατά τη διάρκεια της περιόδου 6 έως 12 μηνών. Στις βασικές μελέτες, τα anti-adalimumab αντισώματα αναγνωρίστηκαν σε 58/1053 (5,5%) των ασθενών που έλαβαν το adalimumab συγκριτικά με 2/370 (0,5%) των ασθενών που έλαβαν το εικονικό φάρμακο. Στους ασθενείς που δεν ελάμβαναν ταυτόχρονη θεραπεία με μεθοτρεξάτη, το ποσοστό ήταν 12,4% συγκριτικά με 0,6% όταν το adalimumab χορηγήθηκε επιπροσθέτως της μεθοτρεξάτης.

Σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα ανιχνεύθηκαν αντισώματα adalimumab σε 38/376 ασθενείς (10%) στους οποίους χορηγήθηκε adalimumab. Σε ασθενείς στους οποίους δε δόθηκε ταυτόχρονα θεραπεία με μεθοτρεξάτη, η συχνότητα ήταν 13,5% (24/178 ασθενείς), συγκρινόμενη με το 7% (14 από 198 ασθενείς) όταν το adalimumab χορηγήθηκε σαν επιπρόσθετο της μεθοτρεξάτης.

Σε ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα ανιχνεύτηκαν αντισώματα σε 17/204 ασθενείς (8,3%) στους οποίους χορηγήθηκε adalimumab. Σε ασθενείς στους οποίους δε χορηγήθηκε μεθοτρεξάτη, η συχνότητα ήταν 16/185 (8,6%), συγκρινόμενη με το 1/19 (5,3%) όταν το adalimumab χορηγήθηκε σαν επιπρόσθετο της μεθοτρεξάτης.

Σε ασθενείς με νόσο του Crohn, αντισώματα adalimumab ανιχνεύτηκαν σε 7/269 ασθενείς (2,6%) στους οποίους χορηγήθηκε adalimumab.

Επειδή οι αναλύσεις ανοσογονικότητας είναι εξειδικευμένες ανά προϊόν, η σύγκριση του ποσοστού αντισωμάτων έναντι εκείνων σε άλλα προϊόντα δεν είναι κατάλληλη.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από υποδόρια χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης των 40 mg, η απορρόφηση και η κατανομή του adalimumab ήταν αργή και με επίτευξη των μεγίστων συγκεντρώσεων στον ορό στις 5 ημέρες μετά από τη χορήγηση. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του adalimumab που υπολογίστηκε σε τρεις μελέτες μετά από μια υποδόρια εφάπαξ δόση των 40 mg ήταν 64%. Μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση δόσεων που κυμαίνονται από 0,25 έως 10 mg/kg, οι συγκεντρώσεις ήταν ανάλογες της δόσης. Μετά από δόσεις 0.5 mg/kg (~40 mg), οι καθάρσεις κυμάνθησαν από 11 έως 15 ml/ώρα, ο όγκος κατανομής (V_{ss}) κυμαινόταν από 5 έως 6 λίτρα και η μέση τελική φάση ημιζωής ήταν περίπου δυο εβδομάδες. Οι συγκεντρώσεις του adalimumab στο αρθρικό υγρό ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα κυμαινόταν από 31-96% εκείνων του ορού.

Μετά από υποδόρια χορήγηση 40 mg Trudexa ανά δεύτερη εβδομάδα σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα οι μέσες κατώτερες συγκεντρώσεις σε σταθερή κατάσταση ήταν περίπου 5 µg/ml (άνευ συγχωρηγούμενης μεθοτρεξάτης) και 8 έως 9 µg/ml (με παράλληλη χορήγηση μεθοτρεξάτης), αντίστοιχα. Τα ελάσσονα επίπεδα του adalimumab στον ορό σε σταθερή κατάσταση αυξήθηκαν περίπου αναλογικά με τη δόση μετά από υποδόρια δόση των 20, 40 και 80 mg ανά δεύτερη εβδομάδα και ανά εβδομάδα.

Σε ασθενείς με νόσο του Crohn, η δόση εφόδου 80 mg Trudexa την εβδομάδα 0 και ακολούθως 40 mg Trudexa την εβδομάδα 2 επιτυγχάνει συγκεντρώσεις adalimumab στον ορό περίπου 5,5 µg/ml κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου. Μία δόση εφόδου 160 mg Trudexa την εβδομάδα 0 και ακολούθως 80 mg Trudexa την εβδομάδα 2 επιτυγχάνει συγκεντρώσεις adalimumab στον ορό περίπου 12 µg/ml κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου. Μέσες ελάχιστες συγκεντρώσεις στη σταθεροποιημένη κατάσταση της τάξης των 7 µg/ml παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με νόσο του Crohn οι οποίοι έλαβαν δόση συντήρησης 40 mg Trudexa κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Οι φαρμακοκινητικές αναλύσεις του πληθυσμού βάσει δεδομένων από 1300 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και άνω έδειξαν μια τάση για αυξημένη φαινομενική κάθαρση του adalimumab όσο αυξάνεται το σωματικό βάρος. Μετά από προσαρμογή στη διαφοροποίηση του σωματικού βάρους, του γένους και της ηλικίας φαίνεται οι παράγοντες αυτοί να έχουν μικρή επίδραση στην κάθαρση του adalimumab. Παρατηρήθηκε ότι τα επίπεδα του ελεύθερου adalimumab στον ορό (μη δεσμευμένα στα anti-adalimumab αντισώματα, AAA) ήταν χαμηλότερα στους ασθενείς με μετρήσιμα AAA. Το Trudexa δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά ή σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις μελέτες τοξικότητας εφάπαξ δόσης, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας.

Μια μελέτη εμβρυοτοξικότητας/περιγεννητικής ανάπτυξης έγινε σε κυνομόλους πθήκους σε 0,30 και 100 mg/kg (9-17 πθήκους ανά ομάδα) και δεν απεκάλυψε καμία ένδειξη κινδύνου στα έμβρυα λόγω του adalimumab. Μελέτες καρκινογένεσης και η πρότυπη εκτίμηση της γονιμότητας και μεταγεννητικής τοξικότητας δεν έγιναν με το adalimumab λόγω της απουσίας των κατάλληλων μοντέλων για ένα αντίσωμα με περιορισμένη διασταυρούμενη αντιδραστικότητα στο TNF τρωκτικών και την ανάπτυξη εξουδετερωτικών αντισωμάτων σε τρωκτικά.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαννιτόλη
Μονοϋδρικό κιτρικό οξύ
Κιτρικό νάτριο
Διυδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο
Φωσφορικό διυδρικό δινάτριο
Χλωριούχο νάτριο
Πολυσορβικό 80
Υδροξείδιο του νατρίου
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

18 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Φυλάσσετε τη προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα στο εξωτερικό κουτί. Μην καταψύχετε.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Ενέσιμο διάλυμα Trudexa 40 mg σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα μίας χρήσης για χρήση από τον ασθενή.

Συσκευασίες:

- 1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα με 1 επίθεμα αλκοόλης, σε κυψέλη.
- 2 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένα καθεμία με 1 επίθεμα αλκοόλης, σε κυψέλη.
- 4 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένα καθεμία με 1 επίθεμα αλκοόλης, σε κυψέλη.
- 6 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένα καθεμία με 1 επίθεμα αλκοόλης, σε κυψέλη.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
United Kingdom

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/03/257/007

EU/1/03/257/008

EU/1/03/257/009

EU/1/03/257/010

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

1 Σεπτεμβρίου 2003

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΤΗΣ(ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΚΑΤΟΧΟΣ(ΟΙ) ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΑΩΝ**
- B. ΟΙ ΟΡΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**A ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΤΗΣ(ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ)
ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΚΑΤΟΧΟΣ(ΟΙ) ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ
ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παραγωγού(ων) της(των) βιολογικώς δραστηκής(ων) ουσίας(ων)

Abbott Bioresearch Center
100 Research Drive
Worcester
MA 01605
ΗΠΑ

και

Abbott Biotechnology Ltd.
Road No. 2, Km. 59.2
Barceloneta
Πουέρτο Ρίκο 00617

Όνομα και διεύθυνση του(των) παραγωγού(ων) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B ΟΙ ΟΡΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **ΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΠΟΥ ΒΑΡΥΝΟΥΝ ΤΟΝ ΚΑΤΟΧΟ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (Βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

- **ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΟΣΟΝ ΑΦΟΡΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ**

Δεν εφαρμόζεται.

- **ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ**

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας δεσμεύεται να διενεργεί τις μελέτες και τις υπόλοιπες υποχρεώσεις για τη φαρμακοεπαγρύπνηση οι οποίες περιγράφονται στο σχέδιο φαρμακοεπαγρύπνησης.

Θα πρέπει να κατατίθεται ένα ενημερωμένο σχέδιο αξιολόγησης κινδύνου σύμφωνα με την οδηγία της CHMP σχετικά με τα συστήματα διαχείρισης κινδύνου για τα φαρμακευτικά προϊόντα για ανθρώπινη χρήση.

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας οφείλει να:

Υποβάλλει περιοδικές μελέτες ασφάλειας ανά διαστήματα 6 μηνών.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΕΩΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Trudexa 40 mg ενέσιμο διάλυμα
Adalimumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο των 0,8 ml περιέχει 40 mg adalimumab

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: μαννιτόλη, κιτρικό οξύ μονοϋδρικό, κιτρικό νάτριο, φωσφορικό νάτριο δισόξινο διυδρικό, φωσφορικό δινάτριο άλας διυδρικό, χλωριούχο νάτριο, πολυσορβικό 80, υδροξειδίο του νατρίου και ύδωρ για ενέσιμα. Βλέπε στο φύλλο οδηγιών χρήσεως για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

1 φιαλίδιο που περιέχει 40 mg adalimumab
1 αποστειρωμένη σύριγγα για ένεση με σταθερή βελόνα
2 επιθέματα αλκοόλης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί. Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5 EL
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/03/257/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Trudexa 40 mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΚΕΙΜΕΝΟ ΟΠΙΣΘΙΟΥ ΚΑΛΥΜΜΑΤΟΣ ΚΥΨΕΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Trudexa 40 mg ενέσιμο διάλυμα
Adalimumab

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Abbott Laboratories Ltd

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Trudexa 40 mg ενέσιμο
Υποδόρια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

40 mg/0,8 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Trudexa 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
Adalimumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Μία προγεμισμένη σύριγγα των 0,8 ml περιέχει 40 mg adalimumab

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: μαννιτόλη, κιτρικό οξύ μονοϋδρικό, κιτρικό νάτριο, φωσφορικό νάτριο δισόξινο διυδρικό, φωσφορικό δινάτριο άλας διυδρικό, χλωριούχο νάτριο, πολυσορβικό 80, υδροξείδιο του νατρίου και ύδωρ για ενέσιμα. Βλέπε στο φύλλο οδηγιών χρήσεως για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

1 προγεμισμένη σύριγγα που περιέχει 40 mg adalimumab
1 επίθεμα αλκοόλης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Φυλάσσετε τη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί. Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5 EL
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/03/257/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Trudexa 40 mg



ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Trudexa 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
Adalimumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Μία προγεμισμένη σύριγγα των 0,8 ml περιέχει 40 mg adalimumab

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: μαννιτόλη, κιτρικό οξύ μονοϋδρικό, κιτρικό νάτριο, φωσφορικό νάτριο δισόξινο διυδρικό, φωσφορικό δινάτριο άλας διυδρικό, χλωριούχο νάτριο, πολυσορβικό 80, υδροξείδιο του νατρίου και ύδωρ για ενέσιμα. Βλέπε στο φύλλο οδηγιών χρήσεως για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

2 προγεμισμένες σύριγγες, κάθε μία εκ των οποίων περιέχει 40 mg adalimumab
2 επιθέματα αλκοόλης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Φυλάσσετε τη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί. Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5 EL
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/03/257/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Trudexa 40 mg

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Trudexa 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
Adalimumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Μία προγεμισμένη σύριγγα των 0,8 ml περιέχει 40 mg adalimumab

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: μαννιτόλη, κιτρικό οξύ μονοϋδρικό, κιτρικό νάτριο, φωσφορικό νάτριο δισόξινο διυδρικό, φωσφορικό δινάτριο άλας διυδρικό, χλωριούχο νάτριο, πολυσορβικό 80, υδροξείδιο του νατρίου και ύδωρ για ενέσιμα. Βλέπε στο φύλλο οδηγιών χρήσεως για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

4 προγεμισμένες σύριγγες, κάθε μία εκ των οποίων περιέχει 40 mg adalimumab
4 επιθέματα αλκοόλης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Φυλάσσετε τη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί. Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5 EL
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/03/257/004

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Trudexa 40 mg

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Trudexa 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
Adalimumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Μία προγεμισμένη σύριγγα των 0,8 ml περιέχει 40 mg adalimumab

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: μαννιτόλη, κιτρικό οξύ μονοϋδρικό, κιτρικό νάτριο, φωσφορικό νάτριο δισόξινο διυδρικό, φωσφορικό δινάτριο άλας διυδρικό, χλωριούχο νάτριο, πολυσορβικό 80, υδροξείδιο του νατρίου και ύδωρ για ενέσιμα. Βλέπε στο φύλλο οδηγιών χρήσεως για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

6 προγεμισμένες σύριγγες, κάθε μία εκ των οποίων περιέχει 40 mg adalimumab
6 επιθέματα αλκοόλης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Φυλάσσετε τη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί. Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5 EL
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/03/257/005

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Trudexa 40 mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΚΕΙΜΕΝΟ ΟΠΙΣΘΙΟΥ ΚΑΛΥΜΜΑΤΟΣ ΚΥΨΕΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Trudexa 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
Adalimumab

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Abbott Laboratories Ltd

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΣΥΡΙΓΓΑΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Trudexa 40 mg ενέσιμο

Υποδόρια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

40 mg/0,8 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Trudexa 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα με προστατευτικό κάλυμμα βελόνης Adalimumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Μία προγεμισμένη σύριγγα των 0,8 ml με προστατευτικό κάλυμμα βελόνης περιέχει 40 mg adalimumab

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: μαννιτόλη, κιτρικό οξύ μονοϋδρικό, κιτρικό νάτριο, φωσφορικό νάτριο δισόξινο διυδρικό, φωσφορικό δινάτριο άλας διυδρικό, χλωριούχο νάτριο, πολυσορβικό 80, υδροξείδιο του νατρίου και ύδωρ για ενέσιμα. Βλέπε στο φύλλο οδηγιών χρήσεως για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

1 προγεμισμένη σύριγγα που περιέχει 40 mg adalimumab
1 επίθεμα αλκοόλης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Φυλάσσετε τη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί. Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5 EL
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/03/257/006

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Trudexa 40 mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΚΕΙΜΕΝΟ ΟΠΙΣΘΙΟΥ ΚΑΛΥΜΜΑΤΟΣ ΚΥΨΕΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Trudexa 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα με προστατευτικό κάλυμμα βελόνης Adalimumab

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Abbott Laboratories Ltd

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΣΥΡΙΓΓΑΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Trudexa 40 mg ενέσιμο

Υποδόρια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

40 mg/0,8 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Trudexa 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα τύπου πένας
Adalimumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Μία προγεμισμένη σύριγγα τύπου πένας των 0,8 ml περιέχει 40 mg adalimumab

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: μαννιτόλη, κιτρικό οξύ μονοϋδρικό, κιτρικό νάτριο, φωσφορικό νάτριο δισόξινο διυδρικό, φωσφορικό δινάτριο άλας διυδρικό, χλωριούχο νάτριο, πολυσορβικό 80, υδροξείδιο του νατρίου και ύδωρ για ενέσιμα. Βλέπε στο φύλλο οδηγιών χρήσεως για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

1 προγεμισμένη σύριγγα τύπου πένας που περιέχει 40 mg adalimumab
1 επίθεμα αλκοόλης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Φυλάσσετε τη προγεμισμένη σύριγγα τύπου πένας στο εξωτερικό κουτί. Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5 EL
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/03/257/007

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Trudexa 40 mg



ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Trudexa 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα τύπου πένας
Adalimumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Μία προγεμισμένη σύριγγα τύπου πένας των 0,8 ml περιέχει 40 mg adalimumab

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: μαννιτόλη, κιτρικό οξύ μονοϋδρικό, κιτρικό νάτριο, φωσφορικό νάτριο δισόξινο διυδρικό, φωσφορικό δινάτριο άλας διυδρικό, χλωριούχο νάτριο, πολυσορβικό 80, υδροξείδιο του νατρίου και ύδωρ για ενέσιμα. Βλέπε στο φύλλο οδηγιών χρήσεως για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

2 προγεμισμένες σύριγγες τύπου πένας που περιέχει η καθεμία 40 mg adalimumab
2 επιθέματα αλκοόλης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Φυλάσσετε τη προγεμισμένη σύριγγα τύπου πένας στο εξωτερικό κουτί. Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5 EL
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/03/257/008

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Trudexa 40 mg

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Trudexa 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα τύπου πένας
Adalimumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Μία προγεμισμένη σύριγγα τύπου πένας των 0,8 ml περιέχει 40 mg adalimumab

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: μαννιτόλη, κιτρικό οξύ μονοϋδρικό, κιτρικό νάτριο, φωσφορικό νάτριο δισόξινο διυδρικό, φωσφορικό δινάτριο άλας διυδρικό, χλωριούχο νάτριο, πολυσορβικό 80, υδροξειδίο του νατρίου και ύδωρ για ενέσιμα. Βλέπε στο φύλλο οδηγιών χρήσεως για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

4 προγεμισμένες σύριγγες τύπου πένας που περιέχουν ή καθεμία 40 mg adalimumab
4 επιθέματα αλκοόλης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Φυλάσσετε τη προγεμισμένη σύριγγα τύπου πένας στο εξωτερικό κουτί. Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5 EL
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/03/257/009

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Trudexa 40 mg

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Trudexa 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα τύπου πένας
Adalimumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Μία προγεμισμένη σύριγγα τύπου πένας των 0,8 ml περιέχει 40 mg adalimumab

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: μαννιτόλη, κιτρικό οξύ μονοϋδρικό, κιτρικό νάτριο, φωσφορικό νάτριο δισόξινο διυδρικό, φωσφορικό δινάτριο άλας διυδρικό, χλωριούχο νάτριο, πολυσορβικό 80, υδροξείδιο του νατρίου και ύδωρ για ενέσιμα. Βλέπε στο φύλλο οδηγιών χρήσεως για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

6 προγεμισμένες σύριγγες τύπου πένας που περιέχουν η καθεμία 40 mg adalimumab
6 επιθέματα αλκοόλης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Φυλάσσετε τη προγεμισμένη σύριγγα τύπου πένας στο εξωτερικό κουτί. Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5 EL
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/03/257/010

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Trudexa 40 mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΚΕΙΜΕΝΟ ΟΠΙΣΘΙΟΥ ΚΑΛΥΜΜΑΤΟΣ ΚΥΨΕΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Trudexa 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα τύπου πένας
Adalimumab

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Abbott Laboratories Ltd

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΣΥΡΙΓΓΑΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Trudexa 40 mg ενέσιμο

Υποδόρια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

40 mg/0,8 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΑΥΤΟΚΟΛΛΗΤΑ ΜΕ ΚΕΙΜΕΝΟ ΥΠΕΝΘΥΜΙΣΗΣ (συμπεριλαμβάνονται στη συσκευασία)

Trudexa

Σημειώστε το ημερολόγιό σας με τα αυτοκόλλητα που διατίθενται για να σας υπενθυμίσουν την ημερομηνία της επόμενης δόσης σας.

ΚΕΙΜΕΝΟ ΕΙΔΙΚΗΣ ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΗΣ ΚΑΡΤΑΣ (αποτελεί ανεξάρτητο μέρος της συσκευασίας και του ένθετου φύλλου οδηγιών για το χρήστη)

Ειδική Ενημερωτική Κάρτα Trudexa

Αυτή η ειδική ενημερωτική κάρτα περιέχει σημαντικές πληροφορίες για την ασφάλεια του φαρμάκου, τις οποίες θα πρέπει να γνωρίζετε πριν αρχίσετε θεραπεία με Trudexa και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Trudexa

- Δείξτε αυτή την κάρτα στο γιατρό που σας παρακολουθεί.

Λοιμώξεις

Το Trudexa αυξάνει τον κίνδυνο λοιμώξεων. Οι λοιμώξεις μπορεί να εξελίσσονται πιο γρήγορα και να είναι πιο σοβαρές από το σύνηθες. Οι λοιμώξεις περιλαμβάνουν και τη φυματίωση.

Πριν την έναρξη θεραπείας με Trudexa:

- Δεν πρέπει να λαμβάνετε Trudexa εάν πάσχετε από σοβαρή λοίμωξη.
- Θα πρέπει να κάνετε εξετάσεις για φυματίωση. Είναι πολύ σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν είχατε ποτέ φυματίωση, ή εάν ήλθατε σε στενή επαφή με άτομο που είχε φυματίωση. Παρακαλώ καταγράψτε πιο κάτω τις ημερομηνίες των τελευταίων εξετάσεων σας για φυματίωση:

Αντίδραση φυματίωσης (Mantoux): _____

Ακτινογραφία θώρακος: _____

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Trudexa:

- Εάν παρουσιάσετε συμπτώματα λοίμωξης όπως πυρετό, επίμονο βήχα, απώλεια βάρους ή νωθρότητα, συμβουλευθείτε αμέσως το γιατρό σας.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Πριν την έναρξη θεραπείας με Trudexa:

- Δεν πρέπει να λάβετε Trudexa εάν πάσχετε από μέτρια ή σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Trudexa:

- Εάν παρουσιάσετε συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας (δύσπνοια ή πρήξιμο ποδιών) συμβουλευθείτε αμέσως το γιατρό σας.

Ημερομηνίες θεραπείας με Trudexa:

1η ένεση: _____

Επόμενες ενέσεις:

- Για περισσότερες πληροφορίες βλέπε το ένθετο φύλλο οδηγιών για το χρήστη.
- Βεβαιωθείτε ότι σε κάθε επίσκεψη στον επαγγελματία υγείας, έχετε μαζί σας τον κατάλογο όλων των άλλων φαρμάκων που παίρνετε.

Όνομα Ασθενούς: _____

Όνομα Γιατρού: _____

Τηλέφωνο Γιατρού: _____

- Κρατήστε μαζί σας αυτή την κάρτα για 5 μήνες μετά την τελευταία δόση Trudexa, επειδή μπορεί να προκύψουν ανεπιθύμητες ενέργειες μετά από μεγάλο διάστημα από την τελευταία δόση του Trudexa.

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΕΩΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Trudexa 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε φιαλίδια Adalimumab

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά
- Ο γιατρός σας θα σας δώσει μια Ειδική Ενημερωτική Κάρτα, η οποία περιέχει σημαντικές πληροφορίες για την ασφάλεια του φαρμάκου τις οποίες θα πρέπει να γνωρίζετε πριν λάβετε Trudexa καθώς και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Trudexa. Φυλάξτε την Ειδική Ενημερωτική Κάρτα μαζί με το φύλλο οδηγιών χρήσης
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το Trudexa και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Trudexa
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Trudexa
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Trudexa
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ TRUDEXA ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Trudexa προορίζεται για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της ψωριασικής αρθρίτιδας και της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας. Είναι ένα φάρμακο που μειώνει τη φλεγμονώδη διεργασία αυτών των νόσων. Η δραστική ουσία, το adalimumab, είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα παραγόμενο από κυτταρικές καλλιέργειες. Τα μονοκλωνικά αντισώματα είναι πρωτεΐνες που αναγνωρίζουν και δεσμεύονται με άλλες μοναδικές πρωτεΐνες. Το adalimumab δεσμεύεται με μια ειδική πρωτεΐνη (παράγοντα νέκρωσης των όγκων ή TNFα), η οποία παρουσιάζεται σε αυξημένα επίπεδα σε φλεγμονώδεις νόσους, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η ψωριασική αρθρίτιδα και η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα.

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μια φλεγμονώδης νόσος των αρθρώσεων. Εάν υποφέρετε από μετρίως έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, μπορεί αρχικά να σας χορηγηθούν άλλα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα, όπως η μεθοτρεξάτη. Εάν δεν ανταποκριθείτε ικανοποιητικά σε αυτά τα φάρμακα, θα σας χορηγηθεί το Trudexa για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Το Trudexa μπορεί επίσης να χορηγηθεί για τη θεραπεία της σοβαρής, ενεργού και εξελισσόμενης ρευματοειδούς αρθρίτιδας χωρίς να έχει προηγηθεί θεραπεία με μεθοτρεξάτη.

Το Trudexa έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει τις βλάβες στο χόνδρο και στα οστά των αρθρώσεών σας που προκαλούνται από τη νόσο και βελτιώνει τη φυσική δραστηριότητα.

Συνήθως το Trudexa χορηγείται με μεθοτρεξάτη. Εάν ο γιατρός σας καθορίσει ότι η χορήγηση της μεθοτρεξάτης είναι ακατάλληλη, τότε το Trudexa μπορεί να χορηγηθεί μόνο του.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Η ψωριασική αρθρίτιδα είναι μια φλεγμονή των αρθρώσεων που συνδέεται με ψωρίαση.

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα είναι μία φλεγμονώδης νόσος της σπονδυλικής στήλης. Εάν πάσχετε από αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα θα σας χορηγηθούν αρχικά άλλα φάρμακα. Εάν δεν ανταποκριθείτε αρκετά καλά σε αυτά, θα σας χορηγηθεί Trudexa ώστε να μειωθούν τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου σας.

Νόσος του Crohn

Η νόσος του Crohn είναι μια φλεγμονώδης νόσος του πεπτικού συστήματος. Εάν πάσχετε από νόσο του Crohn θα πρέπει να σας δοθεί αρχικά άλλη φαρμακευτική αγωγή. Εάν δεν ανταποκριθείτε αρκετά καλά σε αυτή τη φαρμακευτική αγωγή, θα σας δοθεί Trudexa ώστε να μειωθούν τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου σας.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ TRUDEXA

Μη χρησιμοποιήσετε το Trudexa

- Σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στο adalimumab ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Trudexa
- Σε περίπτωση σοβαρής λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένης και της ενεργού φυματίωσης (βλέπε «Προσέξτε ιδιαίτερα με το Trudexa»). Είναι σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν έχετε συμπτώματα λοίμωξης, όπως π.χ. πυρετό, πηλές, αίσθημα κόπωσης ή οδοντικά προβλήματα
- Σε περίπτωση μέτριας ή σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν είχατε ή έχετε σοβαρή καρδιακή νόσο. (βλέπε «Προσέξτε ιδιαίτερα με το Trudexa»).

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Trudexa

- Εάν εμφανίσετε αλλεργικές αντιδράσεις, όπως αίσθημα σφιξίματος στο θώρακα, δύσπνοια, ζάλη, οίδημα ή εξάνθημα διακόψτε τις ενέσεις Trudexa και επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας
- Το κάλυμμα της βελόνας περιέχει φυσικό ελαστικό (latex). Αυτό είναι πιθανό να προκαλέσει σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις σε ασθενείς ευαίσθητους στο latex. Οι ασθενείς οι οποίοι έχουν γνωστή ευαισθησία στο latex θα πρέπει να ενημερώνονται ώστε να αποφεύγουν να αγγίζουν το εσωτερικό μέρος
- Εάν έχετε μια λοίμωξη, συμπεριλαμβανομένων των μακροχρόνιων ή των τοπικών λοιμώξεων (για παράδειγμα, έλκος κνήμης) συμβουλευθείτε το γιατρό σας πριν αρχίσετε την αγωγή με το Trudexa. Εάν δεν είστε βέβαιος, παρακαλείσθε να επικοινωνήσετε με το γιατρό σας
- Μπορεί να εμφανίσετε λοιμώξεις ευκολότερα ενώ λαμβάνετε τη θεραπεία Trudexa, που συμπεριλαμβάνουν σοβαρές λοιμώξεις, φυματίωση, ευκαιριακές λοιμώξεις και σηψαιμία, η οποία σε σπάνιες περιπτώσεις είναι πιθανό να είναι απειλητική για τη ζωή. Είναι σημαντικό να

ενημερώσετε το γιατρό σας εάν παρουσιάσετε συμπτώματα όπως πυρετό, πηλγές, αίσθημα κόπωσης ή οδοντικά προβλήματα

- Επειδή έχουν αναφερθεί περιπτώσεις φυματίωσης σε ασθενείς που έλαβαν το Trudexa, ο γιατρός σας θα σας εξετάσει για σημεία και συμπτώματα φυματίωσης πριν αρχίσετε να λαμβάνετε το Trudexa. Η εξέταση αυτή θα περιλαμβάνει ένα λεπτομερές ιατρικό ιστορικό, μια ακτινογραφία θώρακος και δοκιμασία φυματινής. Τα αποτελέσματα αυτών των δοκιμασιών θα πρέπει να καταγράφονται στην Ειδική Ενημερωτική Κάρτα. Είναι πολύ σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν είχατε ποτέ φυματίωση ή εάν ήλθατε σε στενή επαφή με κάποιον που είχε φυματίωση. Εάν συμπτώματα φυματίωσης (επίμονος βήχας, απώλεια βάρους, αφηρημάδα, ήπιος πυρετός) ή οποιαδήποτε άλλη λοίμωξη εμφανισθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή μετά από αυτή θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας
- Ενημερώστε το γιατρό σας εάν έχετε ιστορικό υποτροπιάζουσών λοιμώξεων ή άλλες καταστάσεις που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο για λοιμώξεις
- Ενημερώστε το γιατρό σας εάν είστε φορέας του ιού της ηπατίτιδας Β, εάν έχετε ενεργό ηπατίτιδα Β, ή υπονιάζετε ότι βρίσκεστε σε κίνδυνο να μολυνθείτε με τον ιό της ηπατίτιδας. Το Trudexa είναι πιθανό να προκαλέσει επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς οι οποίοι μεταφέρουν τον ιό. Σε κάποιες σπάνιες περιπτώσεις, ειδικά εάν λαμβάνετε και άλλα φάρμακα τα οποία καταστέλλουν το ανοσολογικό σύστημα, η επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β, είναι πιθανό να αποδειχθεί απειλητική για τη ζωή
- Εάν πρόκειται να υποβληθείτε σε εγχείρηση ή σε επέμβαση στα δόντια ενημερώστε το γιατρό σας ότι λαμβάνετε Trudexa
- Εάν υποφέρετε από σκλήρυνση κατά πλάκας, ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν πρέπει να λάβετε το Trudexa
- Ορισμένα εμβόλια δε θα πρέπει να γίνονται ενώ λαμβάνετε το Trudexa. Ρωτήστε το γιατρό σας πριν λάβετε οποιοδήποτε εμβόλιο
- Εάν υποφέρετε από ήπια καρδιακή ανεπάρκεια και λαμβάνετε θεραπεία με Trudexa, η καρδιακή ανεπάρκεια θα πρέπει να παρακολουθείται στενά από το γιατρό σας. Είναι σημαντικό να πείτε στο γιατρό σας εάν είχατε στο παρελθόν ή υποφέρετε από σοβαρό καρδιακό πρόβλημα. Εάν παρουσιάσετε νέα συμπτώματα ή επιδείνωση των συμπτωμάτων της καρδιακής ανεπάρκειας (π.χ. δύσπνοια ή πρήξιμο ποδιών) θα πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με το γιατρό σας
- Σε μερικούς ασθενείς ο οργανισμός είναι πιθανό να αποτύχει να παράξει αρκετή ποσότητα κυττάρων του αίματος τα οποία βοηθούν τον οργανισμό σας να αντιμετωπίσει τις λοιμώξεις ή σας βοηθά στη διακοπή της αιμορραγίας. Εάν εμφανίσετε πυρετό ο οποίος δεν υποχωρεί, ή μώλωπα ή αιμορραγείτε πολύ εύκολα ή φαίνεστε πολύ χλωμοί, επικοινωνήστε με το γιατρό σας αμέσως. Ο γιατρός σας είναι πιθανό να αποφασίσει να διακόψει τη θεραπεία
- Υπάρχουν πολύ σπάνιες περιπτώσεις εμφάνισης συγκεκριμένων ειδών καρκίνου σε ασθενείς που λαμβάνουν Trudexa ή άλλο TNF ανταγωνιστή. Ασθενείς με πολύ πιο σοβαρή ρευματοειδή αρθρίτιδα οι οποίοι πάσχουν από μακροχρόνια νόσο είναι πιθανό να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης κάποιων ειδών καρκίνου οι οποίοι επηρεάζουν το λεμφικό σύστημα και ονομάζονται λέμφωμα. Εάν λαμβάνετε Trudexa, ο κίνδυνος είναι πιθανό να αυξηθεί. Επιπλέον, πολύ σπάνιες περιπτώσεις μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν Trudexa
- Καρκίνοι, εκτός του λεμφώματος έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με συγκεκριμένου τύπου πνευμονοπάθεια η οποία καλείται Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) στους οποίους

έχει χορηγηθεί άλλος TNF ανταγωνιστής. Εάν πάσχετε από ΧΑΠ ή καπνίζετε πολύ, θα πρέπει να συζητήσετε με το γιατρό σας εάν η θεραπεία με έναν TNF ανταγωνιστή είναι κατάλληλη για εσάς.

Χρήση άλλων φαρμάκων

Μπορείτε να λαμβάνετε το Trudexa μαζί με μεθοτρεξάτη ή με συγκεκριμένα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (σουλφασαλαζίνη, υδροξυχλωροκίνη, λεφλουνομίδη και ενέσιμα σκευάσματα χρυσού), στεροειδή ή αναλγητικά φάρμακα συμπεριλαμβανομένων των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων.

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Δε θα πρέπει να λαμβάνετε Trudexa με φάρμακα τα οποία περιέχουν τη δραστική ουσία anakinra. Εάν έχετε ερωτήσεις, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στο γιατρό σας.

Χρήση του Trudexa με τροφές και ποτά

Δεδομένου ότι το Trudexa χορηγείται υποδορίως, οι τροφές και τα ποτά δεν επηρεάζουν το Trudexa.

Κύηση και θηλασμός

Οι επιδράσεις του Trudexa σε έγκυες γυναίκες δεν είναι γνωστές και γι' αυτό η χρήση του Trudexa σε εγκύους δε συνιστάται. Θα πρέπει να αποφύγετε την εγκυμοσύνη και πρέπει να χρησιμοποιείτε κατάλληλη αντισύλληψη, ενώ χρησιμοποιείτε το Trudexa και για τουλάχιστον 5 μήνες μετά την τελευταία θεραπεία με Trudexa.

Δεν είναι γνωστό εάν το adalimumab περνάει στο μητρικό γάλα.

Εάν θηλάζετε, πρέπει να σταματήσετε το θηλασμό κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Trudexa και για τουλάχιστον 5 μήνες μετά την τελευταία θεραπεία με Trudexa.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το Trudexa δεν επηρεάζει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανές.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του Trudexa

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νάτριο (23 mg) ανά δόση, σχεδόν ελεύθερο νατρίου.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ TRUDEXA

Πάντοτε να παίρνετε το Trudexa αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Το Trudexa ενίεται κάτω από το δέρμα (υποδόρια χρήση). Η συνηθισμένη δοσολογία για ενήλικες με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα είναι 40 mg adalimumab ανά δεύτερη εβδομάδα ως εφάπαξ δόση. Το σύνηθες δοσολογικό σχήμα για τη νόσο του Crohn είναι 80 mg την εβδομάδα 0 ακολουθούμενο από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα ξεκινώντας από την εβδομάδα 2. Στις περιπτώσεις που υπάρχει η αναγκαιότητα για μια πιο γρήγορη ανταπόκριση στη θεραπεία, ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει δόση 160 mg την εβδομάδα 0 (η δόση

μπορεί να χορηγηθεί ως 4 ενέσεις σε μία μέρα ή ως 2 ενέσεις ημερησίως για δύο συνεχόμενες ημέρες), 80 mg (2 ενέσεις) την εβδομάδα 2 και ακολούθως 40 mg (1 ένεση) κάθε δεύτερη εβδομάδα. Ανάλογα με την ανταπόκριση σας στη θεραπεία, ο γιατρός σας είναι πιθανό να αυξήσει τη δόση σε 40 mg κάθε εβδομάδα. Θα πρέπει να συνεχίσετε τις ενέσεις Trudexa για όσο χρόνο σας υποδείξει ο γιατρός σας.

Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα η χορήγηση της μεθοτρεξάτης συνεχίζεται όσο χορηγείται το Trudexa. Εάν ο γιατρός σας καθορίσει ότι η χορήγηση της μεθοτρεξάτης είναι ακατάλληλη, τότε το Trudexa μπορεί να χορηγηθεί μόνο του.

Εάν πάσχετε από ρευματοειδή αρθρίτιδα και δε λαμβάνετε μεθοτρεξάτη μαζί με το Trudexa, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας χορηγήσει 40 mg κάθε εβδομάδα.

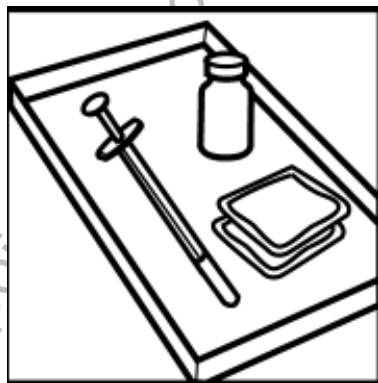
Οδηγίες για την προετοιμασία της ένεσης του Trudexa και για την ένεση του Trudexa

Οι ακόλουθες οδηγίες εξηγούν τον τρόπο με τον οποίον γίνεται η ένεση Trudexa. Παρακαλώ διαβάστε προσεκτικά τις οδηγίες και ακολουθήστε τις βήμα προς βήμα. Ο γιατρός σας ή ο βοηθός του θα σας καθοδηγήσουν σχετικά με την τεχνική για να κάνετε μόνος σας την ένεση. Μην επιχειρήσετε να κάνετε μόνος σας την ένεση παρά μόνον όταν είστε σίγουρος ότι έχετε κατανοήσει τον τρόπο ετοιμασίας και εκτέλεσης της ένεσης. Μετά από κατάλληλη εκπαίδευση, μπορείτε να κάνετε μόνονι σας την ένεση ή να σας την κάνει κάποιο άλλο άτομο, όπως για παράδειγμα κάποιο μέλος της οικογένειάς σας ή κάποιος φίλος.

Η ένεση αυτή δε θα πρέπει να αναμιχθεί στην ίδια σύριγγα ή φιαλίδιο με οποιοδήποτε άλλο φάρμακο.

1) Προετοιμασία

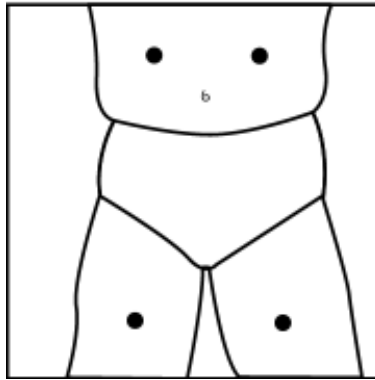
- Πλύνετε καλά τα χέρια σας
- Τοποθετήστε τα ακόλουθα αντικείμενα επάνω σε μια καθαρή επιφάνεια
 - ο Ένα φιαλίδιο Trudexa για την ένεση
 - ο Μία σύριγγα με σταθερή βελόνα
 - ο Δύο επιθέματα αλκοόλης



- Κοιτάξτε την ημερομηνία λήξης στο φιαλίδιο. Μη χρησιμοποιήσετε το προϊόν εάν έχει λήξει ο μήνας και το έτος που αναγράφονται.

2) Επιλογή και προετοιμασία του σημείου της ένεσης

- Επιλέξτε ένα σημείο στο μηρό ή το στομάχι



- Κάθε νέα ένεση θα πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 3 εκατοστά από το σημείο της προηγούμενης ένεσης
 - ο Μην κάνετε την ένεση σε μια περιοχή όπου το δέρμα είναι κοκκινισμένο, μωλωπισμένο ή σκληρό. Αυτό μπορεί να σημαίνει ότι υπάρχει κάποια φλεγμονή
 - ο Καθαρίστε με κυκλική κίνηση το σημείο όπου θα γίνει η ένεση με το επίθεμα αλκοόλης που εσωκλείεται
 - ο Μην ακουμπήσετε ξανά την περιοχή πριν από την ένεση.

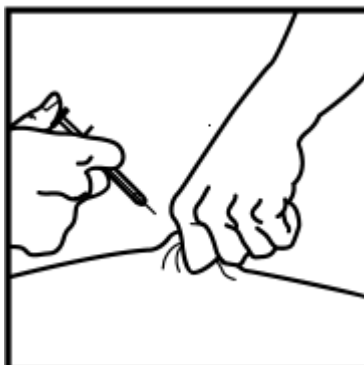
3) Ένεση Trudexa

Προετοιμασία του Trudexa για την ένεση

- ΜΗΝ ανακινείτε το φιαλίδιο
- Αφαιρέστε το πλαστικό κάλυμμα από το φιαλίδιο Trudexa. ΜΗΝ αφαιρείτε τη γκρι ασφάλεια ή το δακτύλιο αλουμινίου γύρω από το πάνω μέρος του φιαλιδίου
- Χρησιμοποιήστε ένα νέο επίθεμα αλκοόλης για να καθαρίσετε τη γκρι ασφάλεια του φιαλιδίου. Μετά τον καθαρισμό, μην αγγίζετε τη γκρι ασφάλεια με τα χέρια σας
- Αφαιρέστε το κάλυμμα από τη βελόνα της σύριγγας προσέχοντας να μην αγγίξετε τη βελόνα ή να αφήσετε τη βελόνα να ακουμπήσει σε οποιαδήποτε επιφάνεια
- Βεβαιωθείτε ότι το έμβολο έχει εισαχθεί καλά μέσα στη σύριγγα. Με το φιαλίδιο όρθιο σε μία επίπεδη επιφάνεια, όπως ένα τραπέζι, βάλτε τη βελόνα κατευθείαν μέσα στο φιαλίδιο μέσω του κέντρου του δακτυλίου της γκρι ασφάλειας. Εάν η βελόνα έχει ευθυγραμμισθεί σωστά, θα πρέπει να νοιώσετε μία ελαφρά αντίσταση και μετά μια εκτίναξη καθώς η βελόνα τρυπάει το κέντρο της ασφάλειας. Κοιτάξτε για την άκρη της βελόνας μέσα στο παράθυρο της ασφάλειας. Εάν η βελόνα δεν έχει ευθυγραμμιστεί σωστά με το κέντρο της ασφάλειας, θα νοιώσετε σταθερή αντίσταση κατά τη διάρκεια της εισχώρησης και δε θα αισθανθείτε την εκτίναξη. Η βελόνα ενδέχεται στη περίπτωση αυτή να εισαχθεί υπό γωνία και να λυγίσει, να σπάσει ή να εμποδίσει τη σωστή λήψη του διαλύματος από το φιαλίδιο. Εάν συμβεί αυτό, μη χρησιμοποιήσετε τη σύριγγα ή το φιαλίδιο
- Με τη βελόνα ακόμη μέσα στο φιαλίδιο, αναποδογυρίστε το φιαλίδιο φέρνοντάς το στο επίπεδο των ματιών. Ελέγξτε ότι η βελόνα είναι κάτω από την επιφάνεια του διαλύματος. Τραβήξτε αργά το έμβολο προς τα πίσω για να αναρροφήσετε διάλυμα μέσα στη σύριγγα
- Με τη σύριγγα ακόμη μέσα στο φιαλίδιο, ελέγξτε τη σύριγγα για φυσαλίδες αέρα. Χτυπήστε ελαφρά τη σύριγγα, έτσι ώστε οποιεσδήποτε φυσαλίδες αέρα να μετακινηθούν προς το πάνω μέρος της σύριγγας κοντά στη βελόνα. Πιέστε αργά το έμβολο έτσι ώστε να σπρώξετε τις φυσαλίδες αέρα έξω από τη σύριγγα και μέσα στο φιαλίδιο. Όταν κάνετε αυτή την κίνηση, εάν κατά λάθος ωθήσετε κάποια ποσότητα διαλύματος πίσω στο φιαλίδιο, τραβήξτε αργά το έμβολο προς τα πίσω έτσι ώστε να αναρροφήσετε όλο το περιεχόμενο του φιαλιδίου ξανά μέσα στη σύριγγα
- Τραβήξτε τη βελόνα τελειώς έξω από το φιαλίδιο. Για μία ακόμα φορά, **ΜΗΝ** αγγίζετε τη βελόνα ή μη την αφήσετε να ακουμπήσει σε οποιαδήποτε επιφάνεια.

Ένεση Trudexa

- Με το ένα χέρι πιάστε μαλακά την καθαρισμένη περιοχή του δέρματος και κρατήστε σταθερά
- Με το άλλο χέρι, κρατήστε τη σύριγγα σε γωνία 45 μοιρών προς το δέρμα, με το κοίλο μέρος προς τα επάνω



- Με μια γρήγορη, σύντομη κίνηση πιέστε ολόκληρη τη βελόνα μέσα στο δέρμα
- Αφήστε το δέρμα από το πρώτο χέρι
- Πιέστε το έμβολο για να ενέσετε το διάλυμα – μπορεί να χρειασθούν 2 έως 5 δευτερόλεπτα για να αδειάσει η σύριγγα
- Όταν αδειάσει η σύριγγα, απομακρύνετε τη βελόνα από το δέρμα, προσέχοντας να την κρατήσετε στην ίδια γωνία με την οποία εισήλθε
- Χρησιμοποιώντας τον αντίχειρα ή ένα κομμάτι γάζας, πιέστε το σημείο ενέσεως για 10 δευτερόλεπτα. Μπορεί να τρέξει λίγο αίμα. Μην τρίψετε το σημείο της ένεσης. Εάν θέλετε χρησιμοποιήστε ένα λευκοπλάστ.

4) Απόρριψη υλικών

- Η σύριγγα του Trudexa δε θα πρέπει **ΠΟΤΕ** να ξαναχρησιμοποιηθεί. **ΠΟΤΕ** μην καλύψετε πάλι τη βελόνα
- Μετά την ένεση του Trudexa, πετάξτε αμέσως τη χρησιμοποιημένη σύριγγα σε ειδικό δοχείο, σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, της νοσοκόμου ή του φαρμακοποιού σας
- Φυλάξτε αυτόν τον περιέκτη σε θέση που δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Trudexa από την κανονική

Εάν κατά λάθος κάνετε την ένεση του Trudexa πιο συχνά από ότι σας είπε ο/η γιατρός σας, θα πρέπει να καλέσετε το γιατρό σας και να του/της πείτε ότι πήρατε μεγαλύτερη δόση. Θα πρέπει να έχετε πάντοτε την εξωτερική συσκευασία ή το φιαλίδιο του φαρμάκου μαζί σας, ακόμη και όταν είναι άδεια.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Trudexa

Εάν ξεχάσετε να κάνετε την ένεση, θα πρέπει να κάνετε την ένεση για την επόμενη δόση του Trudexa αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Κατόπιν θα συνεχίσετε την επόμενη δόση την ημέρα που είχε αρχικά προγραμματισθεί, εάν δεν είχατε ξεχάσει τη δόση.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Trudexa μπορεί να έχει παρενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ελαφρές έως μέτριες. Όμως

κάποιες μπορεί να είναι σοβαρές και να απαιτούν θεραπεία. Παρενέργειες μπορεί να εμφανιστούν το λιγότερο μέσα σε διάστημα 5 μηνών μετά την τελευταία θεραπεία.

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν παρατηρήσετε κάποιο από τα ακόλουθα:

- Σοβαρό εξάνθημα, κνίδωση ή άλλα σημεία αλλεργικής αντίδρασης
- Οίδημα προσώπου, χεριών και ποδιών
- Αναπνευστικό πρόβλημα, δυσκολία κατάποσης
- Δυσκολία αναπνοής κατά την προσπάθεια ή κατά την κατάκλιση ή οίδημα στα πόδια
- Ευρήματα και συμπτώματα ύποπτα για αιματολογικές διαταραχές όπως παρατεταμένος πυρετός, μώλωπες, αιμορραγία, ωχρότητα.

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν παρατηρήσετε κάποιο από τα ακόλουθα:

- Σημεία λοίμωξης, όπως πυρετός, αίσθημα κακουχίας, πηλγές, οδοντικά προβλήματα, αίσθηση κάψου κατά την ούρηση
- Αίσθημα αδυναμίας ή κόπωσης
- Βήχα
- Κνησμό
- Μούδιασμα
- Διπλή όραση
- Αδυναμία χεριών ή ποδιών.

Τα παραπάνω συμπτώματα μπορεί να αποτελούν ένδειξη για τις ακόλουθες παρενέργειες, οι οποίες έχουν παρατηρηθεί με το Trudexa:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$ ασθενείς):

- αντιδράσεις της θέσης ένεσης (που συμπεριλαμβάνουν άλγος, οίδημα, ερυθρότητα ή κνησμό)

Συχνές ($\geq 1/100$ και $< 1/10$ ασθενείς):

- λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού (όπως βρογχίτιδα, πνευμονία)
- λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού (συμπεριλαμβανομένων κρυολογήματος, καταρροής, λοίμωξης παραρρινίων κόλπων)
- ουρολοίμωξη, φλύκταινες, έρπητας ζώστηρας
- ζάλη, συμπεριλαμβανομένου ίλιγγου, κεφαλαλγία
- φλεγμονή οφθαλμού
- βήχας, πονόλαιμος
- ναυτία, διάρροια, κοιλιακό άλγος, εξέλκωση του στόματος
- αυξημένα ηπατικά ένζυμα
- εξάνθημα, κνησμός, απώλεια μαλλιών
- κόπωση
- πυρετός

Όχι συχνές ($\geq 1/1000$ και $< 1/100$ ασθενείς):

- σοβαρές λοιμώξεις (όπως σηψαιμία [δηλητηρίαση του αίματος]), σηπτική αρθρίτιδα, μυκητιασικές λοιμώξεις
- ακροχόρδονες δέρματος
- αναιμία, χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων
- αλλεργικές αντιδράσεις
- αυξημένες τιμές λιπιδίων, διαταραχές της όρεξης
- άγχος, κατάθλιψη, υπνηλία και δυσκολίες ύπνου
- νευρικές διαταραχές (όπως κατά πλάκας σκλήρυνση, φλεγμονή οπτικού νεύρου), διαταραχές της γεύσης, διαταραχές της όρασης

- ενόχληση στην περιοχή του αυτιού
- αίσθημα ταχυπαλμίας, υψηλή αρτηριακή πίεση,
- άσθμα, δυσκολία στην αναπνοή
- κοιλιακά συμπτώματα (όπως έμετος, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα), αιμορραγία από τον πρωκτό
- δερματικές διαταραχές (όπως ψωρίαση, έκζεμα ή λοιμώξεις), κνησμός, εξάνθημα, αργή επούλωση τραύματος
- μυϊκή αδυναμία
- διαταραχές των ουροφόρων οδών (όπως αίμα στα ούρα, αυξημένη συχνουρία)
- αυξημένη αιμορραγία εμμήνου ρύσεως
- γριπώδη συμπτώματα, θωρακικό άλγος, οίδημα στα πόδια

Σπάνιες (< 1/1000)

- γλαύκωμα
- καρκίνος δέρματος
- διαταραχές του θυρεοειδούς
- πρωτεΐνη στα ούρα

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν Trudexa: φυματίωση και άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις (λοιμώξεις οι οποίες προκύπτουν όταν η αντίσταση στην ασθένεια μειώνεται), πνευμονοπάθεια.

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ TRUDEXA

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το Trudexa μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση/στην κυψέλη/στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ: Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί. Μην καταψύχετε.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Το Trudexa 40 mg ενέσιμο διάλυμα διατίθεται ως στείρο διάλυμα 40 mg adalimumab διαλυμένο σε 0,8 ml.

Τι περιέχει το Trudexa

Η δραστική ουσία είναι adalimumab.

Τα άλλα συστατικά είναι μαννιτόλη, μονοϋδρικό κιτρικό οξύ, κιτρικό νάτριο, δισόξινο διυδρικό φωσφορικό νάτριο, φωσφορικό διυδρικό δινάτριο, χλωριούχο νάτριο, πολυσορβικό 80, υδροξείδιο του νατρίου και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του φιαλιδίου του Trudexa και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το φιαλίδιο Trudexa είναι ένα γυάλινο φιαλίδιο το οποίο περιέχει διάλυμα adalimumab. Κάθε συσκευασία περιέχει 1 φιαλίδιο με μία άδεια στείρα σύριγγα και 2 επιθέματα αλκοόλης.

Το Trudexa επίσης διατίθεται και σε προγεμισμένη σύριγγα ή σε προγεμισμένη σύριγγα τύπου πένας.

Κάτοχος αδειας κυκλοφορίας

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
United Kingdom

Παραγωγός

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

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

Österreich

Abbott Ges.m.b.H.

Vienibas 87h
LV-1004 Riia
Lāti
Tel: + 371 7605580

Ελλάδα

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ)Α.Β.Ε.Ε.
Λεωφόρος Βουλιαγμένης 512
GR 174 56 Άλιμος, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 0 9985-222

España

Abbott Laboratories, S.A.
Avenida de Burgos, 91
E-28050 Madrid
Tel: + 34 9 1 337-5200

France

Abbott France
10, rue d'Arcueil
BP 90233
F-94528 Rungis Cedex
Tél: + 33 (0) 1 45 60 25 00

Ireland

Abbott Laboratories, Ireland, Ltd
4051 Kingswood Drive
Citywest Business Campus
IRL – Dublin 24,
Tel: + 353 (0) 1 469-1500

Ísland

Vistor hf.
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Tel: + 354 535 7000

Italia

Abbott SpA
I-04010 Campoverde di Aprilia
(Latina)
Tel: + 39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Θεοτόκη 4B
1055 Λευκωσία
Τηλ.: + 357 22 34 74 40

Latvija

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Tel: + 371 7605580

Perfektastrasse 84A
A-1230 Wien
Tel: + 43 1 891-22

Polska

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 41
PL-02-672 Warszawa
Tel.: + 48 22 606-10-50

Portugal

Abbott Laboratórios, Lda.
Estrada de Alfragide, nº 67
Alfrapark, Edifício D,
P-2610-008 Amadora
Tel: + 351 (0) 21 472 7100

România

Abbott Laboratories S.A.
Bucharest Business Park
Șos. București-Ploiești 1A
Corp B, etaj 3, sector 1
013681 București
Tel: +40 21 529 30 00

Slovenija

Abbott Laboratories d.o.o.
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 (1) 43 22 322

Slovenská republika

Abbott Laboratories Slovakia s.r.o.
Trnavská cesta 70
SK-821 02 Bratislava 2
Tel: + 421 (0) 2 4445 4176

Suomi/Finland

Abbott OY
Pihatörmä 1A/Gårdsbrinken 1B
FIN-02240 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4120

Sverige

Abbott Scandinavia AB
Box 509/Gårdsvägen 8
S-169 29 Solna/S-169 70 Solna
Tel: + 46 (0) 8 5465 67 00

United Kingdom

Abbott Laboratories Ltd
Abbott House
Unit 2, Vanwall Road
Vanwall Business Park

Maidenhead
Berkshire SL6 4XE - UK
Tel: + 44 (0) 1628 773355

Lietuva

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Latvia
Tel: + 371 7605580

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά (ημερομηνία)

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Trudexa 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα Adalimumab

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά
- Ο γιατρός σας θα σας δώσει μια Ειδική Ενημερωτική Κάρτα, η οποία περιέχει σημαντικές πληροφορίες για την ασφάλεια του φαρμάκου τις οποίες θα πρέπει να γνωρίζετε πριν λάβετε Trudexa καθώς και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Trudexa. Φυλάξτε την Ειδική Ενημερωτική Κάρτα μαζί με το φύλλο οδηγιών χρήσης
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το Trudexa και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Trudexa
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Trudexa
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Trudexa
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ TRUDEXA ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Trudexa προορίζεται για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της ψωριασικής αρθρίτιδας και της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας. Είναι ένα φάρμακο που μειώνει τη φλεγμονώδη διεργασία αυτών των νόσων. Η δραστική ουσία, το adalimumab, είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα παραγόμενο από κυτταρικές καλλιέργειες. Τα μονοκλωνικά αντισώματα είναι πρωτεΐνες που αναγνωρίζουν και δεσμεύονται με άλλες μοναδικές πρωτεΐνες. Το adalimumab δεσμεύεται με μια ειδική πρωτεΐνη (παράγοντα νέκρωσης των όγκων ή TNFα), η οποία παρουσιάζεται σε αυξημένα επίπεδα σε φλεγμονώδεις νόσους, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η ψωριασική αρθρίτιδα και η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα.

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μια φλεγμονώδης νόσος των αρθρώσεων. Εάν υποφέρετε από μετρίως έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, μπορεί αρχικά να σας χορηγηθούν άλλα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα, όπως η μεθοτρεξάτη. Εάν δεν ανταποκριθείτε ικανοποιητικά σε αυτά τα φάρμακα, θα σας χορηγηθεί το Trudexa για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Το Trudexa μπορεί επίσης να χορηγηθεί για τη θεραπεία της σοβαρής, ενεργού και εξελισσόμενης ρευματοειδούς αρθρίτιδας χωρίς να έχει προηγηθεί θεραπεία με μεθοτρεξάτη.

Το Trudexa έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει τις βλάβες στο χόνδρο και στα οστά των αρθρώσεών σας που προκαλούνται από τη νόσο και βελτιώνει τη φυσική δραστηριότητα.

Συνήθως το Trudexa χορηγείται με μεθοτρεξάτη. Εάν ο γιατρός σας καθορίσει ότι η χορήγηση της μεθοτρεξάτης είναι ακατάλληλη, τότε το Trudexa μπορεί να χορηγηθεί μόνο του.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Η ψωριασική αρθρίτιδα είναι μια φλεγμονή των αρθρώσεων που συνδέεται με ψωρίαση.

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα είναι μία φλεγμονώδης νόσος της σπονδυλικής στήλης. Εάν πάσχετε από αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα θα σας χορηγηθούν αρχικά άλλα φάρμακα. Εάν δεν ανταποκριθείτε αρκετά καλά σε αυτά, θα σας χορηγηθεί Trudexa ώστε να μειωθούν τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου σας.

Νόσος του Crohn

Η νόσος του Crohn είναι μια φλεγμονώδης νόσος του πεπτικού συστήματος. Εάν πάσχετε από νόσο του Crohn θα πρέπει να σας δοθεί αρχικά άλλη φαρμακευτική αγωγή. Εάν δεν ανταποκριθείτε αρκετά καλά σε αυτή τη φαρμακευτική αγωγή, θα σας δοθεί Trudexa ώστε να μειωθούν τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου σας.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ TRUDEXA

Μη χρησιμοποιήσετε το Trudexa

- Σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στο adalimumab ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Trudexa
- Σε περίπτωση σοβαρής λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένης και της ενεργού φυματίωσης (βλέπε «Προσέξτε ιδιαίτερα με το Trudexa»). Είναι σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν έχετε συμπτώματα λοίμωξης, όπως π.χ. πυρετό, πληγές, αίσθημα κόπωσης ή οδοντικά προβλήματα
- Σε περίπτωση μέτριας ή σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν είχατε ή έχετε σοβαρή καρδιακή νόσο. (βλέπε «Προσέξτε ιδιαίτερα με το Trudexa»).

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Trudexa

- Εάν εμφανίσετε αλλεργικές αντιδράσεις, όπως αίσθημα σφιζίματος στο θώρακα, δύσπνοια, ζάλη, οίδημα ή εξάνθημα διακόψτε τις ενέσεις Trudexa και επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας
- Το κάλυμμα της βελόνας περιέχει φυσικό ελαστικό (latex). Αυτό είναι πιθανό να προκαλέσει σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις σε ασθενείς ευαίσθητους στο latex. Οι ασθενείς οι οποίοι έχουν γνωστή ευαισθησία στο latex θα πρέπει να ενημερώνονται ώστε να αποφεύγουν να αγγίζουν το εσωτερικό μέρος
- Εάν έχετε μια λοίμωξη, συμπεριλαμβανομένων των μακροχρόνιων ή των τοπικών λοιμώξεων (για παράδειγμα, έλκος κνήμης) συμβουλευθείτε το γιατρό σας πριν αρχίσετε την αγωγή με το Trudexa. Εάν δεν είστε βέβαιος, παρακαλείσθε να επικοινωνήσετε με το γιατρό σας
- Μπορεί να εμφανίσετε λοιμώξεις ευκολότερα ενώ λαμβάνετε τη θεραπεία Trudexa, που συμπεριλαμβάνουν σοβαρές λοιμώξεις, φυματίωση, ευκαιριακές λοιμώξεις και σηψαιμία, η οποία σε σπάνιες περιπτώσεις είναι πιθανό να είναι απειλητική για τη ζωή. Είναι σημαντικό να

ενημερώσετε το γιατρό σας εάν παρουσιάσετε συμπτώματα όπως πυρετό, πηλγές, αίσθημα κόπωσης ή οδοντικά προβλήματα

- Επειδή έχουν αναφερθεί περιπτώσεις φυματίωσης σε ασθενείς που έλαβαν το Trudexa, ο γιατρός σας θα σας εξετάσει για σημεία και συμπτώματα φυματίωσης πριν αρχίσετε να λαμβάνετε το Trudexa. Η εξέταση αυτή θα περιλαμβάνει ένα λεπτομερές ιατρικό ιστορικό, μια ακτινογραφία θώρακος και δοκιμασία φυματινής. Τα αποτελέσματα αυτών των δοκιμασιών θα πρέπει να καταγράφονται στην Ειδική Ενημερωτική Κάρτα. Είναι πολύ σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν είχατε ποτέ φυματίωση ή εάν ήλθατε σε στενή επαφή με κάποιον που είχε φυματίωση. Εάν συμπτώματα φυματίωσης (επίμονος βήχας, απώλεια βάρους, αφηρημάδα, ήπιος πυρετός) ή οποιαδήποτε άλλη λοίμωξη εμφανισθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή μετά από αυτή θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας
- Ενημερώστε το γιατρό σας εάν έχετε ιστορικό υποτροπιάζουσών λοιμώξεων ή άλλες καταστάσεις που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο για λοιμώξεις
- Ενημερώστε το γιατρό σας εάν είστε φορέας του ιού της ηπατίτιδας Β, εάν έχετε ενεργό ηπατίτιδα Β, ή υπονιάζετε ότι βρίσκεστε σε κίνδυνο να μολυνθείτε με τον ιό της ηπατίτιδας. Το Trudexa είναι πιθανό να προκαλέσει επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς οι οποίοι μεταφέρουν τον ιό. Σε κάποιες σπάνιες περιπτώσεις, ειδικά εάν λαμβάνετε και άλλα φάρμακα τα οποία καταστέλλουν το ανοσολογικό σύστημα, η επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β, είναι πιθανό να αποδειχθεί απειλητική για τη ζωή
- Εάν πρόκειται να υποβληθείτε σε εγχείρηση ή σε επέμβαση στα δόντια ενημερώστε το γιατρό σας ότι λαμβάνετε Trudexa
- Εάν υποφέρετε από σκλήρυνση κατά πλάκας, ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν πρέπει να λάβετε το Trudexa
- Ορισμένα εμβόλια δε θα πρέπει να γίνονται ενώ λαμβάνετε το Trudexa. Ρωτήστε το γιατρό σας πριν λάβετε οποιοδήποτε εμβόλιο
- Εάν υποφέρετε από ήπια καρδιακή ανεπάρκεια και λαμβάνετε θεραπεία με Trudexa, η καρδιακή ανεπάρκεια θα πρέπει να παρακολουθείται στενά από το γιατρό σας. Είναι σημαντικό να πείτε στο γιατρό σας εάν είχατε στο παρελθόν ή υποφέρετε από σοβαρό καρδιακό πρόβλημα. Εάν παρουσιάσετε νέα συμπτώματα ή επιδείνωση των συμπτωμάτων της καρδιακής ανεπάρκειας (π.χ. δύσπνοια ή πρήξιμο ποδιών) θα πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με το γιατρό σας
- Σε μερικούς ασθενείς ο οργανισμός είναι πιθανό να αποτύχει να παράξει αρκετή ποσότητα κυττάρων του αίματος τα οποία βοηθούν τον οργανισμό σας να αντιμετωπίσει τις λοιμώξεις ή σας βοηθά στη διακοπή της αιμορραγίας. Εάν εμφανίσετε πυρετό ο οποίος δεν υποχωρεί, ή μώλωπα ή αιμορραγείτε πολύ εύκολα ή φαίνεστε πολύ χλωμοί, επικοινωνήστε με το γιατρό σας αμέσως. Ο γιατρός σας είναι πιθανό να αποφασίσει να διακόψει τη θεραπεία
- Υπάρχουν πολύ σπάνιες περιπτώσεις εμφάνισης συγκεκριμένων ειδών καρκίνου σε ασθενείς που λαμβάνουν Trudexa ή άλλο TNF ανταγωνιστή. Ασθενείς με πολύ πιο σοβαρή ρευματοειδή αρθρίτιδα οι οποίοι πάσχουν από μακροχρόνια νόσο είναι πιθανό να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης κάποιων ειδών καρκίνου οι οποίοι επηρεάζουν το λεμφικό σύστημα και ονομάζονται λέμφωμα. Εάν λαμβάνετε Trudexa, ο κίνδυνος είναι πιθανό να αυξηθεί. Επιπλέον, πολύ σπάνιες περιπτώσεις μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν Trudexa
- Καρκίνοι, εκτός του λεμφώματος έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με συγκεκριμένου τύπου πνευμονοπάθεια η οποία καλείται Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) στους οποίους

έχει χορηγηθεί άλλος TNF ανταγωνιστής. Εάν πάσχετε από ΧΑΠ ή καπνίζετε πολύ, θα πρέπει να συζητήσετε με το γιατρό σας εάν η θεραπεία με έναν TNF ανταγωνιστή είναι κατάλληλη για εσάς.

Χρήση άλλων φαρμάκων

Μπορείτε να λαμβάνετε το Trudexa μαζί με μεθοτρεξάτη ή με συγκεκριμένα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (σουλφασαλαζίνη, υδροξυχλωροκίνη, λεφλουνομίδη και ενέσιμα σκευάσματα χρυσού), στεροειδή ή αναλγητικά φάρμακα συμπεριλαμβανομένων των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων.

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Δε θα πρέπει να λαμβάνετε Trudexa με φάρμακα τα οποία περιέχουν τη δραστική ουσία anakinra. Εάν έχετε ερωτήσεις, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στο γιατρό σας.

Χρήση του Trudexa με τροφές και ποτά

Δεδομένου ότι το Trudexa χορηγείται υποδορίως, οι τροφές και τα ποτά δεν επηρεάζουν το Trudexa.

Κύηση και θηλασμός

Οι επιδράσεις του Trudexa σε έγκυες γυναίκες δεν είναι γνωστές και γι' αυτό η χρήση του Trudexa σε εγκύους δε συνιστάται. Θα πρέπει να αποφύγετε την εγκυμοσύνη και πρέπει να χρησιμοποιείτε κατάλληλη αντισύλληψη ενώ χρησιμοποιείτε το Trudexa και για τουλάχιστον 5 μήνες μετά την τελευταία θεραπεία με Trudexa.

Δεν είναι γνωστό εάν το adalimumab περνάει στο μητρικό γάλα.

Εάν θηλάζετε, πρέπει να σταματήσετε το θηλασμό κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Trudexa και για τουλάχιστον 5 μήνες μετά την τελευταία θεραπεία με Trudexa.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το Trudexa δεν επηρεάζει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανές.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του Trudexa

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νάτριο (23 mg) ανά δόση, σχεδόν ελεύθερο νατρίου.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ TRUDEXA

Πάντοτε να παίρνετε το Trudexa αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Το Trudexa ενίεται κάτω από το δέρμα (υποδόρια χρήση). Η συνηθισμένη δοσολογία για ενήλικες με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα είναι 40 mg adalimumab ανά δεύτερη εβδομάδα ως εφάπαξ δόση. Το σύνηθες δοσολογικό σχήμα για τη νόσο του Crohn είναι 80 mg την εβδομάδα 0 ακολουθούμενο από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα ξεκινώντας από την εβδομάδα 2. Στις περιπτώσεις που υπάρχει η αναγκαιότητα για μια πιο γρήγορη ανταπόκριση στη θεραπεία, ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει δόση 160 mg την εβδομάδα 0 (η δόση μπορεί να χορηγηθεί ως 4 ενέσεις σε μία μέρα ή ως 2 ενέσεις ημερησίως για δύο συνεχόμενες

ημέρες), 80 mg (2 ενέσεις) την εβδομάδα 2 και ακολούθως 40 mg (1 ένεση) κάθε δεύτερη εβδομάδα. Ανάλογα με την ανταπόκριση σας στη θεραπεία, ο γιατρός σας είναι πιθανό να αυξήσει τη δόση σε 40 mg κάθε εβδομάδα. Θα πρέπει να συνεχίσετε τις ενέσεις Trudexa για όσο χρόνο σας υποδειξει ο γιατρός σας.

Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα η χορήγηση της μεθοτρεξάτης συνεχίζεται όσο χορηγείται το Trudexa. Εάν ο γιατρός σας καθορίσει ότι η χορήγηση της μεθοτρεξάτης είναι ακατάλληλη, τότε το Trudexa μπορεί να χορηγηθεί μόνο του.

Εάν πάσχετε από ρευματοειδή αρθρίτιδα και δε λαμβάνετε μεθοτρεξάτη μαζί με το Trudexa, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας χορηγήσει 40 mg κάθε εβδομάδα.

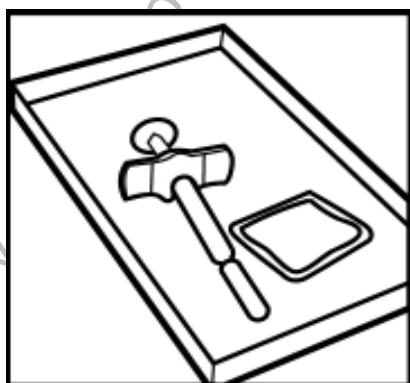
Οδηγίες για την προετοιμασία της ένεσης και για την ένεση του Trudexa

Οι ακόλουθες οδηγίες εξηγούν τον τρόπο με τον οποίον γίνεται η ένεση Trudexa. Παρακαλώ διαβάστε προσεκτικά τις οδηγίες και ακολουθήστε τις βήμα προς βήμα. Ο γιατρός σας ή ο βοηθός του θα σας καθοδηγήσουν σχετικά με την τεχνική για να κάνετε μόνος σας την ένεση. Μην επιχειρήσετε να κάνετε μόνος σας την ένεση παρά μόνον όταν είστε σίγουρος ότι έχετε κατανοήσει τον τρόπο ετοιμασίας και εκτέλεσης της ένεσης. Μετά από κατάλληλη εκπαίδευση, μπορείτε να κάνετε μόνος σας την ένεση ή να σας την κάνει κάποιο άλλο άτομο, όπως για παράδειγμα κάποιο μέλος της οικογένειάς σας ή κάποιος φίλος.

Η ένεση αυτή δε θα πρέπει να αναμιχθεί στην ίδια σύριγγα ή φιαλίδιο με οποιοδήποτε άλλο φάρμακο.

1) Προετοιμασία

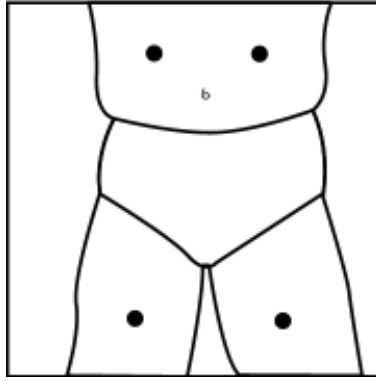
- Πλύνετε καλά τα χέρια σας
- Τοποθετήστε τα ακόλουθα αντικείμενα επάνω σε μια καθαρή επιφάνεια
 - ο Μια προγεμισμένη σύριγγα με Trudexa για την ένεση
 - ο Ένα επίθεμα αλκοόλης



- Κοιτάξτε την ημερομηνία λήξης της σύριγγας. Μη χρησιμοποιήσετε το προϊόν εάν έχει λήξει ο μήνας και το έτος που αναγράφονται.

2) Επιλογή και προετοιμασία του σημείου της ένεσης

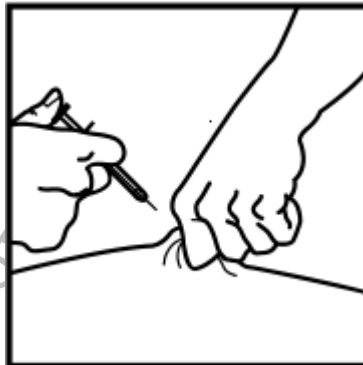
- Επιλέξτε ένα σημείο στο μηρό ή στο στομάχι



- Κάθε νέα ένεση θα πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 3 εκατοστά από το σημείο της προηγούμενης ένεσης
 - ο Μην κάνετε την ένεση σε μια περιοχή όπου το δέρμα είναι κοκκινισμένο, μωλωπισμένο ή σκληρό. Αυτό μπορεί να σημαίνει ότι υπάρχει κάποια φλεγμονή
 - ο Καθαρίστε με κυκλική κίνηση το σημείο όπου θα γίνει η ένεση με το επίθεμα αλκοόλης που εσωκλείεται
 - ο Μην ακουμπήσετε ξανά την περιοχή πριν από την ένεση.

3) Ένεση Trudexa

- ΜΗΝ ανακινείτε τη σύριγγα
- Αφαιρέστε το κάλυμμα από τη βελόνα της σύριγγας προσέχοντας να μην αγγίξετε τη βελόνα ή να αφήσετε τη βελόνα να ακουμπήσει σε οποιαδήποτε επιφάνεια
- Με το ένα χέρι πιάστε μαλακά την καθαρισμένη περιοχή του δέρματος και κρατήστε σταθερά



- Με το άλλο χέρι, κρατήστε τη σύριγγα σε γωνία 45 μοιρών προς το δέρμα, με το κοίλο μέρος προς τα επάνω
- Με μια γρήγορη, σύντομη κίνηση πιέστε ολόκληρη τη βελόνα μέσα στο δέρμα.
- Αφήστε το δέρμα από το πρώτο χέρι
- Πιέστε το έμβολο για να ενέσετε το διάλυμα μπορεί να χρειασθούν 2 έως 5 δευτερόλεπτα για να αδειάσει η σύριγγα
- Όταν αδειάσει η σύριγγα, απομακρύνετε τη βελόνα από το δέρμα, προσέχοντας να την κρατήσετε στην ίδια γωνία με την οποία εισήλθε
- Χρησιμοποιώντας τον αντίχειρα ή ένα κομμάτι γάζας, πιέστε το σημείο ενέσεως για 10 δευτερόλεπτα. Μπορεί να τρέξει λίγο αίμα. Μην τρίψετε το σημείο της ένεσης. Εάν θέλετε χρησιμοποιήστε ένα λευκοπλάστ.

4) Απόρριψη υλικών

- Η σύριγγα του Trudexa δε θα πρέπει **ΠΟΤΕ** να ξαναχρησιμοποιηθεί. **ΠΟΤΕ** μην καλύψετε πάλι τη βελόνα

- Μετά την ένεση του Trudexa, πετάξτε αμέσως τη χρησιμοποιημένη σύριγγα σε ειδικό δοχείο, σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, της νοσοκόμου ή του φαρμακοποιού σας
- Φυλάξτε αυτόν τον περιέκτη σε θέση που δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Trudexa από την κανονική

Εάν κατά λάθος κάνετε την ένεση του Trudexa πιο συχνά από ότι σας είπε ο/η γιατρός σας, θα πρέπει να καλέσετε το γιατρό σας και να του/της πείτε ότι πήρατε μεγαλύτερη δόση. Θα πρέπει να έχετε πάντοτε την εξωτερική συσκευασία ή το φιαλίδιο του φαρμάκου μαζί σας, ακόμη και όταν είναι άδεια.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Trudexa

Εάν ξεχάσετε να κάνετε την ένεση, θα πρέπει να κάνετε την ένεση για την επόμενη δόση του Trudexa αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Κατόπιν θα συνεχίσετε την επόμενη δόση την ημέρα που είχε αρχικά προγραμματισθεί, εάν δεν είχατε ξεχάσει τη δόση.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Trudexa μπορεί να έχει παρενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ελαφρές έως μέτριες. Όμως κάποιες μπορεί να είναι σοβαρές και να απαιτούν θεραπεία. Παρενέργειες μπορεί να εμφανιστούν το λιγότερο μέσα σε διάστημα 5 μηνών μετά την τελευταία θεραπεία.

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν παρατηρήσετε κάποιο από τα ακόλουθα:

- Σοβαρό εξάνθημα, κνίδωση ή άλλα σημεία αλλεργικής αντίδρασης
- Οίδημα προσώπου, χεριών και ποδιών
- Αναπνευστικό πρόβλημα, δυσκολία κατάποσης
- Δυσκολία αναπνοής κατά την προσπάθεια ή κατά την κατάκλιση ή οίδημα στα πόδια
- Ευρήματα και συμπτώματα ύποπτα για αιματολογικές διαταραχές όπως παρατεινόμενος πυρετός, μώλωπες, αιμορραγία, ωχρότητα.

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν παρατηρήσετε κάποιο από τα ακόλουθα:

- Σημεία λοίμωξης, όπως πυρετός, αίσθημα κακουχίας, πληγές, οδοντικά προβλήματα, αίσθηση καύσου κατά την ούρηση
- Αίσθημα αδυναμίας ή κόπωσης
- Βήχα
- Κνησμό
- Μούδιασμα
- Διπλή όραση
- Αδυναμία χεριών ή ποδιών.

Τα παραπάνω συμπτώματα μπορεί να αποτελούν ένδειξη για τις ακόλουθες παρενέργειες, οι οποίες έχουν παρατηρηθεί με το Trudexa:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$ ασθενείς):

- αντιδράσεις της θέσης ένεσης (που συμπεριλαμβάνουν άλγος, οίδημα, ερυθρότητα ή κνησμό)

Συχνές ($\geq 1/100$ και $< 1/10$ ασθενείς):

- λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού (όπως βρογχίτιδα, πνευμονία)

- λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού (συμπεριλαμβανομένων κρυολογήματος, καταρροής, λοίμωξης παραρρινίων κόλπων)
- ουρολοίμωξη, φλύκταινες, έρπητας ζωστήρας
- ζάλη, συμπεριλαμβανομένου λιίγγου, κεφαλαλγία
- φλεγμονή οφθαλμού
- βήχας, πονόλαιμος
- ναυτία, διάρροια, κοιλιακό άλγος, εξέλκωση του στόματος
- αυξημένα ηπατικά ένζυμα
- εξάνθημα, κνησμός, απώλεια μαλλιών
- κόπωση
- πυρετός

Όχι συχνές (> 1/1000 και ≤ 1/100 ασθενείς):

- σοβαρές λοιμώξεις (όπως σηψαιμία [δηλητηρίαση του αίματος]), σηπτική αρθρίτιδα, μυκητιασικές λοιμώξεις
- ακροχόρδονες δέρματος
- αναιμία, χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων
- αλλεργικές αντιδράσεις
- αυξημένες τιμές λιπιδίων, διαταραχές της όρεξης
- άγχος, κατάθλιψη, υπνηλία και δυσκολίες ύπνου
- νευρικές διαταραχές (όπως κατά πλάκας σκλήρυνση, φλεγμονή οπτικού νεύρου), διαταραχές της γεύσης, διαταραχές της όρασης
- αίσθημα ταχυπαλμίας, υψηλή αρτηριακή πίεση
- άσθμα, δυσκολία στην αναπνοή
- κοιλιακά συμπτώματα (όπως έμετος, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα), αιμορραγία από τον πρωκτό
- δερματικές διαταραχές (όπως ψωρίαση, έκζεμα ή λοιμώξεις), κνησμάδες εξάνθημα, αργή επούλωση τραύματος
- μυϊκή αδυναμία
- διαταραχές των ουροφόρων οδών (όπως αίμα στα ούρα, αυξημένη συχνουρία)
- αυξημένη αιμορραγία εμμήνου ρύσεως
- γριπώδη συμπτώματα, θωρακικό άλγος, οίδημα στα πόδια

Σπάνιες (< 1/1000)

- γλαύκωμα
- καρκίνος δέρματος
- διαταραχές του θυρεοειδούς
- πρωτεΐνη στα ούρα

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν Trudexa: φυματίωση και άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις (λοιμώξεις οι οποίες προκύπτουν όταν η αντίσταση στην ασθένεια μειώνεται), πνευμονοπάθεια.

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ TRUDEXA

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το Trudexa μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση/στην κυψέλη/στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί. Μην καταψύχετε.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Το Trudexa 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα διατίθεται ως στείρο διάλυμα 40 mg adalimumab διαλυμένο σε 0,8 ml.

Τι περιέχει το Trudexa

Η δραστική ουσία είναι adalimumab.

Τα άλλα συστατικά είναι μαννιτόλη, μονοϋδρικό κιτρικό οξύ, κιτρικό νάτριο, δισόξινο διωδρικό φωσφορικό νάτριο, φωσφορικό διωδρικό δινάτριο, χλωριούχο νάτριο, πολυσορβικό 80, υδροξείδιο του νατρίου και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του προγεμισμένης σύριγγας Trudexa και περιεχόμενο της συσκευασίας

Η προγεμισμένη σύριγγα Trudexa είναι μία γυάλινη σύριγγα η οποία περιέχει διάλυμα adalimumab. Κάθε συσκευασία περιέχει 1, 2, 4, ή 6 προγεμισμένες σύριγγες και 1, 2, 4, 6 επιθέματα αλκοόλης, αντίστοιχα. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Το Trudexa επίσης διατίθεται και σε φιαλίδιο ή σε προγεμισμένη σύριγγα τύπου πένα.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
United Kingdom

Παραγωγός

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

Magyarország

Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.

Т.П. Абот Лабораторис С.А.
ул. Оборище № 45
София 1504
Тел.: + 359 2 846 8429

Česká republika

Abbott Laboratories s. r. o.
Hadovka Office Park
Evropská 2590/33d
CZ-160 00 Praha 6
Tel: + 420 267 292 111

Danmark

Abbott Laboratories A/S
Smakkedalen 6
DK-2820 Gentofte
Tlf: + 45 39 77-00-00

Deutschland

Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck-Ring 2

D-65205 Wiesbaden
Tel: + 49 (0) 6122 58-0

Eesti

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Riia
Läti
Tel: + 371 7605580

Ελλάδα

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ)Α.Β.Ε.Ε.
Λεωφόρος Βουλιαγμένης 512
GR 174 56 Άλιμος, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 0 9985-222

España

Abbott Laboratories, S.A.
Avenida de Burgos, 91
E-28050 Madrid
Tel: + 34 9 1 337-5200

France

Abbott France
10, rue d'Arcueil
BP 90233
F-94528 Rungis Cedex
Tél: + 33 (0) 1 45 60 25 00

Ireland

Abbott Laboratories, Ireland, Ltd
4051 Kingswood Drive
Citywest Business Campus

Teve u. 1/a-c.
H-1139 Budapest
Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
79, Simpson Street,
Marsa HMR 14,
Malta.
Tel: + 356 22983201

Nederland

Abbott BV
Siriusdreef 51
NL-2132 WT Hoofddorp
Tel: + 31 (0) 23 5544400

Norge

Abbott Norge AS
PO Box 1, N-1330 Fornebu
Martin Linges vei 25, N-1367 Snarøya
Tlf: + 47 81 55 99 20

Österreich

Abbott Ges.m.b.H.
Perfektastrasse 84A
A-1230 Wien
Tel: + 43 1 891-22

Polska

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 41
PL-02-672 Warszawa
Tel.: + 48 22 606-10-50

Portugal

Abbott Laboratórios, Lda.
Estrada de Alfragide, nº 67
Alfrapark, Edifício D,
P-2610-008 Amadora
Tel: + 351 (0) 21 472 7100

România

Abbott Laboratories S.A.
Bucharest Business Park
Șos. București-Ploiești 1A
Corp B, etaj 3, sector 1
013681 București
Tel: +40 21 529 30 00

Slovenija

Abbott Laboratories d.o.o.
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana

IRL – Dublin 24,
Tel: + 353 (0) 1 469-1500

Ísland

Vistor hf.
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Tel: + 354 535 7000

Italia

Abbott SpA
I-04010 Campoverde di Aprilia
(Latina)
Tel: + 39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Θεοτόκη 4B
1055 Λευκωσία
Τηλ.: + 357 22 34 74 40

Latvija

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Tel: + 371 7605580

Lietuva

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Latvia
Tel: + 371 7605580

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά (ημερομηνία)

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Trudexa 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα με προστατευτικό κάλυμμα βελόνης Adalimumab

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά
- Ο γιατρός σας θα σας δώσει μια Ειδική Ενημερωτική Κάρτα, η οποία περιέχει σημαντικές πληροφορίες για την ασφάλεια του φαρμάκου τις οποίες θα πρέπει να γνωρίζετε πριν λάβετε Trudexa καθώς και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Trudexa
- Φυλάξτε την Ειδική Ενημερωτική Κάρτα μαζί με το φύλλο οδηγιών χρήσης
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το Trudexa και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Trudexa
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Trudexa
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Trudexa
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ TRUDEXA ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Trudexa προορίζεται για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της ψωριασικής αρθρίτιδας και της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας. Είναι ένα φάρμακο που μειώνει τη φλεγμονώδη διεργασία αυτών των νόσων. Η δραστική ουσία, το adalimumab, είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα παραγόμενο από κυτταρικές καλλιέργειες. Τα μονοκλωνικά αντισώματα είναι πρωτεΐνες που αναγνωρίζουν και δεσμεύονται με άλλες μοναδικές πρωτεΐνες. Το adalimumab δεσμεύεται με μια ειδική πρωτεΐνη (παράγοντα νέκρωσης των όγκων ή TNFα), η οποία παρουσιάζεται σε αυξημένα επίπεδα σε φλεγμονώδεις νόσους, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η ψωριασική αρθρίτιδα και η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα.

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μια φλεγμονώδης νόσος των αρθρώσεων. Εάν υποφέρετε από μετρίως έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, μπορεί αρχικά να σας χορηγηθούν άλλα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα, όπως η μεθοτρεξάτη. Εάν δεν ανταποκριθείτε ικανοποιητικά σε αυτά τα φάρμακα, θα σας χορηγηθεί το Trudexa για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Το Trudexa μπορεί επίσης να χορηγηθεί για τη θεραπεία της σοβαρής, ενεργού και εξελισσόμενης ρευματοειδούς αρθρίτιδας χωρίς να έχει προηγηθεί θεραπεία με μεθοτρεξάτη.

Το Trudexa έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει τις βλάβες στο χόνδρο και στα οστά των αρθρώσεών σας που προκαλούνται από τη νόσο και βελτιώνει τη φυσική δραστηριότητα.

Συνήθως το Trudexa χορηγείται με μεθοτρεξάτη. Εάν ο γιατρός σας καθορίσει ότι η χορήγηση της μεθοτρεξάτης είναι ακατάλληλη, τότε το Trudexa μπορεί να χορηγηθεί μόνο του.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Η ψωριασική αρθρίτιδα είναι μια φλεγμονή των αρθρώσεων που συνδέεται με ψωρίαση.

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα είναι μία φλεγμονώδης νόσος της σπονδυλικής στήλης. Εάν πάσχετε από αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα θα σας χορηγηθούν αρχικά άλλα φάρμακα. Εάν δεν ανταποκριθείτε αρκετά καλά σε αυτά, θα σας χορηγηθεί Trudexa ώστε να μειωθούν τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου σας.

Νόσος του Crohn

Η νόσος του Crohn είναι μια φλεγμονώδης νόσος του πεπτικού συστήματος. Εάν πάσχετε από νόσο του Crohn θα πρέπει να σας δοθεί αρχικά άλλη φαρμακευτική αγωγή. Εάν δεν ανταποκριθείτε αρκετά καλά σε αυτή τη φαρμακευτική αγωγή, θα σας δοθεί Trudexa ώστε να μειωθούν τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου σας.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ TRUDEXA

Μη χρησιμοποιήσετε το Trudexa

- Σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στο adalimumab ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Trudexa
- Σε περίπτωση σοβαρής λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένης και της ενεργού φυματίωσης (βλέπε «Προσέξτε ιδιαίτερα με το Trudexa»). Είναι σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν έχετε συμπτώματα λοίμωξης, όπως π.χ. πυρετό, πληγές, αίσθημα κόπωσης ή οδοντικά προβλήματα
- Σε περίπτωση μέτριας ή σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν είχατε ή έχετε σοβαρή καρδιακή νόσο. (βλέπε «Προσέξτε ιδιαίτερα με το Trudexa»).

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Trudexa

- Εάν εμφανίσετε αλλεργικές αντιδράσεις, όπως αίσθημα σφιξίματος στο θώρακα, δύσπνοια, ζάλη, οίδημα ή εξάνθημα διακόψτε τις ενέσεις Trudexa και επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας
- Το κάλλυμα της βελόνας περιέχει φυσικό ελαστικό (latex). Αυτό είναι πιθανό να προκαλέσει σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις σε ασθενείς ευαίσθητους στο latex. Οι ασθενείς οι οποίοι έχουν γνωστή ευαισθησία στο latex θα πρέπει να ενημερώνονται ώστε να αποφεύγουν να αγγίζουν το εσωτερικό μέρος
- Εάν έχετε μια λοίμωξη, συμπεριλαμβανομένων των μακροχρόνιων ή των τοπικών λοιμώξεων (για παράδειγμα, έλκος κνήμης) συμβουλευθείτε το γιατρό σας πριν αρχίσετε την αγωγή με το Trudexa. Εάν δεν είστε βέβαιος, παρακαλείσθε να επικοινωνήσετε με το γιατρό σας
- Μπορεί να εμφανίζετε λοιμώξεις ευκολότερα ενώ λαμβάνετε τη θεραπεία Trudexa, που συμπεριλαμβάνουν σοβαρές λοιμώξεις, φυματίωση, ευκαιριακές λοιμώξεις και σηψαιμία, η οποία σε σπάνιες περιπτώσεις είναι πιθανό να είναι απειλητική για τη ζωή. Είναι σημαντικό να

ενημερώσετε το γιατρό σας εάν παρουσιάσετε συμπτώματα όπως πυρετό, πηλγές, αίσθημα κόπωσης ή οδοντικά προβλήματα

- Επειδή έχουν αναφερθεί περιπτώσεις φυματίωσης σε ασθενείς που έλαβαν το Trudexa, ο γιατρός σας θα σας εξετάσει για σημεία και συμπτώματα φυματίωσης πριν αρχίσετε να λαμβάνετε το Trudexa. Η εξέταση αυτή θα περιλαμβάνει ένα λεπτομερές ιατρικό ιστορικό, μια ακτινογραφία θώρακος και δοκιμασία φυματινής. Τα αποτελέσματα αυτών των δοκιμασιών θα πρέπει να καταγράφονται στην Ειδική Ενημερωτική Κάρτα. Είναι πολύ σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν είχατε ποτέ φυματίωση ή εάν ήλθατε σε στενή επαφή με κάποιον που είχε φυματίωση. Εάν συμπτώματα φυματίωσης (επίμονος βήχας, απώλεια βάρους, αφηρημάδα, ήπιος πυρετός) ή οποιαδήποτε άλλη λοίμωξη εμφανισθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή μετά από αυτή θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας
- Ενημερώστε το γιατρό σας εάν έχετε ιστορικό υποτροπιάζουσών λοιμώξεων ή άλλες καταστάσεις που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο για λοιμώξεις
- Ενημερώστε το γιατρό σας εάν είστε φορέας του ιού της ηπατίτιδας Β, εάν έχετε ενεργό ηπατίτιδα Β, ή υπονιάζετε ότι βρίσκεστε σε κίνδυνο να μολυνθείτε με τον ιό της ηπατίτιδας. Το Trudexa είναι πιθανό να προκαλέσει επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς οι οποίοι μεταφέρουν τον ιό. Σε κάποιες σπάνιες περιπτώσεις, ειδικά εάν λαμβάνετε και άλλα φάρμακα τα οποία καταστέλλουν το ανοσολογικό σύστημα, η επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β, είναι πιθανό να αποδειχθεί απειλητική για τη ζωή
- Εάν πρόκειται να υποβληθείτε σε εγχείρηση ή σε επέμβαση στα δόντια ενημερώστε το γιατρό σας ότι λαμβάνετε Trudexa
- Εάν υποφέρετε από σκλήρυνση κατά πλάκας, ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν πρέπει να λάβετε το Trudexa
- Ορισμένα εμβόλια δε θα πρέπει να γίνονται ενώ λαμβάνετε το Trudexa. Ρωτήστε το γιατρό σας πριν λάβετε οποιοδήποτε εμβόλιο
- Εάν υποφέρετε από ήπια καρδιακή ανεπάρκεια και λαμβάνετε θεραπεία με Trudexa, η καρδιακή ανεπάρκεια θα πρέπει να παρακολουθείται στενά από το γιατρό σας. Είναι σημαντικό να πείτε στο γιατρό σας εάν είχατε στο παρελθόν ή υποφέρετε από σοβαρό καρδιακό πρόβλημα. Εάν παρουσιάσετε νέα συμπτώματα ή επιδείνωση των συμπτωμάτων της καρδιακής ανεπάρκειας (π.χ. δύσπνοια ή πρήξιμο ποδιών) θα πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με το γιατρό σας
- Σε μερικούς ασθενείς ο οργανισμός είναι πιθανό να αποτύχει να παράξει αρκετή ποσότητα κυττάρων του αίματος τα οποία βοηθούν τον οργανισμό σας να αντιμετωπίσει τις λοιμώξεις ή σας βοηθά στη διακοπή της αιμορραγίας. Εάν εμφανίσετε πυρετό ο οποίος δεν υποχωρεί, ή μώλωπα ή αιμορραγείτε πολύ εύκολα ή φαίνεστε πολύ χλωμοί, επικοινωνήστε με το γιατρό σας αμέσως. Ο γιατρός σας είναι πιθανό να αποφασίσει να διακόψει τη θεραπεία
- Υπάρχουν πολύ σπάνιες περιπτώσεις εμφάνισης συγκεκριμένων ειδών καρκίνου σε ασθενείς που λαμβάνουν Trudexa ή άλλο TNF ανταγωνιστή. Ασθενείς με πολύ πιο σοβαρή ρευματοειδή αρθρίτιδα οι οποίοι πάσχουν από μακροχρόνια νόσο είναι πιθανό να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης κάποιων ειδών καρκίνου οι οποίοι επηρεάζουν το λεμφικό σύστημα και ονομάζονται λέμφωμα. Εάν λαμβάνετε Trudexa, ο κίνδυνος είναι πιθανό να αυξηθεί. Επιπλέον, πολύ σπάνιες περιπτώσεις μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν Trudexa
- Καρκίνοι, εκτός του λεμφώματος έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με συγκεκριμένου τύπου πνευμονοπάθεια η οποία καλείται Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) στους οποίους

έχει χορηγηθεί άλλος TNF ανταγωνιστής. Εάν πάσχετε από ΧΑΠ ή καπνίζετε πολύ, θα πρέπει να συζητήσετε με το γιατρό σας εάν η θεραπεία με έναν TNF ανταγωνιστή είναι κατάλληλη για εσάς.

Χρήση άλλων φαρμάκων

Μπορείτε να λαμβάνετε το Trudexa μαζί με μεθοτρεξάτη ή με συγκεκριμένα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (σουλφασαλαζίνη, υδροξυχλωροκίνη, λεφλουνομίδη και ενέσιμα σκευάσματα χρυσού), στεροειδή ή αναλγητικά φάρμακα συμπεριλαμβανομένων των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων.

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Δε θα πρέπει να λαμβάνετε Trudexa με φάρμακα τα οποία περιέχουν τη δραστική ουσία anakinra. Εάν έχετε ερωτήσεις, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στο γιατρό σας.

Χρήση του Trudexa με τροφές και ποτά

Δεδομένου ότι το Trudexa χορηγείται υποδορίως, οι τροφές και τα ποτά δεν επηρεάζουν το Trudexa.

Κύηση και θηλασμός

Οι επιδράσεις του Trudexa σε έγκυες γυναίκες δεν είναι γνωστές και γι' αυτό η χρήση του Trudexa σε εγκύους δε συνιστάται. Θα πρέπει να αποφύγετε την εγκυμοσύνη και πρέπει να χρησιμοποιείται κατάλληλη αντισύλληψη, ενώ χρησιμοποιείτε το Trudexa και για τουλάχιστον 5 μήνες μετά την τελευταία θεραπεία με Trudexa.

Δεν είναι γνωστό εάν το adalimumab περνάει στο μητρικό γάλα.

Εάν θηλάζετε, πρέπει να σταματήσετε το θηλασμό κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Trudexa και για τουλάχιστον 5 μήνες μετά την τελευταία θεραπεία με Trudexa.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το Trudexa δεν επηρεάζει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανές.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του Trudexa

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νάτριο (23 mg) ανά δόση, σχεδόν ελεύθερο νατρίου.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ TRUDEXA

Πάντοτε να παίρνετε το Trudexa αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Το Trudexa ενίεται κάτω από το δέρμα (υποδόρια χρήση). Η συνηθισμένη δοσολογία για ενήλικες με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα είναι 40 mg adalimumab ανά δεύτερη εβδομάδα ως εφάπαξ δόση. Το σύνηθες δοσολογικό σχήμα για τη νόσο του Crohn είναι 80 mg την εβδομάδα 0 ακολουθούμενο από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα ξεκινώντας από την εβδομάδα 2. Στις περιπτώσεις που υπάρχει η αναγκαιότητα για μια πιο γρήγορη ανταπόκριση στη θεραπεία, ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει δόση 160 mg την εβδομάδα 0 (η δόση μπορεί να χορηγηθεί ως 4 ενέσεις σε μία μέρα ή ως 2 ενέσεις ημερησίως για δύο συνεχόμενες

ημέρες), 80 mg (2 ενέσεις) την εβδομάδα 2 και ακολούθως 40 mg (1 ένεση) κάθε δεύτερη εβδομάδα. Ανάλογα με την ανταπόκριση σας στη θεραπεία, ο γιατρός σας είναι πιθανό να αυξήσει τη δόση σε 40 mg κάθε εβδομάδα. Θα πρέπει να συνεχίσετε τις ενέσεις Trudexa για όσο χρόνο σας υποδείξει ο γιατρός σας.

Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα η χορήγηση της μεθοτρεξάτης συνεχίζεται όσο χορηγείται το Trudexa. Εάν ο γιατρός σας καθορίσει ότι η χορήγηση της μεθοτρεξάτης είναι ακατάλληλη, τότε το Trudexa μπορεί να χορηγηθεί μόνο του.

Εάν πάσχετε από ρευματοειδή αρθρίτιδα και δε λαμβάνετε μεθοτρεξάτη μαζί με το Trudexa, ο γιατρός σας, μπορεί να αποφασίσει να σας χορηγήσει 40 mg κάθε εβδομάδα.

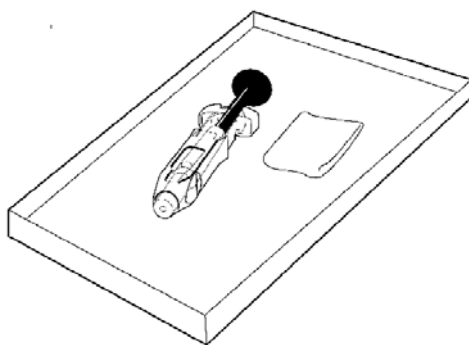
Οδηγίες για την προετοιμασία της ένεσης του Trudexa και για την ένεση του Trudexa

Οι ακόλουθες οδηγίες εξηγούν τον τρόπο με τον οποίον γίνεται η ένεση Trudexa. Παρακαλώ διαβάστε προσεκτικά τις οδηγίες και ακολουθήστε τις βήμα προς βήμα. Ο γιατρός σας ή ο βοηθός του θα σας καθοδηγήσουν σχετικά με την τεχνική για να κάνετε μόνος σας την ένεση. Μην επιχειρήσετε να κάνετε μόνος σας την ένεση παρά μόνον όταν είστε σίγουρος ότι έχετε κατανοήσει τον τρόπο ετοιμασίας και εκτέλεσης της ένεσης. Μετά από κατάλληλη εκπαίδευση, μπορείτε να κάνετε μόνονι σας την ένεση ή να σας την κάνει κάποιο άλλο άτομο, όπως για παράδειγμα κάποιο μέλος της οικογένειάς σας ή κάποιος φίλος.

Η ένεση αυτή δε θα πρέπει να αναμιχθεί στην ίδια σύριγγα ή φιαλίδιο με οποιοδήποτε άλλο φάρμακο.

1) Προετοιμασία

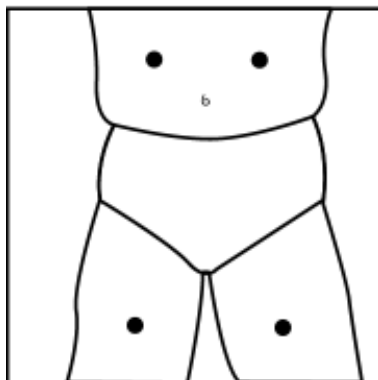
- Πλύνετε καλά τα χέρια σας
- Τοποθετήστε τα ακόλουθα αντικείμενα επάνω σε μια καθαρή επιφάνεια
 - ο Μια προγεμισμένη σύριγγα με Trudexa για την ένεση
 - ο Ένα επίθεμα αλκοόλης



- Κοιτάξτε την ημερομηνία λήξης της σύριγγας. Μη χρησιμοποιήσετε το προϊόν εάν έχει λήξει ο μήνας και το έτος που αναγράφονται.

2) Επιλογή και προετοιμασία του σημείου της ένεσης

- Επιλέξτε ένα σημείο στο μηρό ή στο στομάχι



- Κάθε νέα ένεση θα πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 3 εκατοστά από το σημείο της προηγούμενης ένεσης
 - ο Μην κάνετε την ένεση σε μια περιοχή όπου το δέρμα είναι κοκκινισμένο, μωλωπισμένο ή σκληρό. Αυτό μπορεί να σημαίνει ότι υπάρχει κάποια φλεγμονή
 - ο Καθαρίστε με κυκλική κίνηση το σημείο όπου θα γίνει η ένεση με το επίθεμα αλκοόλης που εσωκλείεται
 - ο Μην ακουμπήσετε ξανά την περιοχή πριν από την ένεση.

3) Ένεση Trudexa

- ΜΗΝ ανακινείτε τη σύριγγα
- Αφαιρέστε το κάλυμμα από τη βελόνα της σύριγγας προσέχοντας να μην αγγίξετε τη βελόνα ή να αφήσετε τη βελόνα να ακουμπήσει σε οποιαδήποτε επιφάνεια
- Με το ένα χέρι πιάστε μαλακά την καθαρισμένη περιοχή του δέρματος και κρατήστε σταθερά



- Με το άλλο χέρι, κρατήστε τη σύριγγα σε γωνία 45 μοιρών προς το δέρμα, με το κοίλο μέρος προς τα επάνω
- Με μια γρήγορη, σύντομη κίνηση πιέστε ολόκληρη τη βελόνα μέσα στο δέρμα
- Αφήστε το δέρμα από το πρώτο χέρι
- Πιέστε το έμβολο για να ενέσετε το διάλυμα μπορεί να χρειασθούν 2 έως 5 δευτερόλεπτα για να αδειάσει η σύριγγα
- Όταν αδειάσει η σύριγγα, απομακρύνετε τη βελόνα από το δέρμα, προσέχοντας να την κρατήσετε στην ίδια γωνία με την οποία εισήλθε
- Κρατήστε τη σύριγγα με το ένα χέρι και με το άλλο χέρι σύρατε το εξωτερικό προστατευτικό κάλυμμα πάνω από τη βελόνα μέχρι να κλειδώσει στη θέση του
- Χρησιμοποιώντας τον αντίχειρα ή ένα κομμάτι γάζας, πιέστε το σημείο ενέσεως για 10 δευτερόλεπτα. Μπορεί να τρέξει λίγο αίμα. Μην τρίψετε το σημείο της ένεσης. Εάν θέλετε χρησιμοποιήστε ένα λευκοπλάστ.

4) Απόρριψη υλικών

- Η σύριγγα του Trudexa δε θα πρέπει **ΠΟΤΕ** να ξαναχρησιμοποιηθεί. **ΠΟΤΕ** μην καλύψετε πάλι τη βελόνα
- Μετά την ένεση του Trudexa, πετάξτε αμέσως τη χρησιμοποιημένη σύριγγα σε ειδικό δοχείο, σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, της νοσοκόμου ή του φαρμακοποιού σας
- Φυλάξτε αυτόν τον περιέκτη σε θέση που δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Trudexa από την κανονική

Εάν κατά λάθος κάνετε την ένεση του Trudexa πιο συχνά από ότι σας είπε ο/η γιατρός σας, θα πρέπει να καλέσετε το γιατρό σας και να του/της πείτε ότι πήρατε μεγαλύτερη δόση. Θα πρέπει να έχετε πάντοτε την εξωτερική συσκευασία ή το φιαλίδιο του φαρμάκου μαζί σας, ακόμη και όταν είναι άδεια.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Trudexa

Εάν ξεχάσετε να κάνετε την ένεση, θα πρέπει να κάνετε την ένεση για την επόμενη δόση του Trudexa αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Κατόπιν θα συνεχίσετε την επόμενη δόση την ημέρα που είχε αρχικά προγραμματισθεί, εάν δεν είχατε ξεχάσει τη δόση.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Trudexa μπορεί να έχει παρενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ελαφρές έως μέτριες. Όμως κάποιες μπορεί να είναι σοβαρές και να απαιτούν θεραπεία. Παρενέργειες μπορεί να εμφανιστούν το λιγότερο μέσα σε διάστημα 5 μηνών μετά την τελευταία θεραπεία.

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν παρατηρήσετε κάποιο από τα ακόλουθα:

- Σοβαρό εξάνθημα, κνίδωση ή άλλα σημεία αλλεργικής αντίδρασης
- Οίδημα προσώπου, χεριών και ποδιών
- Αναπνευστικό πρόβλημα, δυσκολία κατάποσης
- Δυσκολία αναπνοής κατά την προσπάθεια ή κατά την κατάκλιση ή οίδημα στα πόδια
- Ευρήματα και συμπτώματα ύποπτα για αιματολογικές διαταραχές όπως παρατεινόμενος πυρετός, μώλωπες, αιμορραγία, ωχρότητα.

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν παρατηρήσετε κάποιο από τα ακόλουθα:

- Σημεία λοίμωξης, όπως πυρετός, αίσθημα κακουχίας, πληγές, οδοντικά προβλήματα, αίσθηση καύσου κατά την ούρηση
- Αίσθημα αδυναμίας ή κόπωσης
- Βήχα
- Κνησμό
- Μούδιασμα
- Διπλή όραση
- Αδυναμία χεριών ή ποδιών.

Τα παραπάνω συμπτώματα μπορεί να αποτελούν ένδειξη για τις ακόλουθες παρενέργειες, οι οποίες έχουν παρατηρηθεί με το Trudexa:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$ ασθενείς):

- αντιδράσεις της θέσης ένεσης (που συμπεριλαμβάνουν άλγος, οίδημα, ερυθρότητα ή κνησμό)

Συχνές ($\geq 1/100$ και $< 1/10$ ασθενείς):

- λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού (όπως βρογχίτιδα, πνευμονία)
- λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού (συμπεριλαμβανομένων κρυολογήματος, καταρροής, λοίμωξης παραρρινίων κόλπων)
- ουρολοίμωξη, φλύκταινες, έρπητας ζωστήρας
- ζάλη, συμπεριλαμβανομένου ίλιγγου, κεφαλαλγία
- φλεγμονή οφθαλμού
- βήχας, πονόλαιμος
- ναυτία, διάρροια, κοιλιακό άλγος, εξέλκωση του στόματος
- αυξημένα ηπατικά ένζυμα
- εξάνθημα, κνησμός, απώλεια μαλλιών
- κόπωση
- πυρετός

Όχι συχνές ($\geq 1/1000$ και $< 1/100$ ασθενείς):

- σοβαρές λοιμώξεις (όπως σηψαιμία [δηλητηρίαση του αίματος]), σηπτική αρθρίτιδα, μυκητιασικές λοιμώξεις
- ακροχόρδονες δέρματος
- αναιμία, χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων
- αλλεργικές αντιδράσεις
- αυξημένες τιμές λιπιδίων, διαταραχές της όρεξης
- άγχος, κατάθλιψη, υπνηλία και δυσκολίες ύπνου
- νευρικές διαταραχές (όπως κατά πλάκας σκλήρυνση, φλεγμονή οπτικού νεύρου), διαταραχές της γεύσης, διαταραχές της όρασης
- αίσθημα ταχυπαλμίας, υψηλή αρτηριακή πίεση
- άσθμα, δυσκολία στην αναπνοή
- κοιλιακά συμπτώματα (όπως έμετος, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα), αιμορραγία από τον πρωκτό
- δερματικές διαταραχές (όπως ψωρίαση, έκζεμα ή λοιμώξεις), κνησμώδες εξάνθημα, αργή επούλωση τραύματος
- μυϊκή αδυναμία
- διαταραχές των ουροφόρων οδών (όπως αίμα στα ούρα, αυξημένη συχνουρία),
- αυξημένη αιμορραγία εμμήνου ρύσεως,
- γριπώδη συμπτώματα, θωρακικό άλγος, οίδημα στα πόδια

Σπάνιες ($< 1/1000$)

- γλαύκωμα
- καρκίνος δέρματος
- διαταραχές του θυρεοειδούς
- πρωτεΐνη στα ούρα

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν Trudexa: φυματίωση και άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις (λοιμώξεις οι οποίες προκύπτουν όταν η αντίσταση στην ασθένεια μειώνεται), πνευμονοπάθεια.

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακόποιο σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ TRUDEXA

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το Trudexa μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση/στην κυψέλη/στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί. Μην καταψύχετε.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Το Trudexa 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα με προστατευτικό κάλυμμα βελόνης διατίθεται ως στείρο διάλυμα 40 mg adalimumab διαλυμένο σε 0,8 ml.

Τι περιέχει το Trudexa

Η δραστική ουσία είναι adalimumab.

Τα άλλα συστατικά είναι μαννιτόλη, μονοϋδρικό κιτρικό οξύ, κιτρικό νάτριο, δισόξινο διυδρικό φωσφορικό νάτριο, φωσφορικό διυδρικό δινάτριο, χλωριούχο νάτριο, πολυσορβικό 80, υδροξείδιο του νατρίου και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του προγεμισμένης σύριγγας Trudexa και περιεχόμενο της συσκευασίας

Η προγεμισμένη σύριγγα Trudexa είναι μία γυάλινη σύριγγα με προστατευτικό κάλυμμα βελόνης, η οποία περιέχει διάλυμα adalimumab. Κάθε συσκευασία περιέχει 1 προγεμισμένη σύριγγα με κάλυμμα βελόνης για νοσοκομειακή χορήγηση ή χορήγηση από επαγγελματία υγείας με 1 επίθεμα αλκοόλης.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. Το Trudexa επίσης διατίθεται και σε φιαλίδιο ή σε προγεμισμένη σύριγγα τύπου πέννας.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
United Kingdom

Παραγωγός

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

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 2

D-65205 Wiesbaden
Tel: + 49 (0) 6122 58-0

Eesti

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Riia
Läti
Tel: + 371 7605580

Ελλάδα

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ)Α.Β.Ε.Ε.
Λεωφόρος Βουλιαγμένης 512
GR 174 56 Αλμους, 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

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

Ireland

Abbott Laboratories, Ireland, Ltd
4051 Kingswood Drive
Citywest Business Campus
IRL – Dublin 24,
Tel: + 353 (0) 1 469-1500

Ísland

Vistor hf.
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Tel: + 354 535 7000

Italia

Abbott SpA
I-04010 Campoverde di Aprilia
(Latina)
Tel: + 39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Θεοτόκη 4B
1055 Λευκωσία
Τηλ.: + 357 22 34 74 40

Latvija

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Tel: + 371 7605580

Lietuva

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Latvia
Tel: + 371 7605580

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά (ημερομηνία)

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Trudexa 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα τύπου πέννας Adalimumab

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά
- Ο γιατρός σας θα σας δώσει μια Ειδική Ενημερωτική Κάρτα, η οποία περιέχει σημαντικές πληροφορίες για την ασφάλεια του φαρμάκου τις οποίες θα πρέπει να γνωρίζετε πριν λάβετε Trudexa καθώς και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Trudexa. Φυλάξτε την Ειδική Ενημερωτική Κάρτα μαζί με το φύλλο οδηγιών χρήσης
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το Trudexa και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Trudexa
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Trudexa
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Trudexa
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ TRUDEXA ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Trudexa προορίζεται για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της ψωριασικής αρθρίτιδας και της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας. Είναι ένα φάρμακο που μειώνει τη φλεγμονώδη διεργασία αυτών των νόσων. Η δραστική ουσία, το adalimumab, είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα παραγόμενο από κυτταρικές καλλιέργειες. Τα μονοκλωνικά αντισώματα είναι πρωτεΐνες που αναγνωρίζουν και δεσμεύονται με άλλες μοναδικές πρωτεΐνες. Το adalimumab δεσμεύεται με μια

ειδική πρωτεΐνη (παράγοντα νέκρωσης των όγκων ή TNFα), η οποία παρουσιάζεται σε αυξημένα επίπεδα σε φλεγμονώδεις νόσους, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η ψωριασική αρθρίτιδα και η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα.

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μια φλεγμονώδης νόσος των αρθρώσεων. Εάν υποφέρετε από μετρίως έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, μπορεί αρχικά να σας χορηγηθούν άλλα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα, όπως η μεθοτρεξάτη. Εάν δεν ανταποκριθείτε ικανοποιητικά σε αυτά τα φάρμακα, θα σας χορηγηθεί το Trudexa για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Το Trudexa μπορεί επίσης να χορηγηθεί για τη θεραπεία της σοβαρής, ενεργού και εξελισσόμενης ρευματοειδούς αρθρίτιδας χωρίς να έχει προηγηθεί θεραπεία με μεθοτρεξάτη.

Το Trudexa έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει τις βλάβες στο χόνδρο και στα οστά των αρθρώσεών σας που προκαλούνται από τη νόσο και βελτιώνει τη φυσική δραστηριότητα.

Συνήθως το Trudexa χορηγείται με μεθοτρεξάτη. Εάν ο γιατρός σας καθορίσει ότι η χορήγηση της μεθοτρεξάτης είναι ακατάλληλη, τότε το Trudexa μπορεί να χορηγηθεί μόνο του.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Η ψωριασική αρθρίτιδα είναι μια φλεγμονή των αρθρώσεων που συνδέεται με ψωρίαση.

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα είναι μία φλεγμονώδης νόσος της σπονδυλικής στήλης. Εάν πάσχετε από αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα θα σας χορηγηθούν αρχικά άλλα φάρμακα. Εάν δεν ανταποκριθείτε αρκετά καλά σε αυτά, θα σας χορηγηθεί Trudexa ώστε να μειωθούν τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου σας.

Νόσος του Crohn

Η νόσος του Crohn είναι μια φλεγμονώδης νόσος του πεπτικού συστήματος. Εάν πάσχετε από νόσο του Crohn θα πρέπει να σας δοθεί αρχικά άλλη φαρμακευτική αγωγή. Εάν δεν ανταποκριθείτε αρκετά καλά σε αυτή τη φαρμακευτική αγωγή, θα σας δοθεί Trudexa ώστε να μειωθούν τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου σας.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ TRUDEXA

Μη χρησιμοποιήσετε το Trudexa

- Σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στο adalimumab ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Trudexa
- Σε περίπτωση σοβαρής λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένης και της ενεργού φυματίωσης (βλέπε «Προσέξτε ιδιαίτερα με το Trudexa»). Είναι σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν έχετε συμπτώματα λοίμωξης, όπως π.χ. πυρετό, πληγές, αίσθημα κόπωσης ή οδοντικά προβλήματα
- Σε περίπτωση μέτριας ή σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν είχατε ή έχετε σοβαρή καρδιακή νόσο. (βλέπε «Προσέξτε ιδιαίτερα με το Trudexa»).

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Trudexa

- Εάν εμφανίσετε αλλεργικές αντιδράσεις, όπως αίσθημα σφιξίματος στο θώρακα, δύσπνοια, ζάλη, οίδημα ή εξάνθημα διακόψτε τις ενέσεις Trudexa και επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας
- Το κάλυμμα της βελόνας περιέχει φυσικό ελαστικό (latex). Αυτό είναι πιθανό να προκαλέσει σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις σε ασθενείς ευαίσθητους στο latex. Οι ασθενείς οι οποίοι έχουν γνωστή ευαισθησία στο latex θα πρέπει να ενημερώνονται ώστε να αποφεύγουν να αγγίζουν το εσωτερικό μέρος
- Εάν έχετε μια λοίμωξη, συμπεριλαμβανομένων των μακροχρόνιων ή των τοπικών λοιμώξεων (για παράδειγμα, έλκος κνήμης) συμβουλευθείτε το γιατρό σας πριν αρχίσετε την αγωγή με το Trudexa. Εάν δεν είστε βέβαιος, παρακαλείσθε να επικοινωνήσετε με το γιατρό σας
- Μπορεί να εμφανίσετε λοιμώξεις ευκολότερα ενώ λαμβάνετε τη θεραπεία Trudexa, που συμπεριλαμβάνουν σοβαρές λοιμώξεις, φυματίωση, ευκαιριακές λοιμώξεις και σηψαιμία, η οποία σε σπάνιες περιπτώσεις είναι πιθανό να είναι απειλητική για τη ζωή. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν παρουσιάσετε συμπτώματα όπως πυρετό, πληγές, αίσθημα κόπωσης ή οδοντικά προβλήματα
- Επειδή έχουν αναφερθεί περιπτώσεις φυματίωσης σε ασθενείς που έλαβαν το Trudexa, ο γιατρός σας θα σας εξετάσει για σημεία και συμπτώματα φυματίωσης πριν αρχίσετε να λαμβάνετε το Trudexa. Η εξέταση αυτή θα περιλαμβάνει ένα λεπτομερές ιατρικό ιστορικό, μια ακτινογραφία θώρακος και δοκιμασία φυματινής. Τα αποτελέσματα αυτών των δοκιμασιών θα πρέπει να καταγράφονται στην Ειδική Ενημερωτική Κάρτα. Είναι πολύ σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν είχατε ποτέ φυματίωση ή εάν ήλθατε σε στενή επαφή με κάποιον που είχε φυματίωση. Εάν συμπτώματα φυματίωσης (επίμονος βήχας, απώλεια βάρους, αφηρημάδα, ήπιος πυρετός) ή οποιαδήποτε άλλη λοίμωξη εμφανισθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή μετά από αυτή θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας
- Ενημερώστε το γιατρό σας εάν έχετε ιστορικό υποτροπιάζουσών λοιμώξεων ή άλλες καταστάσεις που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο για λοιμώξεις
- Ενημερώστε το γιατρό σας εάν είστε φορέας του ιού της ηπατίτιδας Β, εάν έχετε ενεργό ηπατίτιδα Β, ή υποψιάζεστε ότι βρίσκεστε σε κίνδυνο να μολυνθείτε με τον ιό της ηπατίτιδας. Το Trudexa είναι πιθανό να προκαλέσει επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς οι οποίοι μεταφέρουν τον ιό. Σε κάποιες σπάνιες περιπτώσεις, ειδικά εάν λαμβάνετε και άλλα φάρμακα τα οποία καταστέλλουν το ανοσολογικό σύστημα, η επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β, είναι πιθανό να αποδειχθεί απειλητική για τη ζωή
- Εάν πρόκειται να υποβληθείτε σε εγχείρηση ή σε επέμβαση στα δόντια ενημερώστε το γιατρό σας ότι λαμβάνετε Trudexa
- Εάν υποφέρετε από σκλήρυνση κατά πλάκας, ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν πρέπει να λάβετε το Trudexa
- Ορισμένα εμβόλια δε θα πρέπει να γίνονται ενώ λαμβάνετε το Trudexa. Ρωτήστε το γιατρό σας πριν λάβετε οποιοδήποτε εμβόλιο
- Εάν υποφέρετε από ήπια καρδιακή ανεπάρκεια και λαμβάνετε θεραπεία με Trudexa, η καρδιακή ανεπάρκεια θα πρέπει να παρακολουθείται στενά από το γιατρό σας. Είναι σημαντικό να πείτε στο γιατρό σας εάν είχατε στο παρελθόν ή υποφέρετε από σοβαρό καρδιακό πρόβλημα. Εάν παρουσιάσετε νέα συμπτώματα ή επιδείνωση των συμπτωμάτων της καρδιακής

ανεπάρκειας (π.χ. δύσπνοια ή πρήξιμο ποδιών) θα πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με το γιατρό σας

- Σε μερικούς ασθενείς ο οργανισμός είναι πιθανό να αποτύχει να παράξει αρκετή ποσότητα κυττάρων του αίματος τα οποία βοηθούν τον οργανισμό σας να αντιμετωπίσει τις λοιμώξεις ή σας βοηθά στη διακοπή της αιμορραγίας. Εάν εμφανίσετε πυρετό ο οποίος δεν υποχωρεί, ή μώλωπα ή αιμορραγείτε πολύ εύκολα ή φαίνεστε πολύ χλωμοί, επικοινωνήστε με το γιατρό σας αμέσως. Ο γιατρός σας είναι πιθανό να αποφασίσει να διακόψει τη θεραπεία
- Υπάρχουν πολύ σπάνιες περιπτώσεις εμφάνισης συγκεκριμένων ειδών καρκίνου σε ασθενείς που λαμβάνουν Trudexa ή άλλο TNF ανταγωνιστή. Ασθενείς με πολύ πιο σοβαρή ρευματοειδή αρθρίτιδα οι οποίοι πάσχουν από μακροχρόνια νόσο είναι πιθανό να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης κάποιων ειδών καρκίνου οι οποίοι επηρεάζουν το λεμφικό σύστημα και ονομάζονται λέμφωμα. Εάν λαμβάνετε Trudexa, ο κίνδυνος είναι πιθανό να αυξηθεί. Επιπλέον, πολύ σπάνιες περιπτώσεις μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν Trudexa
- Καρκίνοι, εκτός του λεμφώματος έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με συγκεκριμένου τύπου πνευμονοπάθεια η οποία καλείται Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) στους οποίους έχει χορηγηθεί άλλος TNF ανταγωνιστής. Εάν πάσχετε από ΧΑΠ ή καπνίζετε πολύ, θα πρέπει να συζητήσετε με το γιατρό σας εάν η θεραπεία με έναν TNF ανταγωνιστή είναι κατάλληλη για εσάς.

Χρήση άλλων φαρμάκων

Μπορείτε να λαμβάνετε το Trudexa μαζί με μεθοτρεξάτη ή με συγκεκριμένα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (σουλφασαλαζίνη, υδροξυχλωροκίνη, λεφλουνομίδη και ενέσιμα σκευάσματα χρυσού), στεροειδή ή αναλγητικά φάρμακα συμπεριλαμβανομένων των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων.

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Δε θα πρέπει να λαμβάνετε Trudexa με φάρμακα τα οποία περιέχουν τη δραστική ουσία anakinra. Εάν έχετε ερωτήσεις, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στο γιατρό σας.

Χρήση του Trudexa με τροφές και ποτά

Δεδομένου ότι το Trudexa χορηγείται υποδορίως, οι τροφές και τα ποτά δεν επηρεάζουν το Trudexa.

Κύηση και θηλασμός

Οι επιδράσεις του Trudexa σε έγκυες γυναίκες δεν είναι γνωστές και γι' αυτό η χρήση του Trudexa σε εγκύους δε συνιστάται. Θα πρέπει να αποφύγετε την εγκυμοσύνη και πρέπει να χρησιμοποιείτε κατάλληλη αντισύλληψη ενώ χρησιμοποιείτε το Trudexa και για τουλάχιστον 5 μήνες μετά την τελευταία θεραπεία με Trudexa.

Δεν είναι γνωστό εάν το adalimumab περνάει στο μητρικό γάλα.

Εάν θηλάζετε, πρέπει να σταματήσετε το θηλασμό κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Trudexa και για τουλάχιστον 5 μήνες μετά την τελευταία θεραπεία με Trudexa.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το Trudexa δεν επηρεάζει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανές.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του Trudexa

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νάτριο (23 mg) ανά δόση, σχεδόν ελεύθερο νατρίου.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ TRUDEXA ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΡΙΓΓΑ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ

Πάντοτε να παίρνετε το Trudexa αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Το Trudexa ενίεται κάτω από το δέρμα (υποδόρια χρήση). Η συνηθισμένη δοσολογία για ενήλικες με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα είναι 40 mg adalimumab ανά δεύτερη εβδομάδα ως εφάπαξ δόση. Το σύνηθες δοσολογικό σχήμα για τη νόσο του Crohn είναι 80 mg την εβδομάδα 0 ακολουθούμενο από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα ξεκινώντας από την εβδομάδα 2. Στις περιπτώσεις που υπάρχει η αναγκαιότητα για μια πιο γρήγορη ανταπόκριση στη θεραπεία, ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει δόση 160 mg την εβδομάδα 0 (η δόση μπορεί να χορηγηθεί ως 4 ενέσεις σε μία μέρα ή ως 2 ενέσεις ημερησίως για δύο συνεχόμενες ημέρες), 80 mg (2 ενέσεις) την εβδομάδα 2 και ακολούθως 40 mg (1 ένεση) κάθε δεύτερη εβδομάδα. Ανάλογα με την ανταπόκριση σας στη θεραπεία, ο γιατρός σας είναι πιθανό να αυξήσει τη δόση σε 40 mg κάθε εβδομάδα. Θα πρέπει να συνεχίσετε τις ενέσεις Trudexa για όσο χρόνο σας υποδείξει ο γιατρός σας. Η τροφή και το ποτό δεν επηρεάζει το Trudexa.

Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα η χορήγηση της μεθοτρεξάτης συνεχίζεται όσο χορηγείται το Trudexa. Εάν ο γιατρός σας καθορίσει ότι η χορήγηση της μεθοτρεξάτης είναι ακατάλληλη, τότε το Trudexa μπορεί να χορηγηθεί μόνο του.

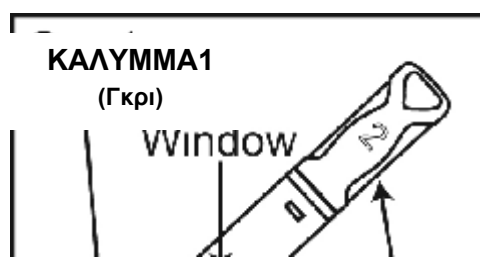
Εάν πάσχετε από ρευματοειδή αρθρίτιδα και δε λαμβάνετε μεθοτρεξάτη μαζί με το Trudexa, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας χορηγήσει 40 mg κάθε εβδομάδα.

Ενίοντας το Trudexa μόνοι σας

Οι ακόλουθες οδηγίες εξηγούν τον τρόπο με τον οποίον γίνεται η ένεση Trudexa χρησιμοποιώντας τη προγεμισμένη σύριγγα τύπου πένας. Παρακαλώ διαβάστε προσεκτικά τις οδηγίες και ακολουθήστε τις βήμα προς βήμα. Ο γιατρός σας ή ο βοηθός του θα σας καθοδηγήσουν σχετικά με την τεχνική για να κάνετε μόνος σας την ένεση. Μην επιχειρήσετε να κάνετε μόνος σας την ένεση παρά μόνον όταν είστε σίγουρος ότι έχετε κατανοήσει τον τρόπο ετοιμασίας και εκτέλεσης της ένεσης. Μετά από κατάλληλη εκπαίδευση, μπορείτε να κάνετε μόνος σας την ένεση ή να σας την κάνει κάποιο άλλο άτομο, όπως για παράδειγμα κάποιο μέλος της οικογένειάς σας ή κάποιος φίλος.

Τι πρέπει να κάνω πριν κάνω μια υποδόρια ένεση Trudexa?

1. Πλύνετε καλά τα χέρια σας
2. Πάρτε από του ψυγείου ένα δίσκο με μια δόση που περιέχει μία προγεμισμένη σύριγγα τύπου πένας Trudexa
3. Μην ανακινείτε ή ρίχνετε κάτω τη προγεμισμένη σύριγγα τύπου πένας
4. Τοποθετήστε τα ακόλουθα αντικείμενα επάνω σε μια καθαρή επιφάνεια
 - Μια προγεμισμένη σύριγγα τύπου πένας Trudexa
 - Ένα επίθεμα αλκοόλης



ΠΑΡΑΘΥΡΟ

ΕΠΙΘΕΜΑ

ΚΑΛΥΜΜΑ 2

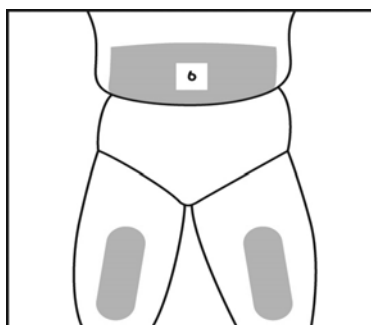
(Βυσσινί)

5. Κοιτάξτε την ημερομηνία λήξης στην ετικέτα της προγεμισμένης σύριγγας τύπου πένα (ΛΗΞΗ:). Μη χρησιμοποιήσετε το προϊόν εάν έχει λήξει ο μήνας και το έτος που αναγράφονται
6. Κρατήστε τη προγεμισμένη σύριγγα τύπου πένα με το γκρι κάλυμμα (με την ένδειξη 1) προς τα πάνω. Ελέγξτε την εμφάνιση του διαλύματος Trudexa στα παράθυρα στα πλάγια της προγεμισμένης σύριγγας τύπου πένα. Θα πρέπει να είναι διαυγή και άχρωμα. Εάν είναι θολό ή ξεθωριασμένο ή υπάρχουν νιφάδες ή σωματίδια σε αυτό, δε θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε. Μη χρησιμοποιήσετε προγεμισμένη σύριγγα τύπου πένα η οποία είναι παγωμένη ή εάν έχει εκτεθεί απευθείας στο φως του ήλιου.



Που θα πρέπει να κάνω την ένεση?

1. Επιλέξτε ένα σημείο στο ανώτερο σημείο του μηρού ή στο στομάχι (εκτός από την περιοχή γύρω από τον ομφαλό)



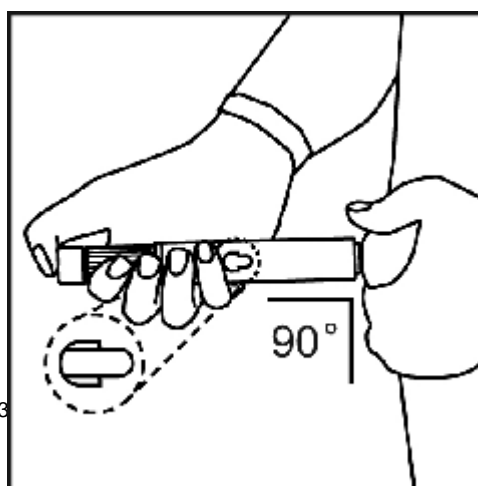
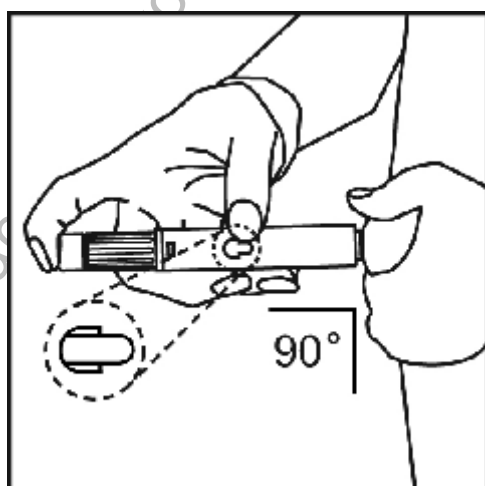
2. Αλλάζετε το μέρος που κάνετε την ένεση κάθε φορά ώστε να μην ερεθιστεί μία περιοχή. Κάθε νέα ένεση θα πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 3 εκατοστά από το σημείο της προηγούμενης ένεσης
3. Μην κάνετε την ένεση σε περιοχή όπου το δέρμα είναι κόκκινο, μωλωπισμένο, ή σκληρό. Αυτό μπορεί να σημαίνει ότι υπάρχει λοίμωξη.

Πως κάνω την ένεση?

1. Καθαρίστε την περιοχή του δέρματος με το επίθεμα αλκοόλης που περιέχεται, κάνοντας μια κυκλική κίνηση. Μην αγγίζετε ξανά την περιοχή πριν την ένεση
2. Κρατήστε την προγεμισμένη σύριγγα τύπου πένας με το ένα χέρι με το γκρι κάλυμμα (1) προς τα κάτω. Με το άλλο χέρι, τραβήξτε το γκρι κάλυμμα (1) απευθείας και βγάλτε το καπάκι. Ελέγξτε ότι το μικρό γκρι κάλυμμα της βελόνας έχει βγει μαζί με το καπάκι. Το λευκό περίβλημα της βελόνας θα εμφανιστεί. Μην προσπαθήσετε να αγγίξετε τη βελόνα η οποία βρίσκεται μέσα στο κάλυμμα. **ΜΗΝ ΕΠΑΝΑΤΟΠΟΘΕΤΗΣΕΤΕ** το κάλυμμα, καθώς είναι πιθανό να καταστρέψετε τη βελόνα εσωτερικά.
3. Τραβήξτε το βυσσινί καπάκι (με την ένδειξη 2) κατευθείαν ώστε να εμφανιστεί το βυσσινί κουμπί ενεργοποίησης στην κορυφή. Η προγεμισμένη σύριγγα τύπου πένας είναι έτοιμη προς χρήση. Μην πιέσετε το βυσσινί κουμπί ενεργοποίησης μέχρι να τοποθετηθεί κανονικά διότι αυτό θα οδηγήσει σε έξοδο του φαρμάκου. **ΜΗΝ ΕΠΑΝΑΤΟΠΟΘΕΤΗΣΕΤΕ** το καπάκι καθώς αυτό θα βλάψει την πένα για την έξοδο του φαρμάκου.

Κάνοντας την ένεση

1. Με το ελεύθερο χέρι πιάστε μαλακά την καθαρισμένη περιοχή του δέρματος και κρατήστε σταθερά (βλέπε παρακάτω)
2. Κρατήστε τη λευκή άκρη της προγεμισμένης σύριγγας τύπου πένας σε ορθή γωνία (90 μοιρών) προς το δέρμα, ώστε να μπορείτε να δείτε το παράθυρο
3. Κρατώντας το κάλυμμα της προγεμισμένης σύριγγας τύπου πένας, πιέστε κάτω απαλά στην περιοχή της ένεσης (κρατώντας σταθερά χωρίς να μετακινείτε)
4. Με το δείκτη ή τον αντίχειρα, πιέστε το βυσσινί κουμπί στην κορυφή όταν είστε έτοιμοι να ξεκινήσετε την ένεση (βλέπε παρακάτω). Θα ακούσετε ένα 'κλικ' καθώς η βελόνα απελευθερώνεται και θα νιώσετε ένα τσίμπημα καθώς η βελόνα προχωράει
5. Κρατήστε και συνεχίστε να πιέζετε σταθερά ώστε να κρατήσετε την προγεμισμένη σύριγγα τύπου πένας με σταθερή πίεση στην περιοχή για **10 δευτερόλεπτα** ώστε να ολοκληρωθεί η ένεση. Μην μετακινείτε την προγεμισμένη σύριγγα τύπου πένας καθώς γίνεται η ένεση



6. Θα δείτε να μετακινείται μια κίτρινη ένδειξη μέσα στα παράθυρα κατά τη διάρκεια της ένεσης. Η ένεση ολοκληρώνεται όταν η κίτρινη ένδειξη σταματάει να μετακινείται
7. Απομακρύνετε την προγεμισμένη σύριγγα τύπου πέννας από την περιοχή της ένεσης. Το κάλυμμα της λευκής βελόνας θα μετακινηθεί προς τα κάτω πάνω από τη βελόνα και θα κλειδωθεί μέσα στην περιοχή πάνω από την άκρη της βελόνας. Μην προσπαθήσετε να αγγίξετε τη βελόνα. Το κάλυμμα της λευκής βελόνας βρίσκεται εκεί για να σας προστατεύσει.



8. Είναι πιθανό να εμφανιστεί μια κηλίδα αίματος στην περιοχή του αίματος. Μπορείτε να πιέσετε ένα κομμάτι βαμβάκι ή ένα κομμάτι γάζας πάνω στην περιοχή της ένεσης για 10 δευτερολέπτα. Μην τρίβετε την περιοχή της ένεσης. Χρησιμοποιήστε ένα αυτοκόλλητο επίδεσμο εάν το επιθυμείτε.

Απόρριψη υλικών

- Μην τοποθετείτε οποιοδήποτε απο το καπάκια ξανά στην προγεμισμένη σύριγγα τύπου πέννας
- Πετάξτε αμέσως τη χρησιμοποιημένη σύριγγα στο ειδικό δοχείο, σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, της νοσοκόμου ή του φαρμακοποιού σας
- Φυλάξτε αυτόν τον περιέκτη σε θέση που δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.
- Μην απορρίπτετε ποτέ τις προγεμισμένες σύριγγες τύπου πέννας που έχετε χρησιμοποιήσει σε κοινό κάδο απορριμάτων του σπιτιού σας
- Χρησιμοποιήστε κάθε προγεμισμένη σύριγγα τύπου πέννας μόνο για μία ένεση.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Trudexa από την κανονική

Εάν κατά λάθος κάνετε την ένεση του Trudexa πιο συχνά από ότι σας είπε ο/η γιατρός σας, θα πρέπει να καλέσετε το γιατρό σας και να του/της πείτε ότι πήρατε μεγαλύτερη δόση. Θα πρέπει να έχετε πάντοτε την εξωτερική συσκευασία ή την προγεμισμένη σύριγγα τύπου πέννας του φαρμάκου μαζί σας, ακόμη και όταν είναι άδεια.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Trudexa

Εάν ξεχάσετε να κάνετε την ένεση, θα πρέπει να κάνετε την ένεση για την επόμενη δόση του Trudexa αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Κατόπιν θα συνεχίσετε την επόμενη δόση την ημέρα που είχε αρχικά προγραμματισθεί, εάν δεν είχατε ξεχάσει τη δόση.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Trudexa μπορεί να έχει παρενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ελαφρές έως μέτριες. Όμως κάποιες μπορεί να είναι σοβαρές και να απαιτούν θεραπεία. Παρενέργειες μπορεί να εμφανιστούν το λιγότερο μέσα σε διάστημα 5 μηνών μετά την τελευταία θεραπεία.

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν παρατηρήσετε κάποιο από τα ακόλουθα:

- Σοβαρό εξάνθημα, κνίδωση ή άλλα σημεία αλλεργικής αντίδρασης
- Οίδημα προσώπου, χεριών και ποδιών
- Αναπνευστικό πρόβλημα, δυσκολία κατάποσης
- Δυσκολία αναπνοής κατά την προσπάθεια ή κατά την κατάκλιση ή οίδημα στα πόδια
- Ευρήματα και συμπτώματα ύποπτα για αιματολογικές διαταραχές όπως παρατεταμένος πυρετός, μώλωπες, αιμορραγία, ωχρότητα.

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν παρατηρήσετε κάποιο από τα ακόλουθα:

- Σημεία λοίμωξης, όπως πυρετός, αίσθημα κακουχίας, πηγές, οδοντικά προβλήματα, αίσθηση καύσου κατά την ούρηση
- Αίσθημα αδυναμίας ή κόπωσης
- Βήχα
- Κνησμό
- Μούδιασμα
- Διπλή όραση
- Αδυναμία χεριών ή ποδιών.

Τα παραπάνω συμπτώματα μπορεί να αποτελούν ένδειξη για τις ακόλουθες παρενέργειες, οι οποίες έχουν παρατηρηθεί με το Trudexa:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$ ασθενείς):

- αντιδράσεις της θέσης ένεσης (που συμπεριλαμβάνουν άλγος, οίδημα, ερυθρότητα ή κνησμό)

Συχνές ($\geq 1/100$ και $< 1/10$ ασθενείς):

- λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού (όπως βρογχίτιδα, πνευμονία)
- λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού (συμπεριλαμβανομένων κρυολογήματος, καταρροής, λοίμωξης παραρρινίων κόλπων)
- ουρολοίμωξη, φλύκταινες, έρπητας ζωστήρας
- ζάλη, συμπεριλαμβανομένου λιγού, κεφαλαλγία
- φλεγμονή οφθαλμού
- βήχας, πονόλαιμος
- ναυτία, διάρροια, κοιλιακό άλγος, εξέλκωση του στόματος
- αυξημένα ηπατικά ένζυμα
- εξάνθημα, κνησμός, απώλεια μαλλιών
- κόπωση
- πυρετός

Όχι συχνές ($> 1/1000$ και $\leq 1/100$ ασθενείς):

- σοβαρές λοιμώξεις (όπως σηψαιμία [δηλητηρίαση του αίματος]), σηπτική αρθρίτιδα, μυκητιασικές λοιμώξεις
 - ακροχόρδονες δέρματος
 - αναιμία, χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων
 - αλλεργικές αντιδράσεις
 - αυξημένες τιμές λιπιδίων, διαταραχές της όρεξης
 - άγχος, κατάθλιψη, υπνηλία και δυσκολίες ύπνου
 - νευρικές διαταραχές (όπως κατά πλάκας σκλήρυνση, φλεγμονή οπτικού νεύρου), διαταραχές της γεύσης, διαταραχές της όρασης
 - ενόχληση στην περιοχή του αυτιού
- αίσθημα ταχυπαλμίας, υψηλή αρτηριακή πίεση
 - άσθμα, δυσκολία στην αναπνοή
 - κοιλιακά συμπτώματα (όπως έμετος, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα), αιμορραγία από τον πρωκτό
 - δερματικές διαταραχές (όπως ψωρίαση, έκζεμα ή λοιμώξεις), κνησμώδες εξάνθημα, αργή επούλωση τραύματος
 - μυϊκή αδυναμία
 - διαταραχές των ουροφόρων οδών (όπως αίμα στα ούρα, αυξημένη συχνουρία)
 - αυξημένη αιμορραγία εμμήνου ρύσεως
 - γριπώδη συμπτώματα, θωρακικό άλγος, οίδημα στα πόδια

Σπάνιες (< 1/1000)

- γλαύκωμα
- καρκίνος δέρματος
- διαταραχές του θυρεοειδούς
- πρωτεΐνη στα ούρα

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν Trudexa: φυματίωση και άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις (λοιμώξεις οι οποίες προκύπτουν όταν η αντίσταση στην ασθένεια μειώνεται)
πνευμονοπάθεια.

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ TRUDEXA

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το Trudexa μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση/στην κυψέλη/στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ: Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα τύπου πέννας στο εξωτερικό κουτί. Μην καταψύχετε.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Το Trudexa 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα τύπου πέννας διατίθεται ως στείρο διάλυμα 40 mg adalimumab διαλυμένο σε 0,8 ml.

Τι περιέχει το Trudexa

Η δραστική ουσία είναι adalimumab.

Τα άλλα συστατικά είναι μαννιτόλη, μονοϋδρικό κιτρικό οξύ, κιτρικό νάτριο, δισόξινο διυδρικό φωσφορικό νάτριο, φωσφορικό διυδρικό δινάτριο, χλωριούχο νάτριο, πολυσορβικό 80, υδροξείδιο του νατρίου και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του προγεμισμένης σύριγγας τύπου πέννας Trudexa και περιεχόμενο της συσκευασίας

Η προγεμισμένη σύριγγα τύπου πέννας Trudexa είναι μια γκρι και βυσσινί χρώματος πένα μίας χρήσης η οποία περιέχει μια γυάλινη σύριγγα με Trudexa. Υπάρχουν δύο καλύμματα το ένα είναι γκρι και έχει την ένδειξη '1' και το άλλο είναι βυσσινί και έχει την ένδειξη '2'. Υπάρχει ένα παράθυρο σε κάθε πλευρά της πέννας μέσω του οποίου μπορείτε να δείτε το διάλυμα Trudexa μέσα στη σύριγγα.

Η προγεμισμένη σύριγγα τύπου πέννας Trudexa διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 1, 2, 4 και 6 προγεμισμένες σύριγγες τύπου πέννας. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα τύπου πέννας συνοδεύεται από ένα επίθεμα αλκοόλης. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. Το Trudexa διατίθεται επίσης σε φιαλίδιο ή σε προγεμισμένη σύριγγα.

Κάτοχος αδειας κυκλοφορίας

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
United Kingdom

Παραγωγός

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

Т.П. Абот Лабораторис С.А.
ул. Оборище № 45

Magyarország

Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.
Teve u. 1/a-c.
H-1139 Budapest

София 1504

Тел.: + 359 2 846 8429

Česká republika

Abbott Laboratories s. r. o.

Hadovka Office Park

Evropská 2590/33d

CZ-160 00 Praha 6

Tel: + 420 267 292 111

Danmark

Abbott Laboratories A/S

Smakkedalen 6

DK-2820 Gentofte

Tlf: + 45 39 77-00-00

Deutschland

Abbott GmbH & Co. KG

Max-Planck-Ring 2

D-65205 Wiesbaden

Tel: + 49 (0) 6122 58-0

Eesti

Abbott Laboratories Baltics

Vienibas 87h

LV-1004 Riia

Läti

Tel: + 371 7605580

Ελλάδα

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ)Α.Β.Ε.Ε.

Λεωφόρος Βουλιαγμένης 512

GR 174 56 Άλιμος, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 0 9985-222

España

Abbott Laboratories, S.A.

Avenida de Burgos, 91

E-28050 Madrid

Tel: + 34 9 1 337-5200

France

Abbott France

10, rue d'Arcueil

BP 90233

F-94528 Rungis Cedex

Tél: + 33 (0) 1 45 60 25 00

Ireland

Abbott Laboratories, Ireland, Ltd

4051 Kingswood Drive

Citywest Business Campus

IRL – Dublin 24,

Tel: + 353 (0) 1 469-1500

Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited

79, Simpson Street,

Marsa HMR 14,

Malta.

Tel: + 356 22983201

Nederland

Abbott BV

Siriusdreef 51

NL-2132 WT Hoofddorp

Tel: + 31 (0) 23 5544400

Norge

Abbott Norge AS

PO Box 1, N-1330 Fornebu

Martin Linges vei 25, N-1367 Snarøya

Tlf: + 47 81 55 99 20

Österreich

Abbott Ges.m.b.H.

Perfektastrasse 84A

A-1230 Wien

Tel: + 43 1 891-22

Polska

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.

ul. Domaniewska 41

PL-02-672 Warszawa

Tel.: + 48 22 606-10-50

Portugal

Abbott Laboratórios, Lda.

Estrada de Alfragide, nº 67

Alfrapark, Edifício D,

P-2610-008 Amadora

Tel: + 351 (0) 21 472 7100

România

Abbott Laboratories S.A.

Bucharest Business Park

Șos. București-Ploiești 1A

Corp B, etaj 3, sector 1

013681 București

Tel: +40 21 529 30 00

Slovenija

Abbott Laboratories d.o.o.

Dunajska 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: + 386 (1) 43 22 322

Ísland

Vistor hf.
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Tel: + 354 535 7000

Italia

Abbott SpA
I-04010 Campoverde di Aprilia
(Latina)
Tel: + 39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Θεοτόκη 4B
1055 Λευκωσία
Τηλ.: + 357 22 34 74 40

Latvija

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Tel: + 371 7605580

Lietuva

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Latvia
Tel: + 371 7605580

Slovenská republika

Abbott Laboratories Slovakia s.r.o.
Trnavská cesta 70
SK-821 02 Bratislava 2
Tel: + 421 (0) 2 4445 4176

Suomi/Finland

Abbott OY
Pihatörmä 1A/Gårdsbrinken 1B
FIN-02240 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4120

Sverige

Abbott Scandinavia AB
Box 509/Gårdsvägen 8
S-169 29 Solna/S-169 70 Solna
Tel: + 46 (0) 8 5465 67 00

United Kingdom

Abbott Laboratories Ltd
Abbott House
Unit 2, Vanwall Road
Vanwall Business Park
Maidenhead
Berkshire SL6 4XE - UK
Tel: + 44 (0) 1628 773355

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά (ημερομηνία)