

PIELIKUMS I
ZĀĻU APRAKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trudexa 40 mg šķīdums injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

0,8 ml vienas devas flakonā ir 40 mg adalimumaba (*Adalimumab*).

Adalimumabs ir rekombinanta cilvēka monoklonāla antivielas, kas ekspresēta Ķīnas kāmjū olnīcu šūnās.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Reimatoīdais artrīts

Trudexa kombinācijā ar metotreksātu indicēts:

- vidēji smaga vai smaga aktīva reimatoīdā artrīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kad slimību modificējošu pretreimatisma zāļu, tostarp metotreksāta efektivitāte bijusi nepietiekama.
- smaga, aktīva un progresējoša reimatoīdā artrīta ārstēšanai pieaugušajiem, kuri iepriekš nav ārstēti ar metotrekstātu.

Trudexa var lietot monoterapijā gadījumā, ja ir metotreksāta nepanesamība vai kad turpināt ārstēšanu ar metotreksātu nav vēlams.

Lietojot Trudexa kombinācijā ar metotreksātu, rentgenoloģiski samazinājās locītavu bojājumu progresijas ātrums un uzlabojas locītavu fizikālās funkcijas.

Psoriātiskais artrīts

Trudexa indicēts aktīva un progresējoša psoriātiska artrīta ārstēšanai pieaugušajiem, kad atbildes reakcija pret iepriekšēju slimību modificējošu pretreimatisma medikamentozu terapiju nav bijusi pietiekama.

Ankilozējošais spondilīts

Trudexa indicēts smaga, aktīva ankilozējoša spondilīta ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem nav bijusi pietiekama atbildes reakcija pret standartterapiju.

Krona slimība

Trudexa ir indicēts smagas, aktīvas Krona slimības ārstēšanai pacientiem, kuriem nav bijusi atbildes reakcija, neskatoties uz pilnu un adekvātu ārstēšanas kursu ar kortikosteroīdu un/vai imūnsupresantu, vai arī kuriem ir šādas terapijas nepanesamība vai medicīniskas kontraindikācijas.

Sākotnējai ārstēšanai Trudexa jālieto kombinācijā ar kortikosteroīdiem. Trudexa var lietot monoterapijā, ja ir kortikosteroīdu nepanesamība vai, ja ārstēšanas turpināšana ar kortikosteroīdiem nav piemērota (skatīt apakšpunktu 4.2).

4.2 Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Trudexa jāsāk un jāveic ārstiem-speciālistiem ar pieredzi reimatoīdā artrīta, psoriātiskā artrīta, ankilozējošā spondilīta vai Krona slimības diagnosticēšanā un ārstēšanā. Ar Trudexa ārstētiem pacientiem jāizsniedz īpaša brīdinājuma kartīte.

Ja ārsts uzskata par piemērotu, pēc pareizas injekcijas tehnikas apguves un ar nepieciešamo medicīnisko uzraudzību, pacients pats sev var injicēt Trudexa.

Ārstēšanas laikā ar Trudexa jāizvēlas optimāla vienlaikus lietotās terapijas (piemēram, kortikosteroīdu un/vai imūnmodulējošo līdzekļu) deva.

Pieaugušie

Reimatoīdais artrīts

Ieteicamā Trudexa deva pieaugušiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu ir 40 mg adalimumaba, ko injicē katrā otrajā nedēļā vienas devas veidā subkutāni. Ārstēšanas laikā ar Trudexa jāturpina metotreksāta lietošana.

Ārstēšanas laikā ar Trudexa var turpināt glikokortikoīdu, salicilātu, nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu, kā arī pretsāpju līdzekļu lietošanu. Par lietošanu kombinācijā ar citām slimību modificējošām pretreimatisma zālēm, izņemot metotreksātu, skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.1.

Monoterapijas gadījumā dažiem pacientiem, kam pavājinās atbildes reakcija, lietderīga varētu būt devas palielināšana līdz 40 mg adalimumaba katru nedēļu.

Psoriātiskais artrīts un ankilozējošais spondilīts

Ieteicamā Trudexa deva pacientiem ar psoriātisko artrītu un ankilozējošo spondilītu ir 40 mg adalimumaba, ko ievada katru otro nedēļu vienas devas veidā subkutānā injekcijā.

Pieejamie dati liecina, ka klīniskā atbildes reakcija visu iepriekš minēto indikāciju gadījumā parasti tiek sasniegta pēc 12 ārstēšanas nedēļām. Rūpīgi jāapsver terapijas turpināšanas nepieciešamība pacientam, kuram šajā periodā nenovēro atbildes reakciju.

Krona slimība

Ieteicamā Trudexa sākotnējās dozēšanas shēma pieaugušiem pacientiem ar smagu Krona slimību ir 80 mg 0. nedēļā un pēc tam 40 mg 2. nedēļā. Ja ir nepieciešama ātrāka atbildes reakcija pret ārstēšanu, var izmantot šādu shēmu: 160 mg 0. nedēļā (devu var ievadīt četru injekciju veidā vienā dienā vai divu injekciju veidā dienā divas dienas pēc kārtas), 80 mg 2. nedēļā, apzinoties, ka šajā periodā ir lielāks blakusparādību risks.

Pēc sākotnējās ārstēšanas ieteicamā deva ir 40 mg katru otro nedēļu, subkutānas injekcijas veidā. Ja pacients ir pārtraucis Trudexa lietošanu un slimības pazīmes un simptomi atjaunojas, Trudexa var ievadīt arī atkārtoti. Atkārtotas lietošanas pieredze pēc vairāk nekā 8 nedēļu starplaika kopš iepriekšējās devas ievadīšanas ir maza.

Balstterapijas laikā kortikosteroīdu lietošanu var pakāpeniski samazināt atbilstoši klīniskās prakses vadlīnijām.

Dažiem pacientiem, kuriem vērojama atbildes reakcijas pavājināšanās, var būt noderīga devu biežuma palielināšana līdz 40 mg Trudexa katru nedēļu.

Dažiem pacientiem, kuriem nav bijusi atbildes reakcija līdz 4. nedēļai, var būt noderīga balstterapija līdz 12. nedēļai. Terapijas turpināšana pacientam, kuram nav bijusi atbildes reakcija šajā periodā, ir rūpīgi atkārtoti jāizvērtē.

Gados vecāki pacienti

Devu nav jāpielāgo.

Bērni un pusaudži

Nav lietošanas pieredzes bērniem.

Traucēta nieru un/vai aknu darbība

Trudexa lietošana šajās pacientu grupās nav pētīta. Nav iespējams sniegt norādījumus par devām.

4.3 Kontrindikācijas

Palielināta jutība pret aktīvo vielu vai pret kādu no palīgvielām.

Aktīva tuberkuloze vai citas smagas infekcijas, piemēram, sepse, un oportūnistiskas infekcijas (skatīt apakšpunktu 4.4).

Vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja (III/IV pakāpe pēc NYHA klasifikācijas) (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Infekcijas

Pirms ārstēšanas ar Trudexa, tās laikā, kā arī pēc tam pacienti rūpīgi jānovēro, vai neattīstās infekcijas, tostarp tuberkuloze. Adalimumaba izvadišana var ilgt pat piecus mēnešus, tāpēc novērošana jāveic visu šo periodu.

Ārstēšanu ar Trudexa nedrīkst uzsākt pacientiem ar aktīvu infekciju, tostarp hronisku vai lokalizētu infekciju, līdz tā netiek kontrolēta.

Pacienti, kam ārstēšanas laikā ar Trudexa attīstās jauna infekcija, rūpīgi jānovēro. Trudexa lietošana jāpārtrauc, ja pacientam attīstās jauna smaga infekcija, līdz brīdim, kad infekcija tiek kontrolēta. Ārstam jābūt piesardzīgam apsverot Trudexa lietošanu pacientiem ar recidivējošu infekciju anamnēzē vai pastāvot citiem apstākļiem, kas var radīt noslieci uz infekciju attīstību, tostarp vienlaicīga imūnsupresīvu līdzekļu lietošana.

Saistībā ar Trudexa lietošanu saņemti ziņojumi par nopietnām infekcijām, sepsi, tuberkulozi un citām oportūnistiskām infekcijām, tostarp par nāves gadījumiem.

Nopietnas infekcijas

Klīniskajos pētījumos atklāts palielināts nopietnu infekciju risks pacientiem, kuri saņēma Trudexa, arī ziņojumi pēcreģistrācijas periodā apstiprina šo novērojumu. Īpaši nozīmīgas ir tādas infekcijas kā pneimoniya, pielonefrīts, septisks artrīts un septicēmija.

Tuberkuloze

Ir bijuši ziņojumi par tuberkulozi pacientiem, kuri saņēma Trudexa. Jāpiezīmē, ka vairumā šo ziņojumu tuberkuloze bija ekstrapulmonāla, t. i., diseminēta.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Trudexa, visi pacienti jāpārbauda, vai viņiem nav aktīva vai neaktīva (latenta) tuberkulozes infekcija. Šai pārbaudei jāietver detalizēta medicīniska anamnēze ar personisku tuberkulozes anamnēzi vai iespējamu iepriekšēju saskari ar aktīvas tuberkulozes pacientiem un iepriekš un/vai pašlaik veiktu imūnsupresīvu terapiju. Visiem pacientiem jāveic atbilstoši skrīninga testi, t. i., tuberkulīna ādas tests un krūškurvja rentgenogramma (jāievēro vietējie ieteikumi). Šo testu veikšanu ieteicams atzīmēt pacienta brīdinājuma kartītē. Atgādinām ārstiem par pseidonegatīva tuberkulīna ādas testa rezultāta iespējamību, īpaši smagi slimiem pacientiem vai pacientiem ar pavājinātu imunitāti.

Ja diagnosticēta aktīva tuberkuloze, Trudexa terapiju nedrīkst uzsākt (skatīt apakšpunktu 4.3).

Ja diagnosticēta latentā tuberkuloze, pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Trudexa, jāveic atbilstoša prettuberkulozes profilakse saskaņā ar vietējiem ieteikumiem. Šādā situācijā ļoti rūpīgi jāapsver Trudexa terapijas riska/ieguvuma attiecība.

Pacientam jābūt informētam, ka jāmeklē medicīniskā palīdzība, ja ārstēšanas laikā ar Trudexa vai pēc tās rodas par tuberkulozes infekciju liecinošas pazīmes/simptomi (piemēram, nepārejošs klepus, novājēšana/ķermeņa masas samazināšanās, nedaudz paaugstināta ķermeņa temperatūra).

Citas oportūnistiskas infekcijas

Bijuši ziņojumi par nopietnām un smagām oportūnistiskām infekcijām, saistītām ar Trudexa terapiju, piemēram, par pneimocistītu *carinii pneumonia*, diseminētu histoplazmozi, listeriozi un aspergillozi.

Ja pacientam, kurš saņem Trudexa, parādās ilgstoši/netipiski infekcijas simptomi/pazīmes vai ir vispārēja stāvokļa pasliktināšanās, jāizvērtē prevalējošas oportūnistiskas infekcijas iespēja.

B hepatīta reaktivācija

B hepatīta reaktivācija radās ar TNF-antagonistu, tostarp Trudexa ārstētiem pacientiem, kuri bija hroniski šī vīrusa nēsātāji. Dažos gadījumos bija letāls iznākums. Pacientiem ar HBV infekcijas risku pirms ārstēšanas sākšanas ar Trudexa jāpārbauda, vai nav HBV infekcijas pazīmju. HBV nēsātāji, kuriem ir nepieciešama ārstēšana ar Trudexa, rūpīgi jānovēro visu ārstēšanas laiku un vairākus mēnešus pēc terapijas pabeigšanas, vai neparādās aktīvas HBV infekcijas pazīmes un simptomi. Nav pieejami adekvāti dati par tādu pacientu ārstēšanu, kuri ir HBV nēsātāji, ar pretvīrusu terapiju apvienojumā ar TNF-antagonista terapiju, lai aizkavētu HBV infekcijas reaktivāciju. Pacientiem, kuriem rodas HBV reaktivācija, Trudexa lietošana ir jāpārtrauc un jāsāk efektīva pretvīrusu terapija ar atbilstošu uzturošu ārstēšanu.

Neiroloģiski traucējumi

TNF-antagonistu, tostarp Trudexa, lietošana retos gadījumos bijusi saistīta ar demielinizējošas slimības klīnisko simptomu un/vai radiogrāfisko pierādījumu pirmreizēju rašanos vai pastiprināšanos. Ārstam jāievēro piesardzība, apsverot Trudexa lietošanu pacientiem ar iepriekš pastāvošiem vai nesenu atklātiem demielinizējošiem centrālās nervu sistēmas traucējumiem.

Alerģiskas reakcijas

Par smagām alerģiskām blakusparādībām subkutānas Trudexa ievadīšanas gadījumā klīniskajos pētījumos nav ziņots. Ar Trudexa lietošanu saistītas alerģiskas reakcijas, kas nebija smagas pakāpes, klīniskos pētījumos novēroja reti. Pēcregistrācijas lietošanas laikā ir saņemti ļoti reti ziņojumi par smagām alerģiskām reakcijām, tostarp anafilaksi, pēc Trudexa lietošanas. Ja rodas anafilaktiska reakcija vai cita smaga alerģiska reakcija, Trudexa lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

Šķirces adatas uzgalis satur dabisku gumiju (lateksu). Pacientiem ar jutību pret lateksu tas var izraisīt smagas alerģiskas reakcijas.

Imūnsupresija

Pētījumā ar 64 reimatoīdā artrīta slimniekiem, kas tika ārstēti ar Trudexa, nekonstatēja vēlīnā tipa palielinātas jutības reakciju pavājināšanos, imūnglobulīnu līmeņa pazemināšanos vai efektoro T un B šūnu un NK šūnu, monocītu/makrofāgu un neitrofilu skaitliskas izmaiņas.

Ļaundabīgi jaunveidojumi un limfoproliferatīvi traucējumi

Klīnisko pētījumu par TNF-antagonistiem kontrolētajā daļā pacientiem, kuri saņēma TNF-antagonistus novēroja vairāk ļaundabīgu jaunveidojumu, tostarp limfomas gadījumu nekā kontrolgrupas pacientiem. Taču sastopamība bija neliela. Turklāt reimatoīdā artrīta slimniekiem ar ilgstošu, ļoti aktīvu iekaisīgu slimību ir palielināts limfomas rašanās sākotnējais risks, kas apgrūtinā riska novērtēšanu. Ņemot vērā pašreizējās zināšanas, iespējamo limfomas vai citu ļaundabīgu jaunveidojumu risku ar TNF-antagonistiem ārstētiem pacientiem nevar izslēgt.

Nav veikti pētījumi, kuros būtu piedalījušies pacienti ar ļaundabīgiem jaunveidojumiem anamnēzē vai tādi, kuros pacienti, kam radušies ļaundabīgi jaunveidojumi Trudexa terapijas laikā, turpinātu ārstēšanu. Tāpēc, apsverot Trudexa terapiju šādiem pacientiem, jāievēro papildu piesardzība (skatīt apakšpunktu 4.8).

Izpētes klīniskā pētījumā, kurā tika novērtēta cita anti-TNF līdzekļa – infliksimaba – lietošana pacientiem ar vidēji smagu vai smagu hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), ar infliksimabu ārstētajiem pacientiem, salīdzinot ar kontrolgrupas pacientiem, tika novērots vairāk ļaundabīgu jaunveidojumu gadījumu, pārsvarā plaušās vai galvā un kaklā. Visiem pacientiem anamnēzē bija izteikta smēķēšana. Tāpēc, lietojot jebkuru TNF-antagonistu HOPS slimniekiem, kā arī pacientiem ar palielinātu ļaundabīgu jaunveidojumu risku izteiktas smēķēšanas dēļ, ir jāievēro piesardzība.

Hematoloģiskas reakcijas

TNF-blokatoru lietošanas gadījumā reti ziņots par pancitopēniju, tostarp par aplastisko anēmiju. Trudexa lietošanas gadījumā retumis ziņots par blakusparādībām asinsrades sistēmā, tostarp par medicīniski nozīmīgu citopēniju (piemēram, trombocitopēniju, leukopēniju). Visiem pacientiem, Trudexa lietošanas laikā parādoties par asins diskrazijām liecinošām pazīmēm un simptomiem (piemēram, nepārejošam drudzim, asinsizplūdumiem, asiņošanai, bālūmam), jāiesaka nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību. Pacientiem, kuriem tiek apstiprinātas nozīmīgas hematoloģiskas novirzes, jāapsver Trudexa terapijas pārtraukšanas nepieciešamība.

Vakcinācija

Pētījumā 226 pieaugušiem subjektiem ar reimatoīdo artrītu, kas tika ārstēti ar adalimumabu vai placebo, tika novērota līdzīga atbildes reakcija pret standarta 23-valento pneimokoku vakcīnu un gripas trivalento vīrusu vakcīnu. Nav pieejami dati par infekcijas sekundāru pārvešanu ar dzīvām vakcīnām pacientiem, kuri saņem Trudexa. Pacientus, kuri saņem Trudexa, drīkst vienlaikus vakcinēt, izņemot dzīvas vakcīnas.

Sastrēguma sirds mazspēja

Klīniskā pētījumā ar citu TNF-antagonistu novēroja sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanos un palielinātu mirstību no sastrēguma sirds mazspējas. Pacientiem, kas saņem Trudexa, novēroti arī sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanās gadījumi. Pacientiem ar vieglu sirds mazspēju (I/II pakāpe pēc NYHA klasifikācijas) Trudexa jālieto uzmanīgi. Trudexa ir kontrindicēts vidēji smagas vai smagas sirds mazspējas gadījumā (skatīt apakšpunktu 4.3). Pacientiem, kam rodas jauni sastrēguma sirds mazspējas simptomi vai tie pastiprinās, ārstēšana ar Trudexa jāpārtrauc.

Autoimūni procesi

Ārstēšana ar Trudexa var izraisīt autoimūnu antivielu veidošanos. Nav zināma ilgstošas Trudexa terapijas ietekme uz autoimūnu slimību attīstību. Ja pacientam pēc ārstēšanas ar Trudexa rodas par vilkēdei līdzīgu sindromu liecinoši simptomi un ir pozitīvas anti-dubultspirāles DNS antivielas, turpmāku ārstēšanu ar Trudexa nedrīkst veikt (skatīt apakšpunktu 4.8).

Vienlaicīga alfa TNF-antagonistu un anakinras lietošana

Klīniskos pētījumos ar vienlaicīgu anakinras un cita TNF-antagonista etanercepta – lietošanu novērota nopietnu infekciju attīstība, un, salīdzinot ar etanercepta monoterapiju, papildu klīniskā ieguvuma nebija. Kombinētas etanercepta un anakinras terapijas laikā novēroto blakusparādību veida dēļ, līdzīga toksiska iedarbība iespējama arī kombinētas anakinras un citu TNF-antagonistu lietošanas gadījumā. Tāpēc adalimumaba un anakinras kombinācija nav ieteicama.

Ķirurģiskas operācijas

Pieredze par ķirurģisko operāciju drošību pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Trudexa, ir neliela. Plānojot ķirurģiskas operācijas, jāņem vērā, adalimumaba garais pusizvades periods. Operētie pacienti, kuri saņem Trudexa, ir rūpīgi jānovēro, vai neattīstās infekcijas un jāveic atbilstoši pasākumi. Pieredze par artroplastijas drošību, pacientiem, kuri saņem Trudexa, ir neliela.

Tievo zarnu aizsprostojums

Neveiksmīga Krona slimības ārstēšana var liecināt par fiksētu fibrotisku striktūru, kas var būt jāārstē ķirurģiski. Pieejamie dati liecina, ka Trudexa nepastiprina un neizraisa striktūras.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Trudexa pētīts gan pacientiem ar reimatoīdo artrītu un psoriātisko artrītu, kas lietojuši Trudexa monoterapijā, gan tiem, kas vienlaikus lietojuši metotreksātu. Trudexa lietojot kopā ar metotreksātu, antivielas veidojās maz (< 1%) salīdzinājumā ar monoterapiju. Trudexa lietošana bez metotreksāta izraisīja pastiprinātu antivielu veidošanos, palielinātu adalimumaba klīrensu un samazinātu efektivitāti (skatīt apakšpunktu 5.1).

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Nav klīnisku datu par Trudexa lietošanu grūtniecības laikā.

Ar pērtiķiem veiktā pētījumā par toksisku ietekmi uz attīstību netika atklāti nekādi norādījumi par toksisku ietekmi uz māti, embriotoksicitāti vai teratogenitāti. Preklīniskie dati par toksisku adalimumaba ietekmi postnatālā periodā, kā arī uz auglību nav pieejami (skatīt apakšpunktu 5.3).

TNF α inhibīcija dēļ adalimumabs, lietots grūtniecības laikā, var ietekmēt jaundzimušā normālās imūnās atbildes reakcijas. Adalimumaba lietošana grūtniecības laikā nav ieteicama. Sievietēm reproduktīvā vecumā stingri ieteicams izmantot piemērotus pretapaugļošanās līdzekļus, lai izvairītos no grūtniecības, un turpināt to izmantošanu vēl vismaz piecus mēnešus pēc pēdējās Trudexa devas.

Lietošana zīdīšanas periodā

Nav zināms, vai adalimumabs izdalās mātes pienā un uzsūcas sistēmiski pēc iekšķīgas lietošanas.

Tomēr cilvēka imūnglobulīni izdalās mātes pienā, tāpēc sievietes nedrīkst zīdīt vismaz piecus mēnešus pēc pēdējās Trudexa devas lietošanas.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot iekārtas.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Klīniskajos pētījumos

Trudexa tika pētīts 5293 pacientiem kontrolētos un atklātos pētījumos līdz 60 mēnešu garumā. Šajos pētījumos piedalījās reimatoīdā artrīta slimnieki gan ar īslaicīgu, gan ilgstošu slimību, kā arī pacienti ar psoriātisku artrītu, ankilozējošo spondilītu un Krona slimību. 1. tabulā redzami dati pamatojas uz kontrolētiem pētījumiem (I – IX, CLASSIC I, GAIN un CHARM) (aprakstīti apakšpunktā 5.1), kuros piedalījās 3271 pacients, kas kontrolētajā periodā saņēma Trudexa, un 1809 pacienti, kas saņēma placebo vai aktīvo salīdzinājuma preparātu.

Pacientu daļa, kas pārtrauca ārstēšanu blakusparādību dēļ dubultaklās, placebo kontrolētās I – IX, CLASSIC I, GAIN un CHARM pētījumu daļās, bija 5,7% pacientu, kas lietoja Trudexa, un 5,3% ar kontrolpreparātu ārstēto pacientu.

Blakusparādības, kas vismaz iespējami cēloniski saistītas ar adalimumabu I – IX, CLASSIC I, GAIN un CHARM pētījumos – gan klīniskas, gan laboratoriskas – 1. tabulā sakārtotas pa orgānu sistēmām un pēc sastopamības biežuma (ļoti bieži $\geq 1/10$; bieži $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$; retāk $\geq 1/1000$ līdz $\leq 1/100$ un reti $< 1/1000$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazināšanās secībā.

1. tabula
Nevēlamās blakusparādības klīniskajos pētījumos

Orgānu sistēmu grupa	Sastopamība	Nevēlamā blakusparādība
Infekcijas un parazītozes	Bieži	Apakšējo elpceļu infekcijas (ieskaitot pneimoniju un bronhītu), vīrusu infekcijas (to vidū gripa, herpes infekcijas), kandidoze, bakteriālas infekcijas (to vidū urīnceļu infekcijas), augšējo elpceļu infekcijas
	Retāk	Sepse, oportūnistiskas infekcijas (to vidū tuberkuloze, histoplazmoze), abscesi, locītavu infekcijas, brūču infekcijas, ādas infekcijas (tai skaitā celulīts un impetigo), virspusējas sēnīšu infekcijas (to vidū ādas, nagu un pēdu infekcijas)
	Reti	Nekrotizējošs fascīts, vīrusu meningīts, divertikulīts
Labdabīgi un ļaundabīgi audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Retāk	Ādas papillomas
	Reti	Limfoma, blīvi orgānu audzēji (to vidū krūts, olnīcu, sēklinieku), ādas plakano šūnu karcinoma
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Bieži	Limfopēnija
	Retāk	Neitropēnija (ieskaitot agranulocitozi), leikopēnija, trombocitopēnija, anēmija, limfadenopātija, leukocitoze,

	Reti	Pancitopēnija, idiopātiska trombocitopēnija, purpura
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk	Sistēmiskā sarkanā vilkēde, angioneirotiska tūska, paaugstināta jutība pret zālēm, sezonāla alerģija
	Reti	Seruma slimība
Endokrīnie traucējumi	Reti	Vairogdziedzera slimības (ieskaitot kāksli)
Metabolisma un barošanās traucējumi	Retāk	Hipokaliēmija, paaugstināts lipīdu līmenis, ēstgribas traucējumi (ieskaitot anoreksiju), hiperurikēmija
	Reti	Hiperkalcēmija
Psihiskie traucējumi	Retāk	Garstāvokļa traucējumi, trauksme (tostarp nervozitāte un uzbudinājums)
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Reibonis (ieskaitot vertigo), galvassāpes, neiroloģiski sajūtu traucējumi (ieskaitot parestēzijas)
	Retāk	Ģībonis, migrēna, trīce, miega traucējumi
	Reti	Multiplā skleroze
Acu slimības	Bieži	Infekcija, acs kairinājums vai iekaisums
	Retāk	Redzes traucējumi, acs jutības traucējumi
	Reti	Panoftalmīts, irīts, glaukoma
Ausu un labirinta bojājumi	Retāk	Troksnis ausīs, diskomforta sajūta ausī (ieskaitot sāpes un pietūkumu)
	Reti	Dzirdes zudums
Sirds funkcijas traucējumi	Retāk	Aritmijas, tahikardija, sirdsklauves
	Reti	Sirdsdarbības apstāšanās, koronārās artērijas mazspēja, stenokardija, izsvīdums perikardā
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Retāk	Hipertensija, pietvīkums, hematoma
	Reti	Asinsvada aizsprostojums, aortas stenoze, tromboflebīts, aortas aneirisma
Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži	Klepus, sāpes aizdegunē
	Retāk	Astma, aizdusa, disfonija, aizlikts deguns
	Reti	Plaušu tūska, rīkles tūska, pleirāls izsvīdums, pleirīts

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži	Caureja, sāpes vēderā, stomatīts un čūlas mutē, slikta dūša
	Retāk	Rektāla asiņošana, gastrīts, vemšana, dispepsija, vēdera uzpūšanās, aizcietējumi
	Reti	Zarnu stenoze, kolīts, enterīts, ezofagīts
Aknu un/vai žultsceļu traucējumi	Bieži	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis
	Reti	Aknu nekroze, hepatīts
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Izsitumi, dermatīts un ekzēma, nieze, matu izkrišana
	Retāk	Nātrene, psoriāze, ekhimoze un pastiprināta zilumu veidošanās, purpura
	Reti	<i>Erythema multiforme</i> , pannikulīts
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži	Skeleta muskuļu sāpes
	Reti	Rabdomiolīze
Nieru un urīnceļu traucējumi	Retāk	Hematūrija, nieru darbības traucējumi, urīnpūšļa un urīnizvadkanāla traucējumu simptomi
	Reti	Proteinūrija, sāpes nierēs
Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības	Retāk	Menstruālā cikla un dzemdes asiņošanas traucējumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Reakcijas injekcijas vietā (tostarp sāpes, pietūkums, apsārtums vai nieze)
	Bieži	Pireksija, nogurums (tostarp astēnija un slikta pašsajūta)
	Retāk	Sāpes krūtīs, tūska, gripai līdzīga slimība
Izmeklējumi	Retāk	Paaugstināts kreatīnifosfokināzes līmenis asinīs, pagarināts aktivētā parciālā tromboplastīna laiks, autoantivielu klātbūtne
Traumas un saindēšanās	Retāk	Nejauša trauma, traucēta dzīšana

Reakcijas injekcijas vietā

Divpadsmit kontrolētos pētījumos 16% ar Trudexa ārstēto pacientu radās reakcijas injekcijas vietā (apsārtums un/vai nieze, asiņošana, sāpes vai pietūkums) salīdzinājumā ar 10% pacientu, kas saņēma placebo vai aktīvo kontrolpreparātu. Reakciju dēļ injekcijas vietā zāļu lietošana parasti nebija jāpārtrauc.

Infekcijas

Divpadsmit kontrolētos pētījumos infekciju sastopamība bija 1,49 gadījumi uz pacientgadu ar Trudexa ārstētiem pacientiem un 1,42 gadījumi uz pacientgadu ar placebo un aktīvo kontrolpreparātu ārstētiem pacientiem. Infekcijas pārsvarā bija augšējo elpceļu infekcijas, bronhīts un urīnceļu infekcijas. Vairums pacientu pēc infekcijas likvidēšanas turpināja Trudexa lietošanu.

Smagu infekciju sastopamība bija 0,03 gadījumi uz pacientgadu ar Trudexa ārstētiem pacientiem un 0,03 gadījumi uz pacientgadu ar placebo un aktīvo kontrolpreparātu ārstētiem pacientiem.

Kontrolētos un atklātos pētījumos ar Trudexa ziņots par smagām infekcijām (tostarp par letālām infekcijām, kas radās reti), piemēram, bija ziņojumi par tuberkulozi (tostarp miliāras un ārpusplaušu lokalizācijas) un invazīvām oportunistiskām infekcijām (piemēram, diseminēta histoplazmoze, pneimocistīts *carinii pneumonia*, aspergiloze un listerioze). Vairums tuberkulozes gadījumu radās pirmajos astoņos mēnešos pēc ārstēšanas sākšanas un varētu liecināt par latentas slimības izpausmi.

Ļaundabīgi jaunveidojumi un limfoproliferatīvi traucējumi

Desmit Trudexa pētījumu (I – IX un CHARM) vismaz 12 nedēļas ilgajās kontrolētajās daļās pacientiem ar vidēji smagu vai smagu reimatoīdo artrītu, psoriātisko artrītu, ankilozējošo spondilītu un Krona slimību ļaundabīgus jaunveidojumus, izņemot limfomu un nemelanomas ādas vēzi, novēroja (ar 95% ticamības intervālu) 5,7 gadījumos (3,3, 10,1) uz 1000 pacientgadiem starp 2887 ar Trudexa ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 4,1 gadījumu (1,5, 10,9) uz 1000 pacientgadiem starp 1570 kontrolgrupas pacientiem (vidējais ārstēšanas ilgums bija 5,7 mēneši Trudexa lietotājiem un 5,5 mēneši kontrolgrupas pacientiem). Nemelanomas ādas vēža gadījumu sastopamība (95% ticamības intervāls) bija 7,6 gadījumi (4,7, 12,4) uz 1000 pacientgadiem starp pacientiem, ārstētiem ar Trudexa, un 2,0 gadījumi (0,5, 8,2) uz 1000 pacientgadiem kontrolgrupas pacientiem. No šiem vēža gadījumiem plakanšūnu karcinomas radās (ar 95% ticamības intervālu) 2,4 gadījumos (1,0, 5,7) uz 1000 pacientgadiem starp pacientiem, ārstētiem ar Trudexa, un 0 gadījumos uz 1000 pacientgadiem kontrolgrupas pacientiem. Limfomas gadījumu sastopamība (95% ticamības intervāls) bija 1,0 gadījums (0,2, 3,8) uz 1000 pacientgadiem ar Trudexa ārstētajiem pacientiem un 1,0 gadījums (0,1, 7,3) uz 1000 pacientgadiem kontrolgrupas pacientiem.

Apvienojot desmit klīnisko pētījumu (I – IX un CHARM) kontrolētās daļas un notiekošos atklātos pētījumu pagarinājumus, kuru vidējais ilgums ir aptuveni 2 gadi, piedaloties 4843 pacientiem un aptverot vairāk nekā 13000 terapijas pacientgadus, novērotā ļaundabīgo jaunveidojumu, izņemot limfomas un nemelanomas ādas vēža gadījumus, sastopamība ir aptuveni 13,6 gadījumi uz 1000 pacientgadiem. Novērotā nemelanomas ādas vēža sastopamība ir aptuveni 9,0 gadījumi uz 1000 pacientgadiem un novērotā limfomu sastopamība ir aptuveni 1,2 gadījumi uz 1000 pacientgadiem.

Pēcregistrācijas lietošanas pieredzē no 2003. gada janvāra, galvenokārt pacientiem ar reimatoīdo artrītu, ziņotā kopējā ļaundabīgo jaunveidojumu, izņemot limfomu un nemelanomas ādas vēzi, sastopamība ir aptuveni 1,7 gadījumi uz 1000 pacientgadiem. Ziņotā nemelanomas ādas vēža un limfomas sastopamība ir attiecīgi aptuveni 0,2 un 0,4 gadījumi uz 1000 pacientgadiem (skatīt apakšpunktu 4.4).

Autoantiviēlas

Pacientiem I – V reimatoīdā artrīta pētījumos vairākas reizes dažādos laikos seruma paraugos pārbaudīja autoantiviēlas. Šajos pētījumos 11,9% ar Trudexa ārstēto pacientu un 8,1% ar placebo un aktīvo kontrolpreparātu ārstēto pacientu, kam sākotnēji bija negatīvi antinukleāro antiēviēlu titri, 24. nedēļā bija pozitīvi titri. Diviem no 3441 ar Trudexa ārstētiem pacientiem visos reimatoīdā artrīta un psoriātiskā artrīta pētījumos attīstījās klīniskas pazīmes, kas liecināja par tikko radušos vilkēdei līdzīgu sindromu. Pēc terapijas pārtraukšanas pacientu stāvoklis uzlabojās. Nevienam pacientam neradās vilkēdes nefrīts vai centrālās nervu sistēmas simptomi.

Aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās

Reimatoīdā artrīta klīniskie pētījumi: kontrolētajos reimatoīdā artrīta klīniskajos pētījumos (Pētījumi I - IV) AIAT paaugstināšanās pacientiem, kuri saņēma adalimumabu, bija tāda pati kā placebo grupā. Pacientiem ar nesenu konstatētu reimatoīdo artrītu (slimības ilgums mazāk kā 3 gadi) (Pētījums V) AIAT paaugstināšanos biežāk novēroja kombinācijas grupā (Trudexa/metotreksāts), nekā metotreksāta monoterapijas vai Trudexa monoterapijas grupā.

Psoriātiskā artrīta klīniskie pētījumi: AIAT paaugstināšanās bija biežāk sastopama psoriātiskā artrīta pacientiem (Pētījumi VI - VII), nekā pētījumos ar reimatoīdā artrīta pacientiem.

Visos pētījumos, pacientiem AIAT paaugstināšanās bija asimptomātiska, vairumā gadījumu īslaicīga un turpinot ārstēšanu – izzuda.

Krona slimības klīniskie pētījumi: kontrolētos klīniskos pētījumos AIAT līmeņa paaugstināšanās pacientiem, kuri saņēma adalimumabu un placebo, bija līdzīga.

Nevēlamās blakusparādības, kuras konstatētas pēcreģistrācijas lietošanas novērojumos vai IV fāzes klīniskajos pētījumos

Papildus nevēlamās blakusparādības, kas apkopotas tabulā Nr. 2, konstatētas pēcreģistrācijas novērošanā vai IV fāzes klīniskajos pētījumos:

2. tabula

Nevēlamās blakusparādības pēcreģistrācijas novērojumos un IV fāzes klīniskajos pētījumos

Orgānu sistēmu grupa	Nevēlamā blakusparādība
Aknu – žults slimības	B hepatīta reaktivizēšanās
Nervu sistēmas slimības	Demielinizējoši bojājumi (piemēram optiskais neirīts)
Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības	Intersticiālas plaušu slimības, ieskaitot pulmonāro fibrozi
Ādas un zemādas audu slimības	Ādas vaskulīts
Imūnās sistēmas slimības	Anafilakse

4.9 Pārdozēšana

Klīniskos pētījumos nenovēroja devu ierobežojošu toksisku ietekmi. Augstākais pārbaudītais devu līmenis bija daudzkārtējas, intravenozas 10 mg/kg devas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: selektīvi imunitāti nomācoši līdzekļi. ATĶ kods: L04AA17

Darbības mehānisms

Adalimumabs specifiski saistās pie TNF un neitralizē TNF bioloģisko darbību, bloķējot tā mijiedarbību ar p55 un p75 šūnu virsmas TNF receptoriem.

Adalimumabs arī modulē bioloģisko atbildes reakciju, ko inducē vai regulē TNF, tostarp adhēzijas molekulu, kas nosaka leikocītu migrāciju (ELAM-1, VCAM-1 un ICAM-1 ar $IC_{50} 1 - 2 \times 10^{-10} M$), daudzuma pārmaiņas.

Farmakodinamiskais raksturojums

Pēc ārstēšanas ar Trudexa pacientiem ar reimatoīdo artrītu novēroja strauju akūtās fāzes iekaisuma mediatoru (C-reaktīvā olbaltuma (CRO) un eritrocītu grimšanas ātruma (EGĀ)) un seruma citokīnu (IL-6) līmeņa pazemināšanos salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni. Matrices metālproteināžu (MMP-1 un MMP-3), kas rada audu remodelāciju, izraisot skrimšļu sabrukšanu, līmenis pēc Trudexa ievadīšanas arī pazeminājās. Ar Trudexa ārstētiem pacientiem parasti uzlabojās hroniska iekaisuma hematoloģiskie raksturlielumi.

Pacientiem ar Krona slimību arī novēroja strauju CRO līmeņa pazemināšanos.

Klīniskie pētījumi

Reimatoīdais artrīts

Trudexa tika pētīts vairāk nekā 3000 pacientiem visos reimatoīdā artrīta klīniskajos pētījumos. Daži pacienti tika ārstēti līdz pat 60 mēnešiem. Trudexa efektivitāte un drošība reimatoīdā artrīta ārstēšanā tika vērtēta piecos randomizētos, dubultaklos un labi kontrolētos pētījumos.

I pētījumā pārbaudīja 271 pacientu ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kas bija ≥ 18 gadus veci un kam iepriekš bija bijusi neefektīva terapija ar vismaz vienu slimību modificējošu pretreimatisma līdzekli un metotreksāts 12,5 – 25 mg devā (10 mg, ja bija metotreksāta nepanesamība) katru nedēļu nebija pietiekami efektīvs, un kam metotreksāta deva bija nemainīgi 10 – 25 mg katru nedēļu. 20, 40 vai 80 mg Trudexa devas vai placebo ievadīja katru otro nedēļu 24 nedēļas.

II pētījumā pārbaudīja 544 pacientus ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kas bija ≥ 18 gadus veci un kam iepriekš bija bijusi neefektīva terapija ar vismaz vienu slimību modificējošu pretreimatisma līdzekli. 20 vai 40 mg Trudexa devas ievadīja subkutānas injekcijas veidā katru otro nedēļu un placebo alternatīvajās nedēļās vai katru nedēļu 26 nedēļas; placebo ievadīja katru nedēļu tikpat ilgi. Citu slimību modificējošu pretreimatisma līdzekļu lietošana nebija atļauta.

III pētījumā pārbaudīja 619 pacientus ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kas bija ≥ 18 gadus veci un kam iepriekš metotreksāts 12,5 – 25 mg devā (10 mg, ja bija metotreksāta nepanesamība) katru nedēļu nebija pietiekami efektīvs un kam metotreksāta deva palika nemainīgi 12,5 – 25 mg katru nedēļu. Šajā pētījumā bija trīs grupas. Pirmā saņēma placebo injekcijas katru nedēļu 52 nedēļas. Otrā saņēma 20 mg Trudexa katru nedēļu 52 nedēļas. Trešā grupa saņēma 40 mg Trudexa katru otro nedēļu ar placebo injekcijām alternatīvajās nedēļās. Pēc tam pacienti pētījuma atvērtajā pagarinātajā fāzē saņēma 40 mg Trudexa katru otro nedēļu līdz 60 mēnešiem.

IV pētījumā primāri vērtēja drošību 636 pacientiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kas bija ≥ 18 gadus veci. Pacienti drīkstēja būt gan tādi, kas iepriekš nav saņēmuši slimību modificējošu pretreimatisma līdzekli, gan tādi, kas turpināja lietot reimatoloģisku terapiju, ja vien terapija bija stabila vismaz 28 dienas. Šī terapija bija metotreksāts, leflunomīds, hidroksihlorokvīns, sulfasalazīns un/vai zelta sāļi. Pacienti tika nejaušināti iedalīti grupās, kas saņēma vai nu 40 mg Trudexa, vai placebo katru otro nedēļu 24 nedēļas.

V pētījumā tika vērtēti 799 iepriekš ar metotreksātu neārstēti pieauguši pacienti ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu agrīnā stadijā (vidējais slimības ilgums nepārsniedza 9 mēnešus). Šajā pētījumā tika vērtēta reimatoīdā artrīta locītavu bojājuma pazīmju un simptomu un progresēšanas ātruma samazināšanas efektivitāte pēc 104 nedēļām, lietojot katru otro nedēļu 40 mg Trudexa/metotreksāta kombinācijas terapiju, 40 mg Trudexa monoterapiju, lietojot to katru otro nedēļu, un metotreksāta monoterapiju.

Primārais vērtētais raksturlielums I, II un III pētījumā un sekundārais vērtētais raksturlielums IV pētījumā bija procentuālais pacientu skaits, kas sasniedza ACR 20 atbildes reakciju 24. vai 26. nedēļā. Primārais vērtētais raksturlielums V pētījumā bija procentuālais pacientu skaits, kas sasniedza ACR 50 atbildes reakciju 52. nedēļā. III un IV pētījumā bija papildu primārie vērtētie raksturlielumi pēc 52 nedēļām – slimības progresēšanas aizkavēšanās (noteikta pēc rentgenogrammas rezultātiem). III pētījumā primārais vērtētais raksturlielums bija arī dzīves kvalitātes izmaiņas.

ACR atbildes reakcija

Procentuālais ar Trudexa ārstēto pacientu skaits, kas sasniedza ACR 20, 50 un 70 atbildes reakciju, I, II un III pētījumā bija vienāds. Rezultāti, lietojot 40 mg devu katru otro nedēļu, apkopoti 3. tabulā.

3. tabula: ACR atbildes reakcijas ar placebo kontrolētos pētījumos (procentuālais pacientu skaits)

Atbildes reakcija	I pētījums ^{a**}		II pētījums ^{a**}		III pētījums ^{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 mēneši	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 mēneši	NZ	NZ	NZ	NZ	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 mēneši	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 mēneši	NZ	NZ	NZ	NZ	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 mēneši	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 mēneši	NZ	NZ	NZ	N	4,5%	23,2%

^a I pētījumā pēc 24 nedēļām, II pētījumā pēc 26 nedēļām un III pētījumā pēc 24 un 52 nedēļām

^b 40 mg Trudexa, ievadīti katru otro nedēļu

^c MTX = metotreksāts

**p < 0,01, Trudexa pret placebo

I – IV pētījumos visas individuālās ACR atbildes reakcijas kritēriju sastāvdaļas (jutīgo un pietūkušo locītavu skaits, ārsta un pacienta vērtējums par slimības aktivitāti un sāpēm, darba spēju zuduma (HAQ) punkti un CRO (mg/dl) raksturlielumi) pēc 24 vai 26 nedēļām salīdzinājumā ar placebo uzlabojās. III pētījumā šī uzlabošanās saglabājās 52 nedēļas. Bez tam ACR atbildes reakcija palika tai pašā līmenī lielākajai daļai pacientu atvērtajā pagarinātajā pētījuma fāzē līdz pat 104. nedēļai. 114 no 207 pacientiem turpināja 40 mg Trudexa lietošanu katru otro nedēļu 60 mēnešus. No šiem pacientiem 60. mēnesī ACR 20/50/70 atbildes reakcija bija attiecīgi 86, 72 un 41 pacientam.

IV pētījumā ACR 20 atbildes reakcija Trudexa plus standarta aprūpi saņēmušajiem pacientiem bija statistiski labāka nekā pacientiem, kas saņēma placebo plus standarta aprūpi (p < 0,001).

I - IV pētījumos ar Trudexa ārstētie pacienti sasniedza statistiski nozīmīgu ACR 20 un 50 atbildes reakciju salīdzinājumā ar placebo jau 1 – 2 nedēļas pēc ārstēšanas uzsākšanas.

V pētījumā ar agrīnas stadijas reimatoīdā artrīta pacientiem, kuri iepriekš nebija ārstēti ar metotreksātu, kombinēta terapija ar Trudexa un metotreksātu pēc 52 nedēļām izraisīja ātrāku un nozīmīgi labāku ACR atbildes reakciju nekā metotreksāta monoterapija un Trudexa monoterapija, un pēc 104 nedēļām atbildes reakcija bija saglabājusies (skatīt 4. tabulu).

4. tabula. ACR atbildes reakcijas V pētījumā (procentuālais pacientu daudzums)

Atbildes reakcija	MTX n=257	Trudexa n=274	Trudexa/MTX n=268	p raksturlielums ^a	p raksturlielums ^b	p raksturlielums ^c
-------------------	--------------	------------------	----------------------	----------------------------------	----------------------------------	----------------------------------

ACR 20						
52. nedēļa	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	< 0,001	0,043
104. nedēļa	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
52/ nedēļa	45,9%	41,2%	61,6%	< 0,001	< 0,001	0,317
104. nedēļa	42,8%	36,9%	59,0%	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
52. nedēļa	27,2%	25,9%	45,5%	< 0,001	< 0,001	0,656
104. nedēļa	28,4%	28,1%	46,6%	< 0,001	< 0,001	0,864
<p>a. p raksturlielums iegūts no metotreksāta monoterapijas un Trudexa/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot <i>Mann-Whitney U</i> testu.</p> <p>b. p raksturlielums iegūts no Trudexa monoterapijas un Trudexa/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot <i>Mann-Whitney U</i> testu.</p> <p>c. p raksturlielums iegūts no Trudexa monoterapijas un metotreksāta monoterapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot <i>Mann-Whitney U</i> testu.</p>						

52. nedēļā 42,9% pacientu, kuri saņēma kombinēto Trudexa/metotreksāta terapiju, sasniedza klīnisku remisiju ($DAS28 < 2,6$) salīdzinājumā ar 20,6% pacientu, kuri saņēma metotreksāta monoterapiju, un 23,4% pacientu, kuri saņēma Trudexa monoterapiju. Kombinētā Trudexa/metotreksāta terapija bija klīniski un statistiski pārākā par metotreksātu ($p < 0,001$) un Trudexa monoterapiju ($p < 0,001$), sasniedzot zemu slimības aktivitātes līmeni pacientiem ar nesēn diagnosticētu vidēji smagu vai smagu reimatoīdo artrītu. Atbildes reakcija abās monoterapijas grupās bija līdzīga ($p = 0,447$).

Radiogrāfiskās izmaiņas

III pētījumā, pacientiem, kuri saņēma Trudexa un vidējais slimošanas ilgums ar reimatoīdo artrītu bija apmēram 11 gadu, locītavu strukturālo bojājumu noteica radiogrāfiski un novērtēja kā izmaiņas starp kopējo modificēto Sharp skalas punktu skaitu un tā komponentiem, eroziju skalas punktu skaitu un locītavas spraugas sašaurināšanās punktu skaitu. Pēc 6 un 12 mēnešiem Trudexa/metotrexate pacientiem tika konstatēts, ka locītavu izmaiņas radiogrāfiski ir progresējušas ievērojami mazāk nekā pacientiem, kuri saņēma tikai metotrexate (skatīt 5. tabulu). Pētījuma atvērtās pagarinātās fāzes dati liecina, ka strukturālo bojājumu progresijas pakāpes mazināšanās pacientu apakšgrupā turpinās 60 mēnešus. Pēc 5 gadiem radiogrāfiski tika izmeklēti 113/207 pacienti, kuri sākotnēji tika ārstēti ar 40 mg Trudexa katru otro nedēļu. No šiem pacientiem 66 nekonstatēja strukturālo bojājumu progresiju, to izsakot ar Sharp skalas kopējā punktu skaita nulles vai mazāku izmaiņu.

5. tabula: Radiogrāfiskās izmaiņas III pētījumā 12 mēnešu laikā

	Placebo/ MTX ^a	TRUDEXA/MTX 40 mg katru otro nedēļu	Placebo/MTX- TRUDEXA/MTX (Ticamības intervāls ^b 95%)	P-vērtība
Kopējais Sharp skalas punktu skaits	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Eroziju skalas punktu skaits	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
LSS(JSN) ^d punktu skaits	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^amethotrexate

^b95% ticamības intervāls punktu skaita atšķirībām starp methotrexate un Trudexa.

^cpamatots ar kategoriju analīzi

^dLocītavas spraugas sašaurināšanās

V pētījumā strukturālo locītavu bojājumu vērtēja radiogrāfiski un izteica kā modificētā kopējā Sharp punktu skaita pārmaiņu (skatīt 6. tabulu).

6. tabula. Vidējās radiogrāfiskās pārmaiņas pēc 52 nedēļām V pētījumā

	MTX n=257 (95% ticamības intervāls)	Trudexa n=274 (95% ticamības intervāls)	Trudexa/MT X n=268 (95% ticamības intervāls)	p raksturli elums ^a	p raksturli elums ^b	p raksturli elums ^c
Kopējais Sharp skalas punktu skaits	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Eroziju skalas punktu skaits	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN punktu skaits	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

- p raksturlielums iegūts no metotreksāta monoterapijas un Trudexa/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot *Mann-Whitney U* testu.
- p raksturlielums iegūts no Trudexa monoterapijas un Trudexa/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot *Mann-Whitney U* testu.
- p raksturlielums iegūts no Trudexa monoterapijas un metotreksāta monoterapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot *Mann-Whitney U* testu.

Pēc 52 un 104 ārstēšanas nedēļām procentuālais pacientu skaits, kuriem nebija slimības progresēšanas (modificētā kopējā Sharp punktu skaita pārmaiņa no sākumstāvokļa $\leq 0,5$), Trudexa/metotreksāta kombinētās terapijas gadījumā (attiecīgi 63,8% un 61,2%) bija nozīmīgi lielāks nekā metotreksāta monoterapijas (attiecīgi 37,4% un 33,5%) un Trudexa monoterapijas gadījumā (attiecīgi 50,7%, $p < 0,002$ un 44,5%, $p < 0,001$).

Dzīves kvalitāte un fiziskās funkcijas

Četros oriģinālos adekvātos un labi kontrolētos pētījumos ar veselību saistīto dzīves kvalitāti un fiziskās funkcijas vērtēja, izmantojot Veselības vērtējuma aptaujas (*Health Assessment Questionnaire* (HAQ)) darba spēju zuduma indeksu, kas III pētījumā bija iepriekš noteiktais primārais vērtētais raksturlielums 52. nedēļā. Visas Trudexa devas/shēmas visos četros pētījumos nodrošināja statistiski nozīmīgi labāku HAQ darba spēju zuduma indeksa uzlabošanu no sākotnējā stāvokļa līdz 6. mēnesim salīdzinājumā ar placebo un III pētījumā tādu pašu rezultātu konstatēja 52. nedēļā. Īsa veida veselības pārskata (SF 36) rezultāti par visām Trudexa devām/shēmām visos četros pētījumos apstiprina šos atklājumus. 40 mg devai katru otro nedēļu bija statistiski nozīmīgs fiziskās komponentes apkopojuma (PCS) punktu skaits, kā arī statistiski nozīmīgs sāpju un vitalitātes sfēras punktu skaits. Statistiski nozīmīgs noguruma mazināšanās, kas noteikta ar funkcionālu hroniskas slimības terapijas vērtējumu (FACIT), punktu skaits bija visos trijos pētījumos, kuros tas tika vērtēts (I, III, IV pētījumi).

III pētījumā fizikālo funkciju uzlabošanās tika novērota visa pētījuma atvērtās fāzes laikā līdz pat 260. nedēļai (60 mēnešiem). Dzīves kvalitātes uzlabošanās tika mērīta līdz 156. nedēļai (36 mēnešiem), un šajā laikā tās paaugstināšanās saglabājās.

V pētījumā HAQ darba spēju zuduma indeksa un SF 36 fiziskā komponentes uzlabošanās pēc 52 nedēļām Trudexa/metotreksāta kombinētās terapijas gadījumā bija lielāka ($p < 0,001$) nekā metotreksāta monoterapijas un Trudexa monoterapijas gadījumā, kas saglabājās līdz 104. nedēļai.

Psoriātiskais artrīts

Divos placebo kontrolētos pētījumos – VI un VII pētījumā – Trudexa pa 40 mg katru otro nedēļu tika pētīts pacientiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu psoriātisko artrītu. VI pētījumā, kas ilga 24 nedēļas, tika ārstēti 313 pieauguši pacienti, kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija pret ārstēšanu ar nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem, un aptuveni 50% no viņiem lietoja metotreksātu. VII pētījumā, kas ilga 12 nedēļas, tika ārstēti 100 pacienti, kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija pret DMARD terapiju.

Nelielā pētītā pacientu skaita dēļ nav pietiekamas pieredzes par Trudexa efektivitāti pacientiem ar ankilozējošajam spondilītam līdzīgu psoriātisko artropātiju (skatīt 7. tabulu).

7. tabula. ACR atbildes reakcija ar placebo kontrolētajos psoriātiskā artrīta pētījumos (procentuālais pacientu skaits)

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

*** p < 0,001 visiem Trudexa un placebo salīdzinājumiem

* p < 0,05 visiem Trudexa un placebo salīdzinājumiem

N/A nav piemērojams

ACR atbildes reakcija VI pētījumā gan ar vienlaicīgu metotreksāta terapiju, gan bez tās bija līdzīga. Ar Trudexa ārstētiem pacientiem konstatēja fiziskās funkcijas uzlabošanu no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai, vērtējot pēc HAQ un Īsa veida veselības pārskata (SF 36).

Ankilozējošais spondilīts

Trudexa 40 mg lietošanu katru otro nedēļu vērtēja 393 pacientiem divos randomizētos, 24 nedēļu, dubultaklos, placebo kontrolētos pētījumos ar pacientiem, kuriem bija aktīvs ankilozējošais spondilīts (vidējais sākotnējais slimības aktivitātes rādītājs [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] visās grupās bija 6,3) un bijusi nepietiekama atbildes reakcija pret standarta terapiju. 79 (20,1%) pacienti tika vienlaikus ārstēti ar slimību modificējošām pretreimatisma zālēm un 37 (9,4%) pacienti ar glikokortikoidiem. Pēc maskētā perioda bija atklātais periods, kad pacienti saņēma 40 mg Trudexa katru otro nedēļu subkutāni vēl 28 nedēļas. Subjekti (n = 215, 54,7%), kuri 12., 16. vai 20. nedēļā nesasniedza ASAS 20, saņēma agrīnas izstāšanās nemaskētu adalimumabu, 40 mg, katru otro nedēļu subkutāni un pēc tam tika ārstēti kā tādi, kuriem dubultklājās statistikas analizēs nav atbildes reakcijas.

Lielāka pētījuma (VIII) ar 315 pacientiem rezultāti parādīja statistiski nozīmīgu ankilozējošā spondilīta pazīmju un simptomu mazināšanos pacientiem, kuri tika ārstēti ar Trudexa, salīdzinot ar placebo. Pirmo reizi nozīmīgu atbildes reakciju novēroja 2. nedēļā, un tā saglabājās 24 nedēļas (8. tabula).

8. tabula – Efektivitātes atbildes reakcijas placebo kontrolētā AS pētījumā – VIII pētījumā Pazīmju un simptomu mazināšanās

Atbildes reakcija	Placebo N=107	Trudexa N=208
-------------------	------------------	------------------

ASAS ^a 20		
2. nedēļa	16%	42%***
12. nedēļa	21%	58%***
24. nedēļa	19%	51%***
ASAS 50		
2. nedēļa	3%	16%***
12. nedēļa	10%	38%***
24. nedēļa	11%	35%***
ASAS 70		
2. nedēļa	0%	7%**
12. nedēļa	5%	23%***
24. nedēļa	8%	24%***
BASDAI ^b 50		
2. nedēļa	4%	20%***
12. nedēļa	16%	45%***
24. nedēļa	15%	42%***

***, ** Statistiski nozīmīgi, pie $p < 0,001$, $< 0,01$, visiem salīdzinājumiem starp Trudexa un placebo 2., 12. un 24. nedēļā

^a Novērtējums ankilozējošā spondilīta gadījumā

^b Bath Ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes indekss

Ar Trudexa ārstētajiem pacientiem 12. nedēļā bija nozīmīgi labāka uzlabošanās, kas saglabājās līdz 24. nedēļai gan pēc SF36, gan Ankilozējošā spondilīta dzīves kvalitātes aptaujas (ASQoL).

Līdzīgas tendences (visas nebija statistiski nozīmīgas) novēroja mazākā randomizētā, dubultklā, placebo kontrolētā pētījumā (IX) 82 pieaugušiem pacientiem ar aktīvu ankilozējošo spondilītu.

Krona slimība

Trudexa lietošanas drošība un efektivitāte randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos tika vērtēta vairāk nekā 1400 pacientiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu Krona slimību (Krona slimības aktivitātes indekss (CDAI) ≥ 220 un ≤ 450). 478 no iekļautajiem pacientiem (32%) bija diagnosticēta smaga slimība (CDAI punktu skaits > 300 un vienlaicīga kortikosteroīdu un/vai imūnsupresantu lietošana), kas atbilst indikācijā minētajai pacientu grupai (skatīt apakšpunktu 4.1). Bija atļauta vienlaicīga stabila aminosālīcīlātu, kortikosteroīdu un/vai imūnmodulējošo līdzekļu devu lietošana, un 79% pacientu turpināja saņemt vismaz vienu no šiem līdzekļiem.

Klīniskās remisijas indukcija (definēta kā CDAI < 150) tika vērtēta divos pētījumos – CLASSIC I un GAIN. CLASSIC I pētījumā 299 TNF antagonistus iepriekš nelietojuši pacienti tika nejaušināti iedalīti vienā no četrām terapijas grupām: placebo 0. un 2. nedēļā, 160 mg Trudexa 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā, 80 mg 0. nedēļā un 40 mg 2. nedēļā, 40 mg 0. nedēļā un 20 mg 2. nedēļā. GAIN pētījumā 325 pacienti, kuri bija izzdusi atbildes reakcija vai kuriem bija infliksimaba nepanesamība, tika nejaušināti iedalīti saņemt vai nu 160 mg Trudexa 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā, vai placebo 0. un 2. nedēļā. Pacienti bez primāras atbildes reakcijas tika izslēgti no pētījumiem, tāpēc šie pacienti netika turpmāk novērtēti.

Klīniskās remisijas saglabāšanās tika vērtēta CHARM. CHARM pētījumā 854 pacienti atklāti saņēma 80 mg 0. nedēļā un 40 mg 2. nedēļā. 4. nedēļā pacienti tika nejaušināti iedalīti saņemt 40 mg katru otro nedēļu, 40 mg katru nedēļu vai placebo, un kopējais pētījuma ilgums bija 56 nedēļas. Pacienti ar klīnisku atbildes reakciju (CDAI samazināšanās ≥ 70) 4. nedēļā tika stratificēti un analizēti atsevišķi no tiem, kuriem 4. nedēļā nebija atbildes reakcijas. Pakāpeniska kortikosteroīdu lietošanas pārtraukšana tika atļauta pēc 8. nedēļas.

CLASSIC I un GAIN remisijas indukcijas un atbildes reakcijas raksturlielumi parādīti 9. tabulā.

**9. tabula: Klīniskās remisijas indukcija un atbildes reakcija
(pacientu procentuālais skaits)**

	CLASSIC I: Infliksimabu iepriekš nesaņēmuši pacienti			GAIN: Infliksimabu iepriekš saņēmuši pacienti	
	Placebo N=74	Trudexa 80/40 mg N=75	Trudexa 160/80 mg N=76	Placebo N=166	Trudexa 160/80 mg N=159
4. nedēļa					
Klīniska remisija	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klīniska atbildes reakcija (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Visi p-raksturlielumi ir sapāroti Trudexa *versus* placebo attiecības salīdzinājumi

* p < 0,001

** p < 0,01

Lietojot 160/80 mg un 80/40 mg indukcijas shēmas, 8. nedēļā tika novēroti līdzīgi remisijas raksturlielumi, blakusparādības biežāk tika konstatētas 160/80 mg grupā.

CHARM pētījumā 4. nedēļā 58% (499/854) pacientu bija klīniska atbildes reakcija un viņi tika novērtēti primārajā analizē. No tiem, kuriem 4. nedēļā bija klīniska atbildes reakcija, 48% iepriekš bija saņēmuši citu anti-TNF terapiju. Remisijas saglabāšanās un atbildes reakcijas raksturlielumi parādīti 10. tabulā. Klīniskās remisijas rezultāti saglabājās relatīvi nemainīgi neatkarīgi no iepriekšējās ārstēšanas ar TNF-antagonistu.

**10. tabula: Klīniskās remisijas saglabāšanās un atbildes reakcija
(pacientu procentuālais skaits)**

	Placebo	40 mg Trudexa katru otro nedēļu	40 mg Trudexa katru nedēļu
26. nedēļa	N=170	N=172	N=157
Klīniska remisija	17%	40%*	47%*
Klīniska atbildes reakcija (CR-100)	27%	52%*	52%*
Pacienti ar bezsteroīdu remisiju >=90 dienas ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
56. nedēļa	N=170	N=172	N=157
Klīniska remisija	12%	36%*	41%*
Klīniska atbildes reakcija (CR-100)	17%	41%*	48%*
Pacienti ar bezsteroīdu remisiju >=90 dienas ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* p < 0,001 Trudexa *versus* placebo sapārotiem attiecības salīdzinājumiem

** p < 0,02 for Trudexa *versus* placebo sapārotiem attiecības salīdzinājumiem

^a No tiem, kuri saņēma kortikosteroīdus sākotnēji

No pacientiem, kuriem 4. nedēļā nebija atbildes reakcijas, 43% Trudexa balstterapiju saņēmušo pacientu bija atbildes reakcija līdz 12. nedēļai, salīdzinot ar 30% pacientu, kuri saņēma placebo balstterapiju. Šie rezultāti liecina, ka dažiem pacientiem, kuriem līdz 4. nedēļai nav bijis atbildes reakcijas, var būt noderīga balstterapija līdz 12. nedēļai. Terapijas turpināšana pēc 12. nedēļas neizraisīja nozīmīgi vairāk atbildes reakciju (skatīt apakšpunktu 4.2).

Dzīves kvalitāte

CLASSIC I un GAIN pētījumā 4. nedēļā pacientiem, kuri tika nejaušināti iedalīti saņemt Trudexa 80/40 mg un 160/80 mg, tika sasniegta statistiski nozīmīga slimībai specifiskā iekaisīgās zarnu slimības aptaujas (IBDQ) kopējā punktu skaita uzlabošanās salīdzinājumā ar placebo, kā arī tā tika novērota 26. un 56. nedēļā CHARM pētījumā adalimumaba terapijas grupās, salīdzinot ar placebo grupu.

Imunogenitāte

Antivielu veidošanās pret adalimumabu ir saistīta ar palielinātu adalimumaba klīrensu un samazinātu efektivitāti. Nav acīmredzamas sakarības starp antivielu klātbūtni pret adalimumabu un blakusparādībām.

Pacientiem I, II un III pētījumā 6 – 12 mēnešu periodā vairākkārtīgi dažādos laikos pārbaudīja antivielas pret adalimumabu. Galvenajos pētījumos antivielas pret adalimumabu atklāja 58/1053 (5,5%) ar adalimumabu ārstētiem pacientiem, bet ar placebo – 2/370 (0,5%). Pacientiem, kas vienlaikus nesaņēma metotreksātu, antivielu veidošanās biežums bija 12,4%, salīdzinot ar 0,6%, kad adalimumabu lietoja papildus metotreksātam.

Pacientiem ar psoriātisko artrītu antivielas pret adalimumabu tika atklātas 38/376 subjektiem (10%), kas ārstēti ar adalimumabu. Pacientiem, kuri vienlaikus nesaņēma metotreksātu, sastopamība bija 13,5% (24/178 subjekti), salīdzinot ar 7% (14 no 198 subjektiem), kad adalimumabu lietoja papildus metotreksātam.

Pacientiem ar ankilozējošo spondilītu antivielas tika atklātas 17/204 subjektiem (8,3%), kas ārstēti ar adalimumabu. Pacientiem, kuri vienlaikus nesaņēma metotreksātu, sastopamība bija 16/185 (8,6%), salīdzinot ar 1/19 (5,3%), kad adalimumabu lietoja papildus metotreksātam.

Antivielas pret adalimumabu tika konstatētas 7/269 pacientiem ar Krona slimību (2,6%), kas tika ārstēti ar adalimumabu.

Imunogenitātes analīzes ir specifiskas produktam, tāpēc antivielu veidošanās daudzumu nevar salīdzināt ar citu produktu analīzēm.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Pēc subkutānas vienas 40 mg devas ievadīšanas adalimumaba uzsūkšanās un sadale ir lēna, maksimālā koncentrācija serumā tiek sasniegta aptuveni 5 dienas pēc ievadīšanas. Vidējā absolūtā adalimumaba bioloģiskā pieejamība, kas noteikta trijos pētījumos pēc vienas 40 mg subkutānas devas ievadīšanas, ir 64%. Pēc vienas intravenozas devas, kas bija no 0,25 līdz 10 mg/kg, koncentrācija bija proporcionāla devai. Pēc 0,5 mg/kg (~40 mg) devas ievadīšanas klīrenss variēja no 11 līdz 15 ml/stundā, izplatīšanās tilpums (V_{ss}) bija no 5 līdz 6 litriem un vidējais terminālās fāzes pusperiods bija aptuveni divas nedēļas. Adalimumaba koncentrācija sinoviālā šķidrumā vairākiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu bija 31 – 96% no koncentrācijas serumā.

Pēc subkutānas 40 mg Trudexa ievadīšanas reimatoīdā artrīta (RA) slimniekiem katru otro nedēļu vidējā minimālā koncentrācija līdzsvara stāvoklī bija attiecīgi aptuveni 5 µg/ml (bez vienlaicīgas metotreksāta lietošanas) un 8 – 9 µg/ml (ar vienlaicīgu metotreksāta lietošanu). Pēc 20, 40 un 80 mg subkutānas ievadīšanas katru otro nedēļu un katru nedēļu adalimumaba minimālā koncentrācija līdzsvara stāvoklī serumā palielinājās apmēram proporcionāli devai.

Pacientiem ar Krona slimību, ievadot 80 mg Trudexa piesātinošo devu 0. nedēļā un pēc tam 2. nedēļā 40 mg Trudexa, minimālā adalimumaba koncentrācija serumā indukcijas periodā bija aptuveni 5,5 µg/ml. Ievadot 160 mg Trudexa piesātinošo devu 0. nedēļā un pēc tam 2. nedēļā 80 mg Trudexa, minimālā adalimumaba koncentrācija serumā indukcijas periodā bija aptuveni 12 µg/ml. Pacientiem ar Krona slimību, kuri kā balstdevu saņēma 40 mg Trudexa katru otro nedēļu, konstatētais vidējais līdzsvara stāvokļa minimālais līmenis bija aptuveni 7 µg/ml.

Farmakokinētikas analīzes ar vairāk nekā 1300 RA pacientu datiem atklāja noslieci uz augstāku šķīstamo adalimumaba klīrensu līdz ar ķermeņa masas palielināšanos. Pēc ķermeņa masas atšķirību korekcijas, dzimumam un vecumam bija minimāla ietekme uz adalimumaba klīrensu. Brīva adalimumaba (nesaistīta ar antiviēlām pret adalimumabu, AAA) līmenis serumā pacientiem ar nosakāmām AAA bija zemāks. Trudexa nav pētīts ne bērniem, ne pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Toksiskā ietekme uz embriofetālo attīstību/perinatālo attīstību pētīta Makaka sugas pērtiņiem ar 0, 30 un 100 mg/kg (9 – 17 pērtiņi grupā), un netika atklātas nekādas adalimumaba izraisītas kaitīgas ietekmes pazīmes uz augli. Kancerogenitātes pētījumi un standarta auglības un postnatālās toksicitātes vērtējumi ar adalimumabu netika veikti, jo nav piemērotu modeļu antivielām ar ierobežotu krustenisku reaktivitāti pret grauzēju TNF un neitralizējošu antivielu veidošanos grauzējiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Mannīts
Citronskābes monohidrāts
Nātrija citrāts
Nātrija dihidrogēnfosfāta dihidrāts
Dinātrija fosfāta dihidrāts
Nātrija hlorīds
Polisorbāts 80
Nātrija hidroksīds
Injekciju ūdens

6.2 Nesaderība

Nav veikti nesaderības pētījumi, tāpēc šo medicīnisko preparātu nedrīkst sajaukt ar citiem medicīniskiem preparātiem.

6.3 Uzglabāšanas laiks

18 mēneši

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Flakonu uzglabāt kartona kārbīnā. Nesasaldēt.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Trudexa 40 mg šķīdums injekcijām vienreizējas lietošanas flakonos (I tipa stikls) ar gumijas aizbāzni, gofrētu alumīnija pārklājumu un noņemamu vāciņu.

Iepakojumi:

1 flakons (0,8 ml sterila šķīduma), 1 tukša sterila injekciju šļirce paciņā un 2 spirta salvetes – viss blisterī.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotais preparāts vai tā atkritumu materiāls jāiznīcina saskaņā ar vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Lielbritānija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/03/257/001

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

2003. gada 1. septembris

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

{MM/GGGG}

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trudexa 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

0,8 ml vienas devas pilnšļircē ir 40 mg adalimumaba (*Adalimumab*).

Adalimumabs ir rekombinanta cilvēka monoklonāla antivielas, kas ekspresēta Ķīnas kāmjū olnīcu šūnās.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām pilnšļircē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Reimatoīdais artrīts

Trudexa kombinācijā ar metotreksātu indicēts:

- vidēji smaga vai smaga aktīva reimatoīdā artrīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kad slimību modificējošu pretreimatisma zāļu, tostarp metotreksāta efektivitāte bijusi nepietiekama.
- smaga, aktīva un progresējoša reimatoīdā artrīta ārstēšanai pieaugušajiem, kuri iepriekš nav ārstēti ar metotrekstātu.

Trudexa var lietot monoterapijā gadījumā, ja ir metotreksāta nepanesamība vai kad turpināt ārstēšanu ar metotreksātu nav vēlams.

Lietojot Trudexa kombinācijā ar metotreksātu, rentgenoloģiski samazinājās locītavu bojājumu progresijas ātrums un uzlabojas locītavu fizikālās funkcijas.

Psoriātiskais artrīts

Trudexa indicēts aktīva un progresējoša psoriātiska artrīta ārstēšanai pieaugušajiem, kad atbildes reakcija pret iepriekšēju slimību modificējošu pretreimatisma medikamentozu terapiju nav bijusi pietiekama.

Ankilozējošais spondilīts

Trudexa indicēts smaga, aktīva ankilozējoša spondilīta ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem nav bijusi pietiekama atbildes reakcija pret standartterapiju.

Krona slimība

Trudexa ir indicēts smagas, aktīvas Krona slimības ārstēšanai pacientiem, kuriem nav bijusi atbildes reakcija, neskatoties uz pilnu un adekvātu ārstēšanas kursu ar kortikosteroīdu un/vai imūnsupresantu, vai arī kuriem ir šādas terapijas nepanesamība vai medicīniskas kontraindikācijas.

Sākotnējai ārstēšanai Trudexa jālieto kombinācijā ar kortikosteroīdiem. Trudexa var lietot monoterapijā, ja ir kortikosteroīdu nepanesamība, vai ja ārstēšanas turpināšana ar kortikosteroīdiem nav piemērota (skatīt apakšpunktu 4.2).

4.2 Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Trudexa jāsāk un jāveic ārstiem-speciālistiem ar pieredzi reimatoīdā artrīta, psoriātiskā artrīta, ankilozējošā spondilīta vai Krona slimības diagnosticēšanā un ārstēšanā. Ar Trudexa ārstētiem pacientiem jāizsniedz īpaša brīdinājuma kartīte.

Ja ārsts uzskata par piemērotu, pēc pareizas injekcijas tehnikas apguves un ar nepieciešamo medicīnisko uzraudzību, pacients pats sev var injicēt Trudexa.

Ārstēšanas laikā ar Trudexa jāizvēlas optimāla vienlaikus lietotās terapijas (piemēram, kortikosteroīdu un/vai imūnmodulējošo līdzekļu) deva.

Pieaugušie

Reimatoīdais artrīts

Ieteicamā Trudexa deva pieaugušiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu ir 40 mg adalimumaba, ko injicē katrā otrajā nedēļā vienas devas veidā subkutāni. Ārstēšanas laikā ar Trudexa jāturpina metotreksāta lietošana.

Ārstēšanas laikā ar Trudexa var turpināt glikokortikoīdu, salicilātu, nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu, kā arī pretsāpju līdzekļu lietošanu. Par lietošanu kombinācijā ar citām slimību modificējošām pretreimatisma zālēm, izņemot metotreksātu skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.1.

Monoterapijas gadījumā daži pacienti, kam pavājinās atbildes reakcija, lietderīga varētu būt devas palielināšana līdz 40 mg adalimumaba katru nedēļu.

Psoriātiskais artrīts un ankilozējošais spondilīts

Ieteicamā Trudexa deva pacientiem ar psoriātisko artrītu un ankilozējošo spondilītu ir 40 mg adalimumaba, ko ievada katru otro nedēļu vienas devas veidā subkutānā injekcijā.

Pieejamie dati liecina, ka klīniskā atbildes reakcija visu iepriekš minēto indikāciju gadījumā parasti tiek sasniegta pēc 12 ārstēšanas nedēļām. Rūpīgi jāapsver terapijas turpināšanas nepieciešamība pacientam, kuram šajā periodā nenovēro atbildes reakciju.

Krona slimība

Ieteicamā Trudexa sākotnējās dozēšanas shēma pieaugušiem pacientiem ar smagu Krona slimību ir 80 mg 0. nedēļā un pēc tam 40 mg 2. nedēļā. Ja ir nepieciešama ātrāka atbildes reakcija pret ārstēšanu, var izmantot šādu shēmu: 160 mg 0. nedēļā (devu var ievadīt četru injekciju veidā vienā dienā vai divu injekciju veidā dienā divas dienas pēc kārtas), 80 mg 2. nedēļā, apzinoties, ka šajā periodā ir lielāks blakusparādību risks.

Pēc sākotnējās ārstēšanas ieteicamā deva ir 40 mg katru otro nedēļu, subkutānas injekcijas veidā. Ja pacients ir pārtraucis Trudexa lietošanu un slimības pazīmes un simptomi atjaunojas, Trudexa var ievadīt arī atkārtoti. Atkārtotas lietošanas pieredze pēc vairāk nekā 8 nedēļu starplaika kopš iepriekšējās devas ievadīšanas ir maza.

Balstterapijas laikā kortikosteroīdu lietošanu var pakāpeniski samazināt atbilstoši klīniskās prakses vadlīnijām.

Dažiem pacientiem, kuriem vērojama atbildes reakcijas pavājināšanās, var būt noderīga devu biežuma palielināšana līdz 40 mg Trudexa katru nedēļu.

Dažiem pacientiem, kuriem nav bijusi atbildes reakcija līdz 4. nedēļai, var būt noderīga balstterapija līdz 12. nedēļai. Terapijas turpināšana pacientam, kuram nav bijusi atbildes reakcija šajā periodā, ir rūpīgi atkārtoti jāizvērtē.

Gados vecāki pacienti

Deva nav jāpielāgo.

Bērni un pusaudži

Nav lietošanas pieredzes bērniem.

Traucēta nieru un/vai aknu darbība

Trudexa lietošana šajās pacientu grupās nav pētīta. Nav iespējams sniegt norādījumus par devām.

4.3 Kontrindikācijas

Palielināta jutība pret aktīvo vielu vai pret kādu no palīgvielām.

Aktīva tuberkuloze vai citas smagas infekcijas, piemēram, sepse, un oportūnistiskas infekcijas (skatīt apakšpunktu 4.4).

Vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja (III/IV pakāpe pēc NYHA klasifikācijas) (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Infekcijas

Pirms ārstēšanas ar Trudexa, tās laikā, kā arī pēc tam pacienti rūpīgi jānovēro, vai neattīstās infekcijas, tostarp tuberkuloze. Adalimumaba izvadīšana var ilgt pat piecus mēnešus, tāpēc novērošana jāveic visu šo periodu.

Ārstēšanu ar Trudexa nedrīkst uzsākt pacientiem ar aktīvu infekciju, tostarp hronisku vai lokalizētu infekciju, līdz tā netiek kontrolēta.

Pacienti, kam ārstēšanas laikā ar Trudexa attīstās jauna infekcija, rūpīgi jānovēro. Trudexa lietošana jāpārtrauc, ja pacientam attīstās jauna smaga infekcija, līdz brīdim, kad infekcija tiek kontrolēta. Ārstam jābūt piesardzīgam apsverot Trudexa lietošanu pacientiem ar recidivējošu infekciju anamnēzē vai pastāvot citiem apstākļiem, kas var radīt noslieci uz infekciju attīstību, tostarp vienlaicīgaimūnsupresīvu līdzekļu lietošana.

Saistībā ar Trudexa lietošanu saņemti ziņojumi par nopietnām infekcijām, sepsi, tuberkulozi un citām oportūnistiskām infekcijām, tostarp par nāves gadījumiem.

Nopietnas infekcijas

Klīniskajos pētījumos atklāts palielināts nopietnu infekciju risks pacientiem, kuri saņēma Trudexa, arī ziņojumi pēcreģistrācijas periodā apstiprina šo novērojumu. Īpaši nozīmīgas ir tādas infekcijas kā pneimonija, pielonefrīts, septisks artrīts un septicēmija.

Tuberkuloze

Ir bijuši ziņojumi par tuberkulozi pacientiem, kuri saņēma Trudexa. Jāpiezīmē, ka vairumā šo ziņojumu tuberkuloze bija ekstrapulmonāla, t. i., diseminēta.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Trudexa, visi pacienti jāpārbauda, vai viņiem nav aktīva vai neaktīva (latenta) tuberkulozes infekcija. Šai pārbaudei jāietver detalizēta medicīniska anamnēze ar personisku tuberkulozes anamnēzi vai iespējamu iepriekšēju saskari ar aktīvas tuberkulozes pacientiem un iepriekš un/vai pašlaik veiktu imūnsupresīvu terapiju. Visiem pacientiem jāveic atbilstoši skrīninga testi, t. i., tuberkulīna ādas tests un krūškurvja rentgenogramma (jāievēro vietējie ieteikumi). Šo testu veikšanu ieteicams atzīmēt pacienta brīdinājuma kartītē. Atgādinām ārstiem par pseidonegatīva tuberkulīna ādas testa rezultāta iespējamību, īpaši smagi slimiem pacientiem vai pacientiem ar pavājinātu imunitāti.

Ja diagnosticēta aktīva tuberkuloze, Trudexa terapiju nedrīkst uzsākt (skatīt apakšpunktu 4.3).

Ja diagnosticēta latentā tuberkuloze, pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Trudexa, jāveic atbilstoša prettuberkulozes profilakse saskaņā ar vietējiem ieteikumiem. Šādā situācijā ļoti rūpīgi jāapsver Trudexa terapijas riska/ieguvuma attiecība.

Pacientam jābūt informētam, ka jāmeklē medicīniskā palīdzība, ja ārstēšanas laikā ar Trudexa vai pēc tās rodas par tuberkulozes infekciju liecinošas pazīmes/simptomi (piemēram, nepārejošs klepus, novājēšana/ķermeņa masas samazināšanās, nedaudz paaugstināta ķermeņa temperatūra).

Citas oportūnistiskas infekcijas

Bijuši ziņojumi par nopietnām un smagām oportūnistiskām infekcijām, saistītām ar Trudexa terapiju, piemēram, par pneimocistītu *carinii pneumonia*, diseminētu histoplazmozi, listeriozi un aspergillozi.

Ja pacientam, kurš saņem Trudexa, parādās ilgstoši/netipiski infekcijas simptomi/pazīmes vai ir vispārēja stāvokļa pasliktināšanās, jāizvērtē prevalējošas oportūnistiskas infekcijas iespēja.

B hepatīta reaktivācija

B hepatīta reaktivācija radās ar TNF-antagonistu, tostarp Trudexa ārstētiem pacientiem, kuri bija hroniski šī vīrusa nēsātāji. Dažos gadījumos bija letāls iznākums. Pacientiem ar HBV infekcijas risku pirms ārstēšanas sākšanas ar Trudexa jāpārbauda, vai nav HBV infekcijas pazīmju. HBV nēsātāji, kuriem ir nepieciešama ārstēšana ar Trudexa, rūpīgi jānovēro visu ārstēšanas laiku un vairākus mēnešus pēc terapijas pabeigšanas, vai neparādās aktīvas HBV infekcijas pazīmes un simptomi. Nav pieejami adekvāti dati par tādu pacientu ārstēšanu, kuri ir HBV nēsātāji, ar pretvīrusu terapiju apvienojumā ar TNF-antagonista terapiju, lai aizkavētu HBV infekcijas reaktivāciju. Pacientiem, kuriem rodas HBV reaktivācija, Trudexa lietošana ir jāpārtrauc un jāsāk efektīva pretvīrusu terapija ar atbilstošu uzturošu ārstēšanu.

Neiroloģiski traucējumi

TNF-antagonistu, tostarp Trudexa, lietošana retos gadījumos bijusi saistīta ar demielinizējošas slimības klīnisko simptomu un/vai radiogrāfisko pierādījumu pirmreizēju rašanos vai pastiprināšanos. Ārstam jāievēro piesardzība, apsverot Trudexa lietošanu pacientiem ar iepriekš pastāvošiem vai nesenu atklātiem demielinizējošiem centrālās nervu sistēmas traucējumiem.

Alerģiskas reakcijas

Par smagām alerģiskām blakusparādībām subkutānas Trudexa ievadīšanas gadījumā klīniskajos pētījumos nav ziņots. Ar Trudexa lietošanu saistītas alerģiskas reakcijas, kas nebija smagas pakāpes, klīniskos pētījumos novēroja reti. Pēcregistrācijas lietošanas laikā ir saņemti ļoti reti ziņojumi par smagām alerģiskām reakcijām, tostarp anafilaksi, pēc Trudexa lietošanas. Ja rodas anafilaktiska reakcija vai cita smaga alerģiska reakcija, Trudexa lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

Šļirces adatas uzgalis satur dabisku gumiju (lateksu). Pacientiem ar jutību pret lateksu tas var izraisīt smagas alerģiskas reakcijas.

Imūnsupresija

Pētījumā ar 64 reimatoīdā artrīta slimniekiem, kas tika ārstēti ar Trudexa, nekonstatēja vēlīnā tipa palielinātas jutības reakciju pavājināšanos, imūnglobulīnu līmeņa pazemināšanos vai efektoro T un B šūnu un NK šūnu, monocītu/makrofāgu un neitrofilu skaitliskas izmaiņas.

Ļaundabīgi jaunveidojumi un limfoproliferatīvi traucējumi

Klīnisko pētījumu par TNF-antagonistiem kontrolētajā daļā pacientiem, kuri saņēma TNF-antagonistus novēroja vairāk ļaundabīgu jaunveidojumu, tostarp limfomas gadījumu nekā kontrolgrupas pacientiem. Taču sastopamība bija neliela. Turklāt reimatoīdā artrīta slimniekiem ar ilgstošu, ļoti aktīvu iekaisīgu slimību ir palielināts limfomas rašanās sākotnējais risks, kas apgrūtinā riska novērtēšanu. Ņemot vērā pašreizējās zināšanas, iespējamo limfomas vai citu ļaundabīgu jaunveidojumu risku ar TNF-antagonistiem ārstētiem pacientiem nevar izslēgt.

Nav veikti pētījumi, kuros būtu piedalījušies pacienti ar ļaundabīgiem jaunveidojumiem anamnēzē vai tādi, kuros pacienti, kam radušies ļaundabīgi jaunveidojumi Trudexa terapijas laikā, turpinātu ārstēšanu. Tāpēc, apsverot Trudexa terapiju šādiem pacientiem, jāievēro papildu piesardzība (skatīt apakšpunktu 4.8).

Izpētes klīniskā pētījumā, kurā tika novērtēta cita anti-TNF līdzekļa – infliksimaba – lietošana pacientiem ar vidēji smagu vai smagu hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), ar infliksimabu ārstētajiem pacientiem, salīdzinot ar kontrolgrupas pacientiem, tika novērots vairāk ļaundabīgu jaunveidojumu gadījumu, pārsvarā plaušās vai galvā un kaklā. Visiem pacientiem anamnēzē bija izteikta smēķēšana. Tāpēc, lietojot jebkuru TNF-antagonistu HOPS slimniekiem, kā arī pacientiem ar palielinātu ļaundabīgu jaunveidojumu risku izteiktas smēķēšanas dēļ, ir jāievēro piesardzība.

Hematoloģiskas reakcijas

TNF-blokatoru lietošanas gadījumā reti ziņots par pancitopēniju, tostarp par aplastisko anēmiju. Trudexa lietošanas gadījumā retumis ziņots par blakusparādībām asinsrades sistēmā, tostarp par medicīniski nozīmīgu citopēniju (piemēram, trombocitopēniju, leukopēniju). Visiem pacientiem, Trudexa lietošanas laikā parādoties par asins diskrazijām liecinošām pazīmēm un simptomiem (piemēram, nepārejošam drudzim, asinsizplūdumiem, asiņošanai, bālumam), jāiesaka nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību. Pacientiem, kuriem tiek apstiprinātas nozīmīgas hematoloģiskas novirzes, jāapsver Trudexa terapijas pārtraukšanas nepieciešamība.

Vakcinācija

Pētījumā 226 pieaugušiem subjektiem ar reimatoīdo artrītu, kas tika ārstēti ar adalimumabu vai placebo, tika novērota līdzīga atbildes reakcija pret standarta 23-valento pneimokoku vakcīnu un gripas trivalento vīrusu vakcīnu. Nav pieejami dati par infekcijas sekundāru pārvešanu ar dzīvām vakcīnām pacientiem, kuri saņem Trudexa. Pacientus, kuri saņem Trudexa, drīkst vienlaikus vakcinēt, izņemot dzīvas vakcīnas.

Sastrēguma sirds mazspēja

Klīniskā pētījumā ar citu TNF-antagonistu novēroja sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanos un palielinātu mirstību no sastrēguma sirds mazspējas. Pacientiem, kas saņem Trudexa, novēroti arī sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanās gadījumi. Pacientiem ar vieglu sirds mazspēju (I/II pakāpe pēc NYHA klasifikācijas) Trudexa jālieto uzmanīgi. Trudexa ir kontrindicēts vidēji smagas vai smagas sirds mazspējas gadījumā (skatīt apakšpunktu 4.3). Pacientiem, kam rodas jauni sastrēguma sirds mazspējas simptomi vai tie pastiprinās, ārstēšana ar Trudexa jāpārtrauc.

Autoimūni procesi

Ārstēšana ar Trudexa var izraisīt autoimūnu antivielu veidošanos. Nav zināma ilgstošas Trudexa terapijas ietekme uz autoimūnu slimību attīstību. Ja pacientam pēc ārstēšanas ar Trudexa rodas par vilkēdei līdzīgu sindromu liecinoši simptomi un ir pozitīvas anti-dubultspirāles DNS antivielas, turpmāku ārstēšanu ar Trudexa nedrīkst veikt (skatīt apakšpunktu 4.8).

Vienlaicīga alfa TNF-antagonistu un anakinras lietošana

Klīniskos pētījumos ar vienlaicīgu anakinras un cita TNF-antagonista - etanercepta – lietošanu novērota nopietnu infekciju attīstība, un, salīdzinot ar etanercepta monoterapiju, papildu klīniskā ieguvuma nebija. Kombinētas etanercepta un anakinras terapijas laikā novēroto blakusparādību veida dēļ līdzīga toksiska iedarbība iespējama arī kombinētas anakinras un citu TNF-antagonistu lietošanas gadījumā. Tāpēc adalimumaba un anakinras kombinācija nav ieteicama.

Ķirurģiskas operācijas

Pieredze par ķirurģisko operāciju drošību pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Trudexa, ir neliela. Plānojot ķirurģiskas operācijas, jāņem vērā, adalimumaba garais pusizvades periods. Operētie pacienti, kuri saņem Trudexa, ir rūpīgi jānovēro, vai neattīstās infekcijas un jāveic atbilstoši pasākumi. Pieredze par artroplastijas drošību, pacientiem, kuri saņem Trudexa, ir neliela.

Tievo zarnu aizsprostojums

Neveiksmīga Krona slimības ārstēšana var liecināt par fiksētu fibrotisku striktūru, kas var būt jāārstē ķirurģiski. Pieejamie dati liecina, ka Trudexa nepastiprina un neizraisa striktūras.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Trudexa pētīts gan pacientiem ar reimatoīdo artrītu un psoriātisko artrītu, kas lietojuši Trudexa monoterapijā, gan tiem, kas vienlaikus lietojuši metotreksātu. Trudexa lietojot kopā ar metotreksātu, antivielas veidojās maz (< 1%) salīdzinājumā ar monoterapiju. Trudexa lietošana bez metotreksāta izraisīja pastiprinātu antivielu veidošanos, palielinātu adalimumaba klīrensu un samazinātu efektivitāti (skatīt apakšpunktu 5.1).

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Nav klīnisku datu par Trudexa lietošanu grūtniecības laikā.

Ar pērtiķiem veiktā pētījumā par toksisku ietekmi uz attīstību netika atklāti nekādi norādījumi par toksisku ietekmi uz māti, embriotoksicitāti vai teratogenitāti. Preklīniskie dati par toksisku adalimumaba ietekmi postnatālā periodā, kā arī uz auglību nav pieejami (skatīt apakšpunktu 5.3).

TNF α inhibīcija dēļ adalimumabs, lietots grūtniecības laikā, var ietekmēt jaundzimušā normālās imūnās atbildes reakcijas. Adalimumaba lietošana grūtniecības laikā nav ieteicama. Sievietēm reproduktīvā vecumā stingri ieteicams izmantot piemērotus pretapaugļošanās līdzekļus, lai izvairītos no grūtniecības, un turpināt to izmantošanu vēl vismaz piecus mēnešus pēc pēdējās Trudexa devas.

Lietošana zīdīšanas periodā

Nav zināms, vai adalimumabs izdalās mātes pienā un uzsūcas sistēmiski pēc iekšķīgas lietošanas.

Tomēr cilvēka imūnglobulīni izdalās mātes pienā, tāpēc sievietes nedrīkst zīdīt vismaz piecus mēnešus pēc pēdējās Trudexa devas lietošanas.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot iekārtas.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Klīniskajos pētījumos

Trudexa tika pētīts 5293 pacientiem kontrolētos un atklātos pētījumos līdz 60 mēnešu garumā. Šajos pētījumos piedalījās reimatoīdā artrīta slimnieki gan ar īslaicīgu, gan ilgstošu slimību, kā arī pacienti ar psoriātisku artrītu, ankilozējošo spondilītu un Krona slimību. 1. tabulā redzami dati pamatojas uz kontrolētiem I – IX pētījumiem (I – IX, CLASSIC I, GAIN un CHARM) (aprakstīti apakšpunktā 5.1), kuros piedalījās 3271 pacients, kas kontrolētajā periodā saņēma Trudexa, un 1809 pacienti, kas saņēma placebo vai aktīvo salīdzinājuma preparātu.

Pacientu daļa, kas pārtrauca ārstēšanu blakusparādību dēļ dubultaklās, kontrolētās I – IX, CLASSIC I, GAIN un CHARM pētījumu daļās, bija 5,7% pacientu, kas lietoja Trudexa, un 5,3% ar kontrolpreparātu ārstēto pacientu.

Blakusparādības, kas I – IX, CLASSIC I, GAIN un CHARM pētījumos vismaz iespējami cēloniski saistītas ar adalimumabu – gan klīniskas, gan laboratoriskas – 1. tabulā sakārtotas pa orgānu sistēmām un pēc sastopamības biežuma (ļoti bieži $\geq 1/10$; bieži $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$; retāk $\geq 1/1000$ līdz $\leq 1/100$ un reti $< 1/1000$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazināšanās secībā.

1. tabula
Nevēlamās blakusparādības klīniskajos pētījumos

Orgānu sistēmu grupa	Sastopamība	Nevēlamā blakusparādība
Infekcijas un parazītozes	Bieži	Apakšējo elpceļu infekcijas (ieskaitot pneimoniju un bronhītu), vīrusu infekcijas (to vidū gripa, herpes infekcijas), kandidoze, bakteriālas infekcijas (to vidū urīnceļu infekcijas), augšējo elpceļu infekcijas
	Retāk	Sepse, oportūnistiskas infekcijas (to vidū tuberkuloze, histoplazmoze), abscesi, locītavu infekcijas, brūču infekcijas, ādas infekcijas (tai skaitā celulīts un impetigo), virspusējas sēnīšu infekcijas (to vidū ādas, nagu un pēdu infekcijas)
	Reti	Nekrotizējošs fascīts, vīrusu meningīts, divertikulīts
Labdabīgi un ļaundabīgi audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Retāk	Ādas papillomas
	Reti	Limfoma, blīvi orgānu audzēji (to vidū krūts, olnīcu, sēklinieku), ādas plakano šūnu karcinoma
Asins un limfatiskās sistēmas traucējumi	Bieži	Limfopēnija
	Retāk	Neitropēnija (ieskaitot agranulocitozi), leukopēnija, trombocitopēnija, anēmija, limfadenopātija, leukocitoze,

	Reti	Pancitopēnija, idiopātiska trombocitopēnija, purpura
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk	Sistēmiskā sarkanā vilkēde, angioneirotiska tūska, paaugstināta jutība pret zālēm, sezonāla alerģija
	Reti	Seruma slimība
Endokrīnie traucējumi	Reti	Vairogdziedzera slimības (ieskaitot kāksli)
Metabolisma un barošanās traucējumi	Retāk	Hipokaliēmija, paaugstināts lipīdu līmenis, ēstgribas traucējumi (ieskaitot anoreksiju), hiperurikēmija
	Reti	Hiperkalcēmija
Psihiskie traucējumi	Retāk	Garastāvokļa traucējumi, trauksme (tostarp nervozitāte un uzbudinājums)
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Reibonis (ieskaitot vertigo), galvassāpes, neiroloģiski sajūtu traucējumi (ieskaitot parestēzijas)
	Retāk	Ģibonis, migrēna, trīce, miega traucējumi
	Reti	Multiplā skleroze
Acu slimības	Bieži	Infekcija, acs kairinājums vai iekaisums
	Retāk	Redzes traucējumi, acs jutības traucējumi
	Reti	Panoftalmīts, irīts, glaukoma
Ausu un labirinta bojājumi	Retāk	Troksnis ausīs, diskomforta sajūta ausī (ieskaitot sāpes un pietūkumu)
	Reti	Dzirdes zudums
Sirds funkcijas traucējumi	Retāk	Aritmijas, tahikardija, sirdsklauves
	Reti	Sirdsdarbības apstāšanās, koronārās artērijas mazspēja, stenokardija, izsvīdums perikardā
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Retāk	Hipertensija, pietvīkums, hematoma
	Reti	Asinsvada aizsprostojums, aortas stenoze, tromboflebīts, aortas aneirisma
Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži	Klepus, sāpes aizdegunē
	Retāk	Astma, aizdusa, disfonija, aizlikts deguns
	Reti	Plaušu tūska, rīkles tūska, pleirāls izsvīdums, pleirīts

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži	Caureja, sāpes vēderā, stomatīts un čūlas mutē, slikta dūša
	Retāk	Rektāla asiņošana, gastrīts, vemšana, dispepsija, vēdera uzpūšanās, aizcietējumi
	Reti	Zarnu stenoze, kolīts, enterīts, ezofagīts
Aknu un/vai žultsceļu traucējumi	Bieži	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis
	Reti	Aknu nekroze, hepatīts
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Izsitumi, dermatīts un ekzēma, nieze, matu izkrišana
	Retāk	Nātrene, psoriāze, ekhimoze un pastiprināta zilumu veidošanās, purpura
	Reti	<i>Erythema multiforme</i> , pannikulīts
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži	Skeleta muskuļu sāpes
	Reti	Rabdomiolīze
Nieru un urīnceļu traucējumi	Retāk	Hematūrija, nieru darbības traucējumi, urīnpūšļa un urīnizvadkanāla traucējumu simptomi
	Reti	Proteinūrija, sāpes nierēs
Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības	Retāk	Menstruālā cikla un dzemdes asiņošanas traucējumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Reakcijas injekcijas vietā (tostarp sāpes, pietūkums, apsārtums vai nieze)
	Bieži	Pireksija, nogurums (tostarp astēnija un slikta pašsajūta)
	Retāk	Sāpes krūtīs, tūska, gripai līdzīga slimība
Izmeklējumi	Retāk	Paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs, pagarināts aktivētā parciālā tromboplastīna laiks, autoantivielu klātbūtne
Traumas un saindēšanās	Retāk	Nejauša trauma, traucēta dzīšana

Reakcijas injekcijas vietā

Divpadsmit kontrolētos pētījumos 16% ar Trudexa ārstēto pacientu radās reakcijas injekcijas vietā (apsārtums un/vai nieze, asiņošana, sāpes vai pietūkums) salīdzinājumā ar 10% pacientu, kas saņēma placebo vai aktīvo kontrolpreparātu. Reakciju dēļ injekcijas vietā zāļu lietošana parasti nebija jāpārtrauc.

Infekcijas

Divpadsmit kontrolētos pētījumos infekciju sastopamība bija 1,49 gadījumi uz pacientgadu ar Trudexa ārstētiem pacientiem un 1,42 gadījumi uz pacientgadu ar placebo un aktīvo kontrolpreparātu ārstētiem pacientiem. Infekcijas pārsvarā bija augšējo elpceļu infekcijas, bronhīts un urīnceļu infekcijas. Vairums pacientu pēc infekcijas likvidēšanas turpināja Trudexa lietošanu.

Smagu infekciju sastopamība bija 0,03 gadījumi uz pacientgadu ar Trudexa ārstētiem pacientiem un 0,03 gadījumi uz pacientgadu ar placebo un aktīvo kontrolpreparātu ārstētiem pacientiem.

Kontrolētos un atklātos pētījumos ar Trudexa ziņots par smagām infekcijām (tostarp par letālām infekcijām, kas radās reti), piemēram, bija ziņojumi par tuberkulozi (tostarp militāru un ārpusplaušu lokalizācijas) un invazīvām oportunistiskām infekcijām (piemēram, diseminēta histoplazmoze, pneimocistīts *carinii pneumonia*, aspergiloze un listerioze). Vairums tuberkulozes gadījumu radās pirmajos astoņos mēnešos pēc ārstēšanas sākšanas un varētu liecināt par latentas slimības izpausmi.

Ļaundabīgi jaunveidojumi un limfoproliferatīvi traucējumi

Desmit Trudexa pētījumu (I – IX un CHARM) vismaz 12 nedēļas ilgajās kontrolētajās daļās pacientiem ar vidēji smagu vai smagu reimatoīdo artrītu, psoriātisko artrītu, ankilozējošo spondilītu un Krona slimību ļaundabīgus jaunveidojumus, izņemot limfomu un nemelanomas ādas vēzi, novēroja (ar 95% ticamības intervālu) 5,7 gadījumos (3,3, 10,1) uz 1000 pacientgadiem starp 2887 ar Trudexa ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 4,1 gadījumu (1,5, 10,9) uz 1000 pacientgadiem starp 1570 kontrolgrupas pacientiem (vidējais ārstēšanas ilgums bija 5,7 mēneši Trudexa lietotājiem un 5,5 mēneši kontrolgrupas pacientiem). Nemelanomas ādas vēža gadījumu sastopamība (95% ticamības intervāls) bija 7,6 gadījumi (4,7, 12,4) uz 1000 pacientgadiem starp pacientiem, ārstētiem ar Trudexa, un 2,0 gadījumi (0,5, 8,2) uz 1000 pacientgadiem kontrolgrupas pacientiem. No šiem vēža gadījumiem plakanšūnu karcinomas radās (ar 95% ticamības intervālu) 2,4 gadījumos (1,0, 5,7) uz 1000 pacientgadiem starp pacientiem, ārstētiem ar Trudexa, un 0 gadījumos uz 1000 pacientgadiem kontrolgrupas pacientiem. Limfomas gadījumu sastopamība (95% ticamības intervāls) bija 1,0 gadījums (0,2, 3,8) uz 1000 pacientgadiem ar Trudexa ārstētajiem pacientiem un 1,0 gadījums (0,1, 7,3) uz 1000 pacientgadiem kontrolgrupas pacientiem.

Apvienojot desmit klīnisko pētījumu (I – IX un CHARM) kontrolētās daļas un notiekošos atklātos pētījumu pagarinājumus, kuru vidējais ilgums ir aptuveni 2 gadi, piedaloties 4843 pacientiem un aptverot vairāk nekā 13000 terapijas pacientgadus, novērotā ļaundabīgo jaunveidojumu, izņemot limfomas un nemelanomas ādas vēža gadījumus, sastopamība ir aptuveni 13,6 gadījumi uz 1000 pacientgadiem. Novērotā nemelanomas ādas vēža sastopamība ir aptuveni 9,0 gadījumi uz 1000 pacientgadiem un novērotā limfomu sastopamība ir aptuveni 1,2 gadījumi uz 1000 pacientgadiem.

Pēcregistrācijas lietošanas pieredzē no 2003. gada janvāra, galvenokārt pacientiem ar reimatoīdo artrītu, ziņotā kopējā ļaundabīgo jaunveidojumu, izņemot limfomu un nemelanomas ādas vēzi, sastopamība ir aptuveni 1,7 gadījumi uz 1000 pacientgadiem. Ziņotā nemelanomas ādas vēža un limfomas sastopamība ir attiecīgi aptuveni 0,2 un 0,4 gadījumi uz 1000 pacientgadiem (skatīt apakšpunktu 4.4).

Autoantiviēlas

Pacientiem I – V reimatoīdā artrīta pētījumos vairākas reizes dažādos laikos seruma paraugos pārbaudīja autoantiviēlas. Šajos pētījumos 11,9% ar Trudexa ārstēto pacientu un 8,1% ar placebo un aktīvo kontrolpreparātu ārstēto pacientu, kam sākotnēji bija negatīvi antinukleāro antiviēlu titri, 24. nedēļā bija pozitīvi titri. Diviem no 3441 ar Trudexa ārstētiem pacientiem visos reimatoīdā artrīta un psoriātiskā artrīta pētījumos attīstījās klīniskas pazīmes, kas liecināja par tikko radušos vilkēdei līdzīgu sindromu. Pēc terapijas pārtraukšanas pacientu stāvoklis uzlabojās. Nevienam pacientam neradās vilkēdes nefrīts vai centrālās nervu sistēmas simptomi.

Aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās

Reimatoīdā artrīta klīniskie pētījumi: kontrolētajos reimatoīdā artrīta klīniskajos pētījumos (Pētījumi I - IV) AIAT paaugstināšanās pacientiem, kuri saņēma adalimumabu, bija tāda pati kā placebo grupā. Pacientiem ar nesenu konstatētu reimatoīdo artrītu (slimības ilgums mazāk kā 3 gadi) (Pētījums V) AIAT paaugstināšanos biežāk novēroja kombinācijas grupā (Trudexa/metotreksāts), nekā metotreksāta monoterapijas vai Trudexa monoterapijas grupā.

Psoriātiskā artrīta klīniskie pētījumi: AIAT paaugstināšanās bija biežāk sastopama psoriātiskā artrīta pacientiem (Pētījumi VI - VII), nekā pētījumos ar reimatoīdā artrīta pacientiem.

Visos pētījumos, pacientiem AIAT paaugstināšanās bija asimptomātiska, vairumā gadījumu īslaicīga un turpinot ārstēšanu – izzuda.

Krona slimības klīniskie pētījumi: kontrolētos klīniskos pētījumos AIAT līmeņa paaugstināšanās pacientiem, kuri saņēma adalimumabu un placebo, bija līdzīga.

Nevēlamās blakusparādības, kuras konstatētas pēcreģistrācijas lietošanas novērojumos vai IV fāzes klīniskajos pētījumos

Papildus nevēlamās blakusparādības, kas apkopotas tabulā Nr. 2, konstatētas pēcreģistrācijas novērošanā vai IV fāzes klīniskajos pētījumos:

2. tabula

Nevēlamās blakusparādības pēcreģistrācijas novērojumos un IV fāzes klīniskajos pētījumos

Orgānu sistēmu grupa	Nevēlamā blakusparādība
Aknu – žults slimības	B hepatīta reaktivizēšanās
Nervu sistēmas slimības	Demielinizējoši bojājumi (piemēram optiskais neirīts)
Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības	Intersticiālas plaušu slimības, ieskaitot pulmonāro fibrozi
Ādas un zemādas audu slimības	Ādas vaskulīts
Imūnās sistēmas slimības	Anafilakse

4.9 Pārdozēšana

Klīniskos pētījumos nenovēroja devu ierobežojošu toksisku ietekmi. Augstākais pārbaudītais devu līmenis bija daudzkārtējas, intravenozas 10 mg/kg devas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: selektīvi imunitāti nomācoši līdzekļi. ATĶ kods: L04AA17

Darbības mehānisms

Adalimumabs specifiski saistās pie TNF un neitralizē TNF bioloģisko darbību, bloķējot tā mijiedarbību ar p55 un p75 šūnu virsmas TNF receptoriem.

Adalimumabs arī modulē bioloģisko atbildes reakciju, ko inducē vai regulē TNF, tostarp adhēzijas molekulu, kas nosaka leikocītu migrāciju (ELAM-1, VCAM-1 un ICAM-1 ar $IC_{50} 1 - 2 \times 10^{-10} M$), daudzuma pārmaiņas.

Farmakodinamiskais raksturojums

Pēc ārstēšanas ar Trudexa pacientiem ar reimatoīdo artrītu novēroja strauju akūtās fāzes iekaisuma mediatoru (C-reaktīvā olbaltuma (CRO) un eritrocītu grimšanas ātruma (EGĀ)) un seruma citokīnu (IL-6) līmeņa pazemināšanos salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni. Matrices metālproteināžu (MMP-1 un MMP-3), kas rada audu remodelāciju, izraisot skrimšļu sabrukšanu, līmenis pēc Trudexa ievadīšanas arī pazeminājās. Ar Trudexa ārstētiem pacientiem parasti uzlabojās hroniska iekaisuma hematoloģiskie raksturlielumi.

Pacientiem ar Krona slimību arī novēroja strauju CRO līmeņa pazemināšanos.

Klīniskie pētījumi

Reimatoīdais artrīts

Trudexa tika pētīts vairāk nekā 3000 pacientiem visos reimatoīdā artrīta klīniskajos pētījumos. Daži pacienti tika ārstēti līdz pat 60 mēnešiem. Trudexa efektivitāte un drošība reimatoīdā artrīta ārstēšanā tika vērtēta piecos randomizētos, dubultaklos un labi kontrolētos pētījumos.

I pētījumā pārbaudīja 271 pacientu ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kas bija ≥ 18 gadus veci un kam iepriekš bija bijusi neefektīva terapija ar vismaz vienu slimību modificējošu pretreimatisma līdzekli un metotreksāts 12,5 – 25 mg devā (10 mg, ja bija metotreksāta nepanesamība) katru nedēļu nebija pietiekami efektīvs, un kam metotreksāta deva bija nemainīgi 10 – 25 mg katru nedēļu. 20, 40 vai 80 mg Trudexa devas vai placebo ievadīja katru otro nedēļu 24 nedēļas.

II pētījumā pārbaudīja 544 pacientus ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kas bija ≥ 18 gadus veci un kam iepriekš bija bijusi neefektīva terapija ar vismaz vienu slimību modificējošu pretreimatisma līdzekli. 20 vai 40 mg Trudexa devas ievadīja subkutānas injekcijas veidā katru otro nedēļu un placebo alternatīvajās nedēļās vai katru nedēļu 26 nedēļas; placebo ievadīja katru nedēļu tikpat ilgi. Citu slimību modificējošu pretreimatisma līdzekļu lietošana nebija atļauta.

III pētījumā pārbaudīja 619 pacientus ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kas bija ≥ 18 gadus veci un kam iepriekš metotreksāts 12,5 – 25 mg devā (10 mg, ja bija metotreksāta nepanesamība) katru nedēļu nebija pietiekami efektīvs un kam metotreksāta deva palika nemainīgi 12,5 – 25 mg katru nedēļu. Šajā pētījumā bija trīs grupas. Pirmā saņēma placebo injekcijas katru nedēļu 52 nedēļas. Otrā saņēma 20 mg Trudexa katru nedēļu 52 nedēļas. Trešā grupa saņēma 40 mg Trudexa katru otro nedēļu ar placebo injekcijām alternatīvajās nedēļās. Pēc tam pacienti pētījuma atvērtajā pagarinātajā fāzē saņēma 40 mg Trudexa katru otro nedēļu līdz 60 mēnešiem.

IV pētījumā primāri vērtēja drošību 636 pacientiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kas bija ≥ 18 gadus veci. Pacienti drīkstēja būt gan tādi, kas iepriekš nav saņēmuši slimību modificējošu pretreimatisma līdzekli, gan tādi, kas turpināja lietot reimatoloģisku terapiju, ja vien terapija bija stabila vismaz 28 dienas. Šī terapija bija metotreksāts, leflunomīds, hidroksihlorokvīns, sulfasalazīns un/vai zelta sāļi. Pacienti tika nejaušināti iedalīti grupās, kas saņēma vai nu 40 mg Trudexa, vai placebo katru otro nedēļu 24 nedēļas.

V pētījumā tika vērtēti 799 iepriekš ar metotreksātu neārstēti pieauguši pacienti ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu agrīnā stadijā (vidējais slimības ilgums nepārsniedza 9 mēnešus). Šajā pētījumā tika vērtēta reimatoīdā artrīta locītavu bojājuma pazīmju un simptomu un progresēšanas ātruma samazināšanas efektivitāte pēc 104 nedēļām, lietojot katru otro nedēļu 40 mg Trudexa/metotreksāta kombinācijas terapiju, 40 mg Trudexa monoterapiju, lietojot to katru otro nedēļu, un metotreksāta monoterapiju.

Primārais vērtētais raksturlielums I, II un III pētījumā un sekundārais vērtētais raksturlielums IV pētījumā bija procentuālais pacientu skaits, kas sasniedza ACR 20 atbildes reakciju 24. vai 26. nedēļā. V pētījumā primārais vērtētais raksturlielums bija procentuālais pacientu skaits, kas sasniedza ACR 50 atbildes reakciju 52. nedēļā. III un IV pētījumā bija papildu primārie vērtētie raksturlielumi pēc 52 nedēļām – slimības progresēšanas aizkavēšanās (noteikta pēc rentgenogrammas rezultātiem). III pētījumā primārais vērtētais raksturlielums bija arī dzīves kvalitātes izmaiņas.

ACR atbildes reakcija

Procentuālais ar Trudexa ārstēto pacientu skaits, kas sasniedza ACR 20, 50 un 70 atbildes reakciju, I, II un III pētījumā bija vienāds. Rezultāti, lietojot 40 mg devu katru otro nedēļu, apkopoti 3. tabulā.

3. tabula: ACR atbildes reakcijas ar placebo kontrolētos pētījumos (procentuālais pacientu skaits)

Atbildes reakcija	I pētījums ^{a**}		II pētījums ^{a**}		III pētījums ^{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 mēneši	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 mēneši	NZ	NZ	NZ	NZ	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 mēneši	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 mēneši	NZ	NZ	NZ	NZ	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 mēneši	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 mēneši	NZ	NZ	NZ	N	4,5%	23,2%

^a I pētījumā pēc 24 nedēļām, II pētījumā pēc 26 nedēļām un III pētījumā pēc 24 un 52 nedēļām

^b 40 mg Trudexa, ievadīti katru otro nedēļu

^c MTX = metotreksāts

**p < 0,01, Trudexa pret placebo

I – IV pētījumos visas individuālās ACR atbildes reakcijas kritēriju sastāvdaļas (jutīgo un pietūkušo locītavu skaits, ārsta un pacienta vērtējums par slimības aktivitāti un sāpēm, darba spēju zuduma indeksa (HAQ) punkti un CRO (mg/dl) raksturlielumi) pēc 24 vai 26 nedēļām salīdzinājumā ar placebo uzlabojās. III pētījumā šī uzlabošanās saglabājās 52 nedēļas. Bez tam ACR atbildes reakcija palika tai pašā līmenī lielākajai daļai pacientu atvērtajā pagarinātajā pētījuma fāzē līdz pat 104. nedēļai. 114 no 207 pacientiem turpināja 40 mg Trudexa lietošanu katru otro nedēļu 60 mēnešus. No šiem pacientiem 60. mēnesī ACR 20/50/70 atbildes reakcija bija attiecīgi 86, 72 un 41 pacientam.

IV pētījumā ACR 20 atbildes reakcija Trudexa plus standarta aprūpi saņēmušajiem pacientiem bija statistiski labāka nekā pacientiem, kas saņēma placebo plus standarta aprūpi (p < 0,001).

I - IV pētījumos ar Trudexa ārstētie pacienti sasniedza statistiski nozīmīgu ACR 20 un 50 atbildes reakciju salīdzinājumā ar placebo jau 1 – 2 nedēļas pēc ārstēšanas uzsākšanas.

V pētījumā ar agrīnas stadijas reimatoīdā artrīta pacientiem, kuri iepriekš nebija ārstēti ar metotreksātu, kombinēta terapija ar Trudexa un metotreksātu pēc 52 nedēļām izraisīja ātrāku un nozīmīgi labāku ACR atbildes reakciju nekā metotreksāta monoterapija un Trudexa monoterapija, un pēc 104 nedēļām atbildes reakcija bija saglabājusies (skatīt 4. tabulu).

4. tabula. ACR atbildes reakcijas V pētījumā (procentuālais pacientu daudzums)

Atbildes reakcija	MTX n=257	Trudexa n=274	Trudexa/MT X n=268	p raksturli elums ^a	p raksturlie lums ^b	p raksturliel ums ^c
-------------------	--------------	------------------	--------------------------	--------------------------------------	--------------------------------------	--------------------------------------

ACR 20						
52. nedēļa	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	< 0,001	0,043
104. nedēļa	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
52/ nedēļa	45,9%	41,2%	61,6%	< 0,001	< 0,001	0,317
104. nedēļa	42,8%	36,9%	59,0%	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
52. nedēļa	27,2%	25,9%	45,5%	< 0,001	< 0,001	0,656
104. nedēļa	28,4%	28,1%	46,6%	< 0,001	< 0,001	0,864
a. p raksturlielums iegūts no metotreksāta monoterapijas un Trudexa/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot <i>Mann-Whitney U</i> testu. b. p raksturlielums iegūts no Trudexa monoterapijas un Trudexa/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot <i>Mann-Whitney U</i> testu. c. p raksturlielums iegūts no Trudexa monoterapijas un metotreksāta monoterapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot <i>Mann-Whitney U</i> testu.						

52. nedēļā 42,9% pacientu, kuri saņēma kombinēto Trudexa/metotreksāta terapiju, sasniedza klīnisku remisiju ($DAS28 < 2,6$) salīdzinājumā ar 20,6% pacientu, kuri saņēma metotreksāta monoterapiju, un 23,4% pacientu, kuri saņēma Trudexa monoterapiju. Kombinētā Trudexa/metotreksāta terapija bija klīniski un statistiski pārākā par metotreksātu ($p < 0,001$) un Trudexa monoterapiju ($p < 0,001$), sasniedzot zemu slimības aktivitātes līmeni pacientiem ar nesēn diagnosticētu vidēji smagu vai smagu reimatoīdo artrītu. Atbildes reakcija abās monoterapijas grupās bija līdzīga ($p = 0,447$).

Radiogrāfiskās izmaiņas

III pētījumā, pacientiem, kuri saņēma Trudexa un vidējais slimošanas ilgums ar reimatoīdo artrītu bija apmēram 11 gadu, locītavu strukturālo bojājumu noteica radiogrāfiski un novērtēja kā izmaiņas starp kopējo modificēto Sharp skalas punktu skaitu un tā komponentiem, eroziju skalas punktu skaitu un locītavas spraugas sašaurināšanās punktu skaitu. Pēc 6 un 12 mēnešiem Trudexa/metotrexate pacientiem tika konstatēts, ka locītavu izmaiņas radiogrāfiski ir progresējušas ievērojami mazāk nekā pacientiem, kuri saņēma tikai metotrexate (skatīt 5. tabulu). Pētījuma atvērtās pagarinātās fāzes dati liecina, ka strukturālo bojājumu progresijas pakāpes mazināšanās pacientu apakšgrupā turpinās 60 mēnešus. Pēc 5 gadiem radiogrāfiski tika izmeklēti 113/207 pacienti, kuri sākotnēji tika ārstēti ar 40 mg Trudexa katru otro nedēļu. No šiem pacientiem 66 nekonstatēja strukturālo bojājumu progresiju, to izsakot ar Sharp skalas kopējā punktu skaita nulles vai mazāku izmaiņu.

5. tabula: Radiogrāfiskās izmaiņas III pētījumā 12 mēnešu laikā

	Placebo/ MTX ^a	TRUDEXA/MTX 40 mg katru otro nedēļu	Placebo/MTX- TRUDEXA/MTX (Ticamības intervāls ^b 95%)	P-vērtība
Kopējais Sharp skalas punktu skaits	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Eroziju skalas punktu skaits	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
LSS(JSN) ^d punktu skaits	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^amethotrexate

^b95% ticamības intervāls punktu skaita atšķirībām starp methotrexate un Trudexa.

^cpamatots ar kategoriju analīzi

^dLocītavas spraugas sašaurināšanās

V pētījumā strukturālo locītavu bojājumu vērtēja radiogrāfiski un izteica kā modificētā kopējā Sharp punktu skaita pārmaiņu (skatīt 6. tabulu).

6. tabula. Vidējās radiogrāfiskās pārmaiņas pēc 52 nedēļām V pētījumā

	MTX n=257 (95% ticamības intervāls)	Trudexa n=274 (95% ticamības intervāls)	Trudexa/MT X n=268 (95% ticamības intervāls)	p raksturli elums ^a	p raksturli elums ^b	p raksturli elums ^c
Kopējais Sharp skalas punktu skaits	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Eroziju skalas punktu skaits	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN punktu skaits	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

- p raksturlielums iegūts no metotreksāta monoterapijas un Trudexa/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot Mann-Whitney U testu.
- p raksturlielums iegūts no Trudexa monoterapijas un Trudexa/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot Mann-Whitney U testu.
- p raksturlielums iegūts no Trudexa monoterapijas un metotreksāta monoterapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot Mann-Whitney U testu.

Pēc 52 un 104 ārstēšanas nedēļām procentuālais pacientu skaits, kuriem nebija slimības progresēšanas (modificētā kopējā Sharp punktu skaita pārmaiņa no sākumstāvokļa $\leq 0,5$), Trudexa/metotreksāta kombinētas terapijas gadījumā (attiecīgi 63,8% un 61,2%) bija nozīmīgi lielāks nekā metotreksāta monoterapijas (attiecīgi 37,4% un 33,5%) un Trudexa monoterapijas gadījumā (attiecīgi 50,7%, $p < 0,002$ un 44,5%, $p < 0,001$).

Dzīves kvalitāte un fiziskās funkcijas

Visos četros adekvātos un labi kontrolētos pētījumos ar veselību saistīto dzīves kvalitāti un fiziskās funkcijas vērtēja, izmantojot Veselības vērtējuma aptaujas (*Health Assessment Questionnaire (HAQ)*) darba spēju zuduma indeksu, kas III pētījumā bija iepriekš noteiktais primārais vērtētais raksturlielums 52. nedēļā. Visas Trudexa devas/shēmas visos četros pētījumos nodrošināja statistiski nozīmīgi labāku HAQ darba spēju zuduma indeksa uzlabošanu no sākotnējā stāvokļa līdz 6. mēnesim salīdzinājumā ar placebo un III pētījumā tādu pašu rezultātu konstatēja 52. nedēļā. Īsa veida veselības pārskata (SF 36) rezultāti par visām Trudexa devām/shēmām visos četros pētījumos apstiprina šos atklājumus. 40 mg devai katru otro nedēļu bija statistiski nozīmīgs fiziskās komponentes apkopojuma (PCS) punktu skaits, kā arī statistiski nozīmīgs sāpju un vitalitātes sfēras punktu skaits. Statistiski nozīmīgs noguruma mazināšanās, kas noteikta ar funkcionālu hroniskas slimības terapijas vērtējumu (FACIT), punktu skaits bija visos trijos pētījumos, kuros tas tika vērtēts (I, III, IV pētījumi).

III pētījumā fizikālo funkciju uzlabošanās tika novērota visa pētījuma atvērtās fāzes laikā līdz pat 260. nedēļai (60 mēnešiem). Dzīves kvalitātes uzlabošanās tika mērīta līdz 156. nedēļai (36 mēnešiem), un šajā laikā tās paaugstināšanās saglabājās.

V pētījumā HAQ darba spēju zuduma indeksa un SF 36 fiziskā komponentes uzlabošanās pēc 52 nedēļām Trudexa/metotreksāta kombinētās terapijas gadījumā bija lielāka ($p < 0,001$) nekā metotreksāta monoterapijas un Trudexa monoterapijas gadījumā, kas saglabājās līdz 104. nedēļai.

Psoriātiskais artrīts

Divos placebo kontrolētos pētījumos – VI un VII pētījumā – Trudexa pa 40 mg katru otro nedēļu tika pētīts pacientiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu psoriātisko artrītu. VI pētījumā, kas ilga 24 nedēļas, tika ārstēti 313 pieauguši pacienti, kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija pret ārstēšanu ar nesteroidajiem pretiekaisuma līdzekļiem, un aptuveni 50% no viņiem lietoja metotreksātu. VII

pētījumā, kas ilga 12 nedēļas, tika ārstēti 100 pacientu, kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija pret DMARD terapiju.

Nelielā pētītā pacientu skaita dēļ nav pietiekamas pieredzes par Trudexa efektivitāti pacientiem ar ankilozējošajam spondilītam līdzīgu psoriātisko artropātiju (skatīt 7. tabulu).

7. tabula. ACR atbildes reakcija ar placebo kontrolētajos psoriātiskā artrīta pētījumos (procentuālais pacientu skaits)

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

*** p < 0,001 visiem Trudexa un placebo salīdzinājumiem

* p < 0,05 visiem Trudexa un placebo salīdzinājumiem

N/A nav piemērojams

ACR atbildes reakcija VI pētījumā gan ar vienlaicīgu metotreksāta terapiju, gan bez tās bija līdzīga.

Ar Trudexa ārstētiem pacientiem konstatēja fiziskās funkcijas uzlabošanos no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai, vērtējot pēc HAQ un Īsa veida veselības pārskata (SF 36).

Ankilozējošais spondilīts

Trudexa 40 mg lietošanu katru otro nedēļu vērtēja 393 pacientiem divos randomizētos, 24 nedēļu, dubultaklos, placebo kontrolētos pētījumos ar pacientiem, kuriem bija aktīvs ankilozējošais spondilīts (vidējais sākotnējais slimības aktivitātes rādītājs [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] visās grupās bija 6,3) un bijusi nepietiekama atbildes reakcija pret standarta terapiju. 79 (20,1%) pacienti tika vienlaikus ārstēti ar slimību modificējošām pretreimatisma zālēm un 37 (9,4%) pacienti ar glikokortikoidiem. Pēc maskētā perioda bija atklātais periods, kad pacienti saņēma 40 mg Trudexa katru otro nedēļu subkutāni vēl 28 nedēļas. Subjekti (n = 215, 54,7%), kuri 12., 16. vai 20. nedēļā nesasniedza ASAS 20, saņēma agrīnas izstāšanās nemaskētu adalimumabu, 40 mg, katru otro nedēļu subkutāni un pēc tam tika ārstēti kā tādi, kuriem dubultaklajās statistikas analīzēs nav atbildes reakcijas.

Lielāka pētījuma (VIII) ar 315 pacientiem rezultāti parādīja statistiski nozīmīgu ankilozējošā spondilīta pazīmju un simptomu mazināšanos pacientiem, kuri tika ārstēti ar Trudexa, salīdzinot ar placebo. Pirmo reizi nozīmīgu atbildes reakciju novēroja 2. nedēļā, un tā saglabājās 24 nedēļas (8. tabula).

8. tabula – Efektivitātes atbildes reakcijas placebo kontrolētā AS pētījumā – VIII pētījumā Pazīmju un simptomu mazināšanās

Atbildes reakcija	Placebo N=107	Trudexa N=208
ASAS ^a 20		
2. nedēļa	16%	42%***
12. nedēļa	21%	58%***

24. nedēļa	19%	51%***
ASAS 50		
2. nedēļa	3%	16%***
12. nedēļa	10%	38%***
24. nedēļa	11%	35%***
ASAS 70		
2. nedēļa	0%	7%**
12. nedēļa	5%	23%***
24. nedēļa	8%	24%***
BASDAI ^b 50		
2. nedēļa	4%	20%***
12. nedēļa	16%	45%***
24. nedēļa	15%	42%***

***, ** Statistiski nozīmīgi, pie $p < 0,001$, $< 0,01$, visiem salīdzinājumiem starp Trudexa un placebo 2., 12. un 24. nedēļā

^a Novērtējums ankilozejošā spondilīta gadījumā

^b Bath Ankilozejošā spondilīta slimības aktivitātes indekss

Ar Trudexa ārstētajiem pacientiem 12. nedēļā bija nozīmīgi labāka uzlabošanās, kas saglabājās līdz 24. nedēļai gan pēc SF36, gan Ankilozejošā spondilīta dzīves kvalitātes aptaujas (ASQoL).

Līdzīgas tendences (visas nebija statistiski nozīmīgas) novēroja mazākā randomizētā, dubultklā, placebo kontrolētā pētījumā (IX) 82 pieaugušiem pacientiem ar aktīvu ankilozejošo spondilītu.

Krona slimība

Trudexa lietošanas drošība un efektivitāte randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos tika vērtēta vairāk nekā 1400 pacientiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu Krona slimību (Krona slimības aktivitātes indekss (CDAI) ≥ 220 un ≤ 450). 478 no iekļautajiem pacientiem (32%) bija diagnosticēta smaga slimība (CDAI punktu skaits > 300 un vienlaicīga kortikosteroīdu un/vai imūnsupresantu lietošana), kas atbilst indikācijā minētajai pacientu grupai (skatīt apakšpunktu 4.1). Bija atļauta vienlaicīga stabila aminosalicilātu, kortikosteroīdu un/vai imūnmodulējošo līdzekļu devu lietošana, un 79% pacientu turpināja saņemt vismaz vienu no šiem līdzekļiem.

Klīniskās remisijas indukcija (definēta kā CDAI < 150) tika vērtēta divos pētījumos – CLASSIC I un GAIN. CLASSIC I pētījumā 299 TNF antagonistus iepriekš nelietojuši pacienti tika nejaušināti iedalīti vienā no četrām terapijas grupām: placebo 0. un 2. nedēļā, 160 mg Trudexa 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā, 80 mg 0. nedēļā un 40 mg 2. nedēļā, 40 mg 0. nedēļā un 20 mg 2. nedēļā. GAIN pētījumā 325 pacienti, kuri bija izzdusi atbildes reakcija vai kuriem bija infliksimaba nepanesamība, tika nejaušināti iedalīti saņemt vai nu 160 mg Trudexa 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā, vai placebo 0. un 2. nedēļā. Pacienti bez primāras atbildes reakcijas tika izslēgti no pētījumiem, tāpēc šie pacienti netika turpmāk novērtēti.

Klīniskās remisijas saglabāšanās tika vērtēta CHARM. CHARM pētījumā 854 pacienti atklāti saņēma 80 mg 0. nedēļā un 40 mg 2. nedēļā. 4. nedēļā pacienti tika nejaušināti iedalīti saņemt 40 mg katru otro nedēļu, 40 mg katru nedēļu vai placebo, un kopējais pētījuma ilgums bija 56 nedēļas. Pacienti ar klīnisku atbildes reakciju (CDAI samazināšanās ≥ 70) 4. nedēļā tika stratificēti un analizēti atsevišķi no tiem, kuriem 4. nedēļā nebija atbildes reakcijas. Pakāpeniska kortikosteroīdu lietošanas pārtraukšana tika atļauta pēc 8. nedēļas.

CLASSIC I un GAIN remisijas indukcija un atbildes reakcijas raksturlielumi parādīti 9. tabulā.

**9. tabula: Klīniskās remisijas indukcija un atbildes reakcija
(pacientu procentuālais skaits)**

	CLASSIC I: Infliksimabu iepriekš nesaņēmuši pacienti			GAIN: Infliksimabu iepriekš saņēmuši pacienti	
	Placebo N=74	Trudexa 80/40 mg N=75	Trudexa 160/80 mg N=76	Placebo N=166	Trudexa 160/80 mg N=159
4. nedēļa					
Klīniska remisija	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klīniska atbildes reakcija (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Visi p-raksturlielumi ir sapāroti Trudexa *versus* placebo attiecības salīdzinājumi

* p < 0,001

** p < 0,01

Lietojot 160/80 mg un 80/40 mg indukcijas shēmas, 8. nedēļā tika novēroti līdzīgi remisijas raksturlielumi, blakusparādības biežāk tika konstatētas 160/80 mg grupā.

CHARM pētījumā 4. nedēļā 58% (499/854) pacientu bija klīniska atbildes reakcija un viņi tika novērtēti primārajā analizē. No tiem, kuriem 4. nedēļā bija klīniska atbildes reakcija, 48% iepriekš bija saņēmuši citu anti-TNF terapiju. Remisijas saglabāšanās un atbildes reakcijas raksturlielumi parādīti 10. tabulā. Klīniskās remisijas rezultāti saglabājās relatīvi nemainīgi neatkarīgi no iepriekšējās ārstēšanas ar TNF-antagonistu.

**10. tabula: Klīniskās remisijas saglabāšanās un atbildes reakcija
(pacientu procentuālais skaits)**

	Placebo	40 mg Trudexa katru otro nedēļu	40 mg Trudexa katru nedēļu
26. nedēļa	N=170	N=172	N=157
Klīniska remisija	17%	40%*	47%*
Klīniska atbildes reakcija (CR-100)	27%	52%*	52%*
Pacienti ar bezsteroīdu remisiju >=90 dienas ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
56. nedēļa	N=170	N=172	N=157
Klīniska remisija	12%	36%*	41%*
Klīniska atbildes reakcija (CR-100)	17%	41%*	48%*
Pacienti ar bezsteroīdu remisiju >=90 dienas ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* p < 0,001 Trudexa *versus* placebo sapārotiem attiecības salīdzinājumiem

** p < 0,02 for Trudexa *versus* placebo sapārotiem attiecības salīdzinājumiem

^a No tiem, kuri saņēma kortikosteroīdus sākotnēji

No pacientiem, kuriem 4. nedēļā nebija atbildes reakcijas, 43% Trudexa balstterapiju saņēmušo pacientu bija atbildes reakcija līdz 12. nedēļai, salīdzinot ar 30% pacientu, kuri saņēma placebo balstterapiju. Šie rezultāti liecina, ka dažiem pacientiem, kuriem līdz 4. nedēļai nav bijis atbildes reakcijas, var būt noderīga balstterapija līdz 12. nedēļai. Terapijas turpināšana pēc 12. nedēļas neizraisīja nozīmīgi vairāk atbildes reakciju (skatīt apakšpunktu 4.2).

Dzīves kvalitāte

CLASSIC I un GAIN pētījumā 4. nedēļā pacientiem, kuri tika nejaušināti iedalīti saņemt Trudexa 80/40 mg un 160/80 mg, tika sasniegta statistiski nozīmīga slimībai specifiskā iekaisīgās zarnu slimības aptaujas (IBDQ) kopējā punktu skaita uzlabošanās salīdzinājumā ar placebo, kā arī tā tika novērota 26. un 56. nedēļā CHARM pētījumā adalimumaba terapijas grupās, salīdzinot ar placebo grupu.

Imunogenitāte

Antivielu veidošanās pret adalimumabu ir saistīta ar palielinātu adalimumaba klīrensu un samazinātu efektivitāti. Nav acīmredzamas sakarības starp antivielu klātbūtni pret adalimumabu un blakusparādībām.

Pacientiem I, II un III pētījumā 6 – 12 mēnešu periodā vairākkārtīgi dažādos laikos pārbaudīja antivielas pret adalimumabu. Galvenajos pētījumos antivielas pret adalimumabu atklāja 58/1053 (5,5%) ar adalimumabu ārstētiem pacientiem, bet ar placebo – 2/370 (0,5%). Pacientiem, kas vienlaikus nesaņēma metotreksātu, antivielu veidošanās biežums bija 12,4%, salīdzinot ar 0,6%, kad adalimumabu lietoja papildus metotreksātam.

Pacientiem ar psoriātisko artrītu antivielas pret adalimumabu tika atklātas 38/376 subjektiem (10%), kas ārstēti ar adalimumabu. Pacientiem, kuri vienlaikus nesaņēma metotreksātu, sastopamība bija 13,5% (24/178 subjekti), salīdzinot ar 7% (14 no 198 subjektiem), kad adalimumabu lietoja papildus metotreksātam.

Pacientiem ar ankilozējošo spondilītu antivielas tika atklātas 17/204 subjektiem (8,3%), kas ārstēti ar adalimumabu. Pacientiem, kuri vienlaikus nesaņēma metotreksātu, sastopamība bija 16/185 (8,6%), salīdzinot ar 1/19 (5,3%), kad adalimumabu lietoja papildus metotreksātam.

Antivielas pret adalimumabu tika konstatētas 7/269 pacientiem ar Krona slimību (2,6%), kas tika ārstēti ar adalimumabu.

Imunogenitātes analīzes ir specifiskas produktam, tāpēc antivielu veidošanās daudzumu nevar salīdzināt ar citu produktu analīzēm.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Pēc subkutānas vienas 40 mg devas ievadīšanas adalimumaba uzsūkšanās un sadale ir lēna, maksimālā koncentrācija serumā tiek sasniegta aptuveni 5 dienas pēc ievadīšanas. Vidējā absolūtā adalimumaba bioloģiskā pieejamība, kas noteikta trijos pētījumos pēc vienas 40 mg subkutānas devas ievadīšanas, ir 64%. Pēc vienas intravenozas devas, kas bija no 0,25 līdz 10 mg/kg, koncentrācija bija proporcionāla devai. Pēc 0,5 mg/kg (~40 mg) devas ievadīšanas klīrenss variēja no 11 līdz 15 ml/stundā, izplatīšanās tilpums (V_{ss}) bija no 5 līdz 6 litriem un vidējais terminālās fāzes pusperiods bija aptuveni divas nedēļas. Adalimumaba koncentrācija sinoviālā šķidrumā vairākiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu bija 31 – 96% no koncentrācijas serumā.

Pēc subkutānas 40 mg Trudexa ievadīšanas reimatoīdā artrīta (RA) slimniekiem katru otro nedēļu vidējā minimālā koncentrācija līdzsvara stāvoklī bija attiecīgi aptuveni 5 µg/ml (bez vienlaicīgas metotreksāta lietošanas) un 8 – 9 µg/ml (ar vienlaicīgu metotreksāta lietošanu). Pēc 20, 40 un 80 mg subkutānas ievadīšanas katru otro nedēļu un katru nedēļu adalimumaba minimālā koncentrācija līdzsvara stāvoklī serumā palielinājās apmēram proporcionāli devai.

Pacientiem ar Krona slimību, ievadot 80 mg Trudexa piesātinošo devu 0. nedēļā un pēc tam 2. nedēļā 40 mg Trudexa, minimālā adalimumaba koncentrācija serumā indukcijas periodā bija aptuveni 5,5 µg/ml. Ievadot 160 mg Trudexa piesātinošo devu 0. nedēļā un pēc tam 2. nedēļā 80 mg Trudexa, minimālā adalimumaba koncentrācija serumā indukcijas periodā bija aptuveni 12 µg/ml. Pacientiem ar Krona slimību, kuri kā balstdevu saņēma 40 mg Trudexa katru otro nedēļu, konstatētais vidējais līdzsvara stāvokļa minimālais līmenis bija aptuveni 7 µg/ml.

Farmakokinētikas analīzes ar vairāk nekā 1300 RA pacientu datiem atklāja noslieci uz augstāku šķīstamo adalimumaba klīrensu līdz ar ķermeņa masas palielināšanos. Pēc ķermeņa masas atšķirību korekcijas, dzimumam un vecumam bija minimāla ietekme uz adalimumaba klīrensu. Brīva adalimumaba (nesaistīta ar antiviēlām pret adalimumabu, AAA) līmenis serumā pacientiem ar nosakāmām AAA bija zemāks. Trudexa nav pētīts ne bērniem, ne pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Toksiskā ietekme uz embriofetālo attīstību/perinatālo attīstību pētīta Makaka sugas pērtiņiem ar 0, 30 un 100 mg/kg (9 – 17 pērtiņi grupā), un netika atklātas nekādas adalimumaba izraisītas kaitīgas ietekmes pazīmes uz augli. Kancerogenitātes pētījumi un standarta auglības un postnatālās toksicitātes vērtējumi ar adalimumabu netika veikti, jo nav piemērotu modeļu antivielām ar ierobežotu krustenisku reaktivitāti pret grauzēju TNF un neitralizējošu antivielu veidošanos grauzējiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Mannīts
Citronskābes monohidrāts
Nātrija citrāts
Nātrija dihidrogēnfosfāta dihidrāts
Dinātrija fosfāta dihidrāts
Nātrija hlorīds
Polisorbāts 80
Nātrija hidroksīds
Injekciju ūdens

6.2 Nesaderība

Nav veikti nesaderības pētījumi, tāpēc šo medicīnisko preparātu nedrīkst sajaukt ar citiem medicīniskiem preparātiem.

6.3 Uzglabāšanas laiks

18 mēneši

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Šļirci uzglabāt kartona kārbīnā. Nesasaldēt.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Trudexa 40 mg šķīdums injekcijām vienreizējas lietošanas pilnšļircē (I tipa stikls) pacienta lietošanai:

Iepakojumi:

- 1 pilnšļirce (0,8 ml sterila šķīduma) un 1 spirta salvete – viss blisterī.
- 2 pilnšļirces (0,8 ml sterila šķīduma) un 1 spirta salvete katrai – viss blisterī.
- 4 pilnšļirces (0,8 ml sterila šķīduma) un 1 spirta salvete katrai – viss blisterī.
- 6 pilnšļirces (0,8 ml sterila šķīduma) un 1 spirta salvete katrai – viss blisterī.

Var nebūt pieejami visi iepakojuma veidi.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotais preparāts vai tā atkritumu materiāls jāiznīcina saskaņā ar vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL

Lielbritānija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/03/257/002

EU/1/03/257/003

EU/1/03/257/004

EU/1/03/257/005

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

2003. gada 1. septembris

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

{MM/GGGG}

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trudexa 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē ar aizsarguzgali

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

0,8 ml vienas devas pilnšļircē ir 40 mg adalimumaba (*Adalimumab*).

Adalimumabs ir rekombinanta cilvēka monoklonāla antivielas, kas ekspresēta Ķīnas kāmjū olnīcu šūnās.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām pilnšļircē ar aizsarguzgali.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Reimatoīdais artrīts

Trudexa kombinācijā ar metotreksātu indicēts:

- vidēji smaga vai smaga aktīva reimatoīdā artrīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kad slimību modificējošu pretreimatisma zāļu, tostarp metotreksāta efektivitāte bijusi nepietiekama.
- smaga, aktīva un progresējoša reimatoīdā artrīta ārstēšanai pieaugušajiem, kuri iepriekš nav ārstēti ar metotrekstātu.

Trudexa var lietot monoterapijā gadījumā, ja ir metotreksāta nepanesamība vai kad turpināt ārstēšanu ar metotreksātu nav vēlams.

Lietojot Trudexa kombinācijā ar metotreksātu, rentgenoloģiski samazinājās locītavu bojājumu progresijas ātrums un uzlabojas locītavu fizikālās funkcijas.

Psoriātiskais artrīts

Trudexa indicēts aktīva un progresējoša psoriātiska artrīta ārstēšanai pieaugušajiem, kad atbildes reakcija pret iepriekšēju slimību modificējošu pretreimatisma medikamentozu terapiju nav bijusi pietiekama.

Ankilozējošais spondilīts

Trudexa indicēts smaga, aktīva ankilozējoša spondilīta ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem nav bijusi pietiekama atbildes reakcija pret standartterapiju.

Krona slimība

Trudexa ir indicēts smagas, aktīvas Krona slimības ārstēšanai pacientiem, kuriem nav bijusi atbildes reakcija, neskatoties uz pilnu un adekvātu ārstēšanas kursu ar kortikosteroīdu un/vai imūnsupresantu, vai arī kuriem ir šādas terapijas nepanesamība vai medicīniskas kontraindikācijas.

Sākotnējai ārstēšanai Trudexa jālieto kombinācijā ar kortikosteroīdiem. Trudexa var lietot monoterapijā, ja ir kortikosteroīdu nepanesamība, vai ja ārstēšanas turpināšana ar kortikosteroīdiem nav piemērota (skatīt apakšpunktu 4.2).

4.2 Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Trudexa jāsāk un jāveic ārstiem-speciālistiem ar pieredzi reimatoīdā artrīta, psoriātiskā artrīta, ankilozējošā spondilīta vai Krona slimības diagnosticēšanā un ārstēšanā. Ar Trudexa ārstētiem pacientiem jāizsniedz īpaša brīdinājuma kartīte.

Ja ārsts uzskata par piemērotu, pēc pareizas injekcijas tehnikas apguves un ar nepieciešamo medicīnisko uzraudzību, pacients pats sev var injicēt Trudexa.

Ārstēšanas laikā ar Trudexa jāizvēlas optimāla vienlaikus lietotās terapijas (piemēram, kortikosteroīdu un/vai imūnmodulējošo līdzekļu) deva.

Pieaugušie

Reimatoīdais artrīts

Ieteicamā Trudexa deva pieaugušiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu ir 40 mg adalimumaba, ko injicē katrā otrajā nedēļā vienas devas veidā subkutāni. Ārstēšanas laikā ar Trudexa jāturpina metotreksāta lietošana.

Ārstēšanas laikā ar Trudexa var turpināt glikokortikoīdu, salicilātu, nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu, kā arī pretsāpju līdzekļu lietošanu. Par lietošanu kombinācijā ar citām slimību modificējošām pretreimatisma zālēm, izņemot metotreksātu skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.1.

Monoterapijas gadījumā dažiem pacientiem, kam pavājinās atbildes reakcija, lietderīga varētu būt devas palielināšana līdz 40 mg adalimumaba katru nedēļu.

Psoriātiskais artrīts un ankilozējošais spondilīts

Ieteicamā Trudexa deva pacientiem ar psoriātisko artrītu un ankilozējošo spondilītu ir 40 mg adalimumaba, ko ievada katru otro nedēļu vienas devas veidā subkutānā injekcijā.

Pieejamie dati liecina, ka klīniskā atbildes reakcija visu iepriekš minēto indikāciju gadījumā parasti tiek sasniegta pēc 12 ārstēšanas nedēļām. Rūpīgi jāapsver terapijas turpināšanas nepieciešamība pacientam, kuram šajā periodā nenovēro atbildes reakciju.

Krona slimība

Ieteicamā Trudexa sākotnējās dozēšanas shēma pieaugušiem pacientiem ar smagu Krona slimību ir 80 mg 0. nedēļā un pēc tam 40 mg 2. nedēļā. Ja ir nepieciešama ātrāka atbildes reakcija pret ārstēšanu, var izmantot šādu shēmu: 160 mg 0. nedēļā (devu var ievadīt četru injekciju veidā vienā dienā vai divu injekciju veidā dienā divas dienas pēc kārtas), 80 mg 2. nedēļā, apzinoties, ka šajā periodā ir lielāks blakusparādību risks.

Pēc sākotnējās ārstēšanas ieteicamā deva ir 40 mg katru otro nedēļu, subkutānas injekcijas veidā. Ja pacients ir pārtraucis Trudexa lietošanu un slimības pazīmes un simptomi atjaunojas, Trudexa var ievadīt arī atkārtoti. Atkārtotas lietošanas pieredze pēc vairāk nekā 8 nedēļu starplaika kopš iepriekšējās devas ievadīšanas ir maza.

Balstterapijas laikā kortikosteroīdu lietošanu var pakāpeniski samazināt atbilstoši klīniskās prakses vadlīnijām.

Dažiem pacientiem, kuriem vērojama atbildes reakcijas pavājināšanās, var būt noderīga devu biežuma palielināšana līdz 40 mg Trudexa katru nedēļu.

Dažiem pacientiem, kuriem nav bijusi atbildes reakcija līdz 4. nedēļai, var būt noderīga balstterapija līdz 12. nedēļai. Terapijas turpināšana pacientam, kuram nav bijusi atbildes reakcija šajā periodā, ir rūpīgi atkārtoti jāizvērtē.

Gados vecāki pacienti

Deva nav jāpielāgo.

Bērni un pusaudži

Nav lietošanas pieredzes bērniem.

Traucēta nieru un/vai aknu darbība

Trudexa lietošana šajās pacientu grupās nav pētīta. Nav iespējams sniegt norādījumus par devām.

4.3 Kontrindikācijas

Palielināta jutība pret aktīvo vielu vai pret kādu no palīgvielām.

Aktīva tuberkuloze vai citas smagas infekcijas, piemēram, sepse, un oportūnistiskas infekcijas (skatīt apakšpunktu 4.4).

Vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja (III/IV pakāpe pēc *NYHA* klasifikācijas) (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Infekcijas

Pirms ārstēšanas ar Trudexa, tās laikā, kā arī pēc tam pacienti rūpīgi jānovēro, vai neattīstās infekcijas, tostarp tuberkuloze. Adalimumaba izvadišana var ilgt pat piecus mēnešus, tāpēc novērošana jāveic visu šo periodu.

Ārstēšanu ar Trudexa nedrīkst uzsākt pacientiem ar aktīvu infekciju, tostarp hronisku vai lokalizētu infekciju, līdz tā netiek kontrolēta.

Pacienti, kam ārstēšanas laikā ar Trudexa attīstās jauna infekcija, rūpīgi jānovēro. Trudexa lietošana jāpārtrauc, ja pacientam attīstās jauna smaga infekcija, līdz brīdim, kad infekcija tiek kontrolēta. Ārstam jābūt piesardzīgam apsverot Trudexa lietošanu pacientiem ar recidivējošu infekciju anamnēzē vai pastāvot citiem apstākļiem, kas var radīt noslieci uz infekciju attīstību, tostarp vienlaicīga imūnsupresīvu līdzekļu lietošana.

Saistībā ar Trudexa lietošanu saņemti ziņojumi par nopietnām infekcijām, sepsi, tuberkulozi un citām oportūnistiskām infekcijām, tostarp par nāves gadījumiem.

Nopietnas infekcijas

Klīniskajos pētījumos atklāts palielināts nopietnu infekciju risks pacientiem, kuri saņēma Trudexa, arī ziņojumi pēcreģistrācijas periodā apstiprina šo novērojumu. Īpaši nozīmīgas ir tādas infekcijas kā pneimonija, pielonefrīts, septisks artrīts un septicēmija.

Tuberkuloze

Ir bijuši ziņojumi par tuberkulozi pacientiem, kuri saņēma Trudexa. Jāpiezīmē, ka vairumā šo ziņojumu tuberkuloze bija ekstrapulmonāla, t. i., diseminēta.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Trudexa, visi pacienti jāpārbauda, vai viņiem nav aktīva vai neaktīva (latenta) tuberkulozes infekcija. Šai pārbaudei jāietver detalizēta medicīniska anamnēze ar personisku tuberkulozes anamnēzi vai iespējamu iepriekšēju saskari ar aktīvas tuberkulozes pacientiem un iepriekš un/vai pašlaik veiktu imūnsupresīvu terapiju. Visiem pacientiem jāveic atbilstoši skrīninga testi, t. i., tuberkulīna ādas tests un krūškurvja rentgenogramma (jāievēro vietējie ieteikumi). Šo testu veikšanu ieteicams atzīmēt pacienta brīdinājuma kartītē. Atgādinām ārstiem par pseidonegatīva tuberkulīna ādas testa rezultāta iespējamību, īpaši smagi slimiem pacientiem vai pacientiem ar pavājinātu imunitāti.

Ja diagnosticēta aktīva tuberkuloze, Trudexa terapiju nedrīkst uzsākt (skatīt apakšpunktu 4.3).

Ja diagnosticēta latentā tuberkuloze, pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Trudexa, jāveic atbilstoša prettuberkulozes profilakse saskaņā ar vietējiem ieteikumiem. Šādā situācijā ļoti rūpīgi jāapsver Trudexa terapijas riska/ieguvuma attiecība.

Pacientam jābūt informētam, ka jāmeklē medicīniskā palīdzība, ja ārstēšanas laikā ar Trudexa vai pēc tās rodas par tuberkulozes infekciju liecinošas pazīmes/simptomi (piemēram, nepārejošs klepus, novājēšana/ķermeņa masas samazināšanās, nedaudz paaugstināta ķermeņa temperatūra).

Citas oportūnistiskas infekcijas

Bijuši ziņojumi par nopietnām un smagām oportūnistiskām infekcijām, saistītām ar Trudexa terapiju, piemēram, par pneimocistītu carinii pneimoniju, diseminētu histoplazmozi, listeriozi un aspergillozi.

Ja pacientam, kurš saņem Trudexa, parādās ilgstoši/netipiski infekcijas simptomi/pazīmes vai ir vispārēja stāvokļa pasliktināšanās, jāizvērtē prevalējošas oportūnistiskas infekcijas iespēja.

B hepatīta reaktivācija

B hepatīta reaktivācija radās ar TNF-antagonistu, tostarp Trudexa ārstētiem pacientiem, kuri bija hroniski šī vīrusa nēsātāji. Dažos gadījumos bija letāls iznākums. Pacientiem ar HBV infekcijas risku pirms ārstēšanas sākšanas ar Trudexa jāpārbauda, vai nav HBV infekcijas pazīmju. HBV nēsātāji, kuriem ir nepieciešama ārstēšana ar Trudexa, rūpīgi jānovēro visu ārstēšanas laiku un vairākus mēnešus pēc terapijas pabeigšanas, vai neparādās aktīvas HBV infekcijas pazīmes un simptomi. Nav pieejami adekvāti dati par tādu pacientu ārstēšanu, kuri ir HBV nēsātāji, ar pretvīrusu terapiju apvienojumā ar TNF-antagonista terapiju, lai aizkavētu HBV infekcijas reaktivāciju. Pacientiem, kuriem rodas HBV reaktivācija, Trudexa lietošana ir jāpārtrauc un jāsāk efektīva pretvīrusu terapija ar atbilstošu uzturošu ārstēšanu.

Neiroloģiski traucējumi

TNF-antagonistu, tostarp Trudexa, lietošana retos gadījumos bijusi saistīta ar demielinizējošas slimības klīnisko simptomu un/vai radiogrāfisko pierādījumu pirmreizēju rašanos vai pastiprināšanos. Ārstam jāievēro piesardzība, apsverot Trudexa lietošanu pacientiem ar iepriekš pastāvošiem vai nesena atklātiem demielinizējošiem centrālās nervu sistēmas traucējumiem.

Alerģiskas reakcijas

Par smagām alerģiskām blakusparādībām subkutānas Trudexa ievadīšanas gadījumā klīniskajos pētījumos nav ziņots. Ar Trudexa lietošanu saistītas alerģiskas reakcijas, kas nebija smagas pakāpes, klīniskos pētījumos novēroja reti. Pēcregistrācijas lietošanas laikā ir saņemti ļoti reti ziņojumi par smagām alerģiskām reakcijām, tostarp anafilaksi, pēc Trudexa lietošanas. Ja rodas anafilaktiska reakcija vai cita smaga alerģiska reakcija, Trudexa lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

Šļirces adatas uzgalis satur dabisku gumiju (lateksu). Pacientiem ar jutību pret lateksu tas var izraisīt smagas alerģiskas reakcijas.

Imūnsupresija

Pētījumā ar 64 reimatoīdā artrīta slimniekiem, kas tika ārstēti ar Trudexa, nekonstatēja vēlīnā tipa palielinātas jutības reakciju pavājināšanos, imūnglobulīnu līmeņa pazemināšanos vai efektoro T un B šūnu un NK šūnu, monocītu/makrofāgu un neitrofilu skaitliskas izmaiņas.

Ļaundabīgi jaunveidojumi un limfoproliferatīvi traucējumi

Klīnisko pētījumu par TNF-antagonistiem kontrolētajā daļā pacientiem, kuri saņēma TNF-antagonistus novēroja vairāk ļaundabīgu jaunveidojumu, tostarp limfomas gadījumu nekā kontrolgrupas pacientiem. Taču sastopamība bija neliela. Turklāt reimatoīdā artrīta slimniekiem ar ilgstošu, ļoti aktīvu iekaisīgu slimību ir palielināts limfomas rašanās sākotnējais risks, kas apgrūtinā riska novērtēšanu. Ņemot vērā pašreizējās zināšanas, iespējamo limfomas vai citu ļaundabīgu jaunveidojumu risku ar TNF-antagonistiem ārstētiem pacientiem nevar izslēgt.

Nav veikti pētījumi, kuros būtu piedalījušies pacienti ar ļaundabīgiem jaunveidojumiem anamnēzē vai tādi, kuros pacienti, kam radušies ļaundabīgi jaunveidojumi Trudexa terapijas laikā, turpinātu ārstēšanu. Tāpēc, apsverot Trudexa terapiju šādiem pacientiem, jāievēro papildu piesardzība (skatīt apakšpunktu 4.8).

Izpētes klīniskā pētījumā, kurā tika novērtēta cita anti-TNF līdzekļa – infliksimaba – lietošana pacientiem ar vidēji smagu vai smagu hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), ar infliksimabu ārstētajiem pacientiem, salīdzinot ar kontrolgrupas pacientiem, tika novērots vairāk ļaundabīgu jaunveidojumu gadījumu, pārsvarā plaušās vai galvā un kaklā. Visiem pacientiem anamnēzē bija izteikta smēķēšana. Tāpēc, lietojot jebkuru TNF-antagonistu HOPS slimniekiem, kā arī pacientiem ar palielinātu ļaundabīgu jaunveidojumu risku izteiktas smēķēšanas dēļ, ir jāievēro piesardzība.

Hematoloģiskas reakcijas

TNF-antagonistu lietošanas gadījumā reti ziņots par pancitopēniju, tostarp par aplastisko anēmiju. Trudexa lietošanas gadījumā retumis ziņots par blakusparādībām asinsrades sistēmā, tostarp par medicīniski nozīmīgu citopēniju (piemēram, trombocitopēniju, leukopēniju). Visiem pacientiem, Trudexa lietošanas laikā parādoties par asins diskrazijām liecinošām pazīmēm un simptomiem (piemēram, nepārejošam drudzim, asinsizplūdumiem, asiņošanai, bālūmam), jāiesaka nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību. Pacientiem, kuriem tiek apstiprinātas nozīmīgas hematoloģiskas novirzes, jāapsver Trudexa terapijas pārtraukšanas nepieciešamība.

Vakcinācija

Pētījumā 226 pieaugušiem subjektiem ar reimatoīdo artrītu, kas tika ārstēti ar adalimumabu vai placebo, tika novērota līdzīga atbildes reakcija pret standarta 23-valento pneimokoku vakcīnu un gripas trivalento vīrusu vakcīnu. Nav pieejami dati par infekcijas sekundāru pārvešanu ar dzīvām vakcīnām pacientiem, kuri saņem Trudexa. Pacientus, kuri saņem Trudexa, drīkst vienlaikus vakcinēt, izņemot dzīvas vakcīnas.

Sastrēguma sirds mazspēja

Klīniskā pētījumā ar citu TNF-antagonistu novēroja sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanos un palielinātu mirstību no sastrēguma sirds mazspējas. Pacientiem, kas saņem Trudexa, novēroti arī sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanās gadījumi. Pacientiem ar vieglu sirds mazspēju (I/II pakāpe pēc NYHA klasifikācijas) Trudexa jālieto uzmanīgi. Trudexa ir kontrindicēts vidēji smagas vai smagas sirds mazspējas gadījumā (skatīt apakšpunktu 4.3). Pacientiem, kam rodas jauni sastrēguma sirds mazspējas simptomi vai tie pastiprinās, ārstēšana ar Trudexa jāpārtrauc.

Autoimūni procesi

Ārstēšana ar Trudexa var izraisīt autoimūnu antivielu veidošanos. Nav zināma ilgstošas Trudexa terapijas ietekme uz autoimūnu slimību attīstību. Ja pacientam pēc ārstēšanas ar Trudexa rodas par vilkēdei līdzīgu sindromu liecinoši simptomi un ir pozitīvas anti-dubultspirāles DNS antivielas, turpmāku ārstēšanu ar Trudexa nedrīkst veikt (skatīt apakšpunktu 4.8).

Vienlaicīga alfa TNF-antagonistu un anakinras lietošana

Klīniskos pētījumos ar vienlaicīgu anakinras un cita TNF-antagonista - etanercepta – lietošanu novērota nopietnu infekciju attīstība, un, salīdzinot ar etanercepta monoterapiju, papildu klīniskā ieguvuma nebija. Kombinētas etanercepta un anakinras terapijas laikā novēroto blakusparādību veida dēļ līdzīga toksiska iedarbība iespējama arī kombinētas anakinras un citu TNF-antagonistu lietošanas gadījumā. Tāpēc adalimumaba un anakinras kombinācija nav ieteicama.

Ķirurģiskas operācijas

Pieredze par ķirurģisko operāciju drošību pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Trudexa, ir neliela. Plānojot ķirurģiskas operācijas, jāņem vērā, adalimumaba garais pusizvades periods. Operētie pacienti, kuri saņem Trudexa, ir rūpīgi jānovēro, vai neattīstās infekcijas un jāveic atbilstoši pasākumi. Pieredze par artroplastijas drošību, pacientiem, kuri saņem Trudexa, ir neliela.

Tievo zarnu aizsprostojums

Neveiksmīga Krona slimības ārstēšana var liecināt par fiksētu fibrotisku striktūru, kas var būt jāārstē ķirurģiski. Pieejamie dati liecina, ka Trudexa nepastiprina un neizraisa striktūras.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Trudexa pētīts gan pacientiem ar reimatoīdo artrītu un psoriātisko artrītu, kas lietojuši Trudexa monoterapijā, gan tiem, kas vienlaikus lietojuši metotreksātu. Trudexa lietojot kopā ar metotreksātu, antivielas veidojās maz (< 1%) salīdzinājumā ar monoterapiju. Trudexa lietošana bez metotreksāta izraisīja pastiprinātu antivielu veidošanos, palielinātu adalimumaba klīrensu un samazinātu efektivitāti (skatīt apakšpunktu 5.1).

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Nav klīnisku datu par Trudexa lietošanu grūtniecības laikā.

Ar pērtiķiem veiktā pētījumā par toksisku ietekmi uz attīstību netika atklāti nekādi norādījumi par toksisku ietekmi uz māti, embriotoksicitāti vai teratogenitāti. Preklīniskie dati par toksisku adalimumaba ietekmi postnatālā periodā, kā arī uz auglību nav pieejami (skatīt apakšpunktu 5.3).

TNF α inhibīcija dēļ adalimumabs, lietots grūtniecības laikā, var ietekmēt jaundzimušā normālās imūnās atbildes reakcijas. Adalimumaba lietošana grūtniecības laikā nav ieteicama. Sievietēm reproduktīvā vecumā stingri ieteicams izmantot piemērotus pretapaugļošanās līdzekļus, lai izvairītos no grūtniecības, un turpināt to izmantošanu vēl vismaz piecus mēnešus pēc pēdējās Trudexa devas.

Lietošana zīdīšanas periodā

Nav zināms, vai adalimumabs izdalās mātes pienā un uzsūcas sistēmiski pēc iekšķīgas lietošanas.

Tomēr cilvēka imūnglobulīni izdalās mātes pienā, tāpēc sievietes nedrīkst zīdīt vismaz piecus mēnešus pēc pēdējās Trudexa devas lietošanas.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot iekārtas.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Klīniskajos pētījumos.

Trudexa tika pētīts 5293 pacientiem kontrolētos un atklātos pētījumos līdz 60 mēnešu garumā. Šajos pētījumos piedalījās reimatoīdā artrīta slimnieki gan ar īslaicīgu, gan ilgstošu slimību, kā arī pacienti ar psoriātisku artrītu, ankilozējošo spondilītu un Krona slimību. 1. tabulā redzami dati pamatojas uz kontrolētiem I – IX pētījumiem (I – IX, CLASSIC I, GAIN un CHARM) (aprakstīti apakšpunktā 5.1), kuros piedalījās 3271 pacients, kas kontrolētajā periodā saņēma Trudexa, un 1809 pacienti, kas saņēma placebo vai aktīvo salīdzinājuma preparātu.

Pacientu daļa, kas pārtrauca ārstēšanu blakusparādību dēļ dubultaklās, kontrolētās I – IX, CLASSIC I, GAIN un CHARM pētījumu daļās, bija 5,7% pacientu, kas lietoja Trudexa, un 5,3% ar kontrolpreparātu ārstēto pacientu.

Blakusparādības, kas I – IX, CLASSIC I, GAIN un CHARM pētījumos vismaz iespējami cēloniski saistītas ar adalimumabu – gan klīniskas, gan laboratoriskas – 1. tabulā sakārtotas pa orgānu sistēmām un pēc sastopamības biežuma (ļoti bieži $\geq 1/10$; bieži $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$; retāk $\geq 1/1000$ līdz $\leq 1/100$ un reti $< 1/1000$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazināšanās secībā.

1. tabula
Nevēlamās blakusparādības klīniskajos pētījumos

Orgānu sistēmu grupa	Sastopamība	Nevēlamā blakusparādība
Infekcijas un parazītozes	Bieži	Apakšējo elpceļu infekcijas (ieskaitot pneimoniju un bronhītu), vīrusu infekcijas (to vidū gripa, herpes infekcijas), kandidoze, bakteriālas infekcijas (to vidū urīnceļu infekcijas), augšējo elpceļu infekcijas
	Retāk	Sepse, oportūnistiskas infekcijas (to vidū tuberkuloze, histoplazmoze), abscesi, locītavu infekcijas, brūču infekcijas, ādas infekcijas (tai skaitā celulīts un impetigo), virspusējas sēnīšu infekcijas (to vidū ādas, nagu un pēdu infekcijas)
	Reti	Nekrotizējošs fascīts, vīrusu meningīts, divertikulīts
Labdabīgi un ļaundabīgi audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Retāk	Ādas papillomas
	Reti	Limfoma, blīvi orgānu audzēji (to vidū krūts, olnīcu, sēklinieku), ādas plakano šūnu karcinoma
Asins un limfatiskās sistēmas traucējumi	Bieži	Limfopēnija
	Retāk	Neitropēnija (ieskaitot agranulocitozi), leukopēnija, trombocitopēnija, anēmija, limfadenopātija, leukocitoze,

	Reti	Pancitopēnija, idiopātiska trombocitopēnija, purpura
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk	Sistēmiskā sarkanā vilkēde, angioneirotiska tūska, paaugstināta jutība pret zālēm, sezonāla alerģija
	Reti	Seruma slimība
Endokrīnie traucējumi	Reti	Vairogdziedzera slimības (ieskaitot kāksli)
Metabolisma un barošanās traucējumi	Retāk	Hipokaliēmija, paaugstināts lipīdu līmenis, ēstgribas traucējumi (ieskaitot anoreksiju), hiperurikēmija
	Reti	Hiperkalcēmija
Psihiskie traucējumi	Retāk	Garastāvokļa traucējumi, trauksme (tostarp nervozitāte un uzbudinājums)
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Reibonis (ieskaitot vertigo), galvassāpes, neiroloģiski sajūtu traucējumi (ieskaitot parestēzijas)
	Retāk	Ģibonis, migrēna, trīce, miega traucējumi
	Reti	Multiplā skleroze
Acu slimības	Bieži	Infekcija, acs kairinājums vai iekaisums
	Retāk	Redzes traucējumi, acs jutības traucējumi
	Reti	Panoftalmīts, irīts, glaukoma
Ausu un labirinta bojājumi	Retāk	Troksnis ausīs, diskomforta sajūta ausī (ieskaitot sāpes un pietūkumu)
	Reti	Dzirdes zudums
Sirds funkcijas traucējumi	Retāk	Aritmijas, tahikardija, sirdsklauves
	Reti	Sirdsdarbības apstāšanās, koronārās artērijas mazspēja, stenokardija, izsvīdums perikardā
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Retāk	Hipertensija, pietvīkums, hematoma
	Reti	Asinsvada aizsprostojums, aortas stenoze, tromboflebīts, aortas aneirisma
Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži	Klepus, sāpes aizdegunē
	Retāk	Astma, aizdusa, disfonija, aizlikts deguns
	Reti	Plaušu tūska, rīkles tūska, pleirāls izsvīdums, pleirīts

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži	Caureja, sāpes vēderā, stomatīts un čūlas mutē, slikta dūša
	Retāk	Rektāla asiņošana, gastrīts, vemšana, dispepsija, vēdera uzpūšanās, aizcietējumi
	Reti	Zarnu stenoze, kolīts, enterīts, ezofagīts
Aknu un/vai žultsceļu traucējumi	Bieži	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis
	Reti	Aknu nekroze, hepatīts
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Izsitumi, dermatīts un ekzēma, nieze, matu izkrišana
	Retāk	Nātrene, psoriāze, ekhimoze un pastiprināta zilumu veidošanās, purpura
	Reti	<i>Erythema multiforme</i> , pannikulīts
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži	Skeleta muskuļu sāpes
	Reti	Rabdomiolīze
Nieru un urīnceļu traucējumi	Retāk	Hematūrija, nieru darbības traucējumi, urīnpūšļa un urīnizvadkanāla traucējumu simptomi
	Reti	Proteinūrija, sāpes nierēs
Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības	Retāk	Menstruālā cikla un dzemdes asiņošanas traucējumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Reakcijas injekcijas vietā (tostarp sāpes, pietūkums, apsārtums vai nieze)
	Bieži	Pireksija, nogurums (tostarp astēnija un slikta pašsajūta)
	Retāk	Sāpes krūtīs, tūska, gripai līdzīga slimība
Izmeklējumi	Retāk	Paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs, pagarināts aktivētā parciālā tromboplastīna laiks, autoantivielu klātbūtne
Traumas un saindēšanās	Retāk	Nejauša trauma, traucēta dzīšana

Reakcijas injekcijas vietā

Divpadsmit kontrolētos pētījumos 16% ar Trudexa ārstēto pacientu radās reakcijas injekcijas vietā (apsārtums un/vai nieze, asiņošana, sāpes vai pietūkums) salīdzinājumā ar 10% pacientu, kas saņēma placebo vai aktīvo kontrolpreparātu. Reakciju dēļ injekcijas vietā zāļu lietošana parasti nebija jāpārtrauc.

Infekcijas

Divpadsmit kontrolētos pētījumos infekciju sastopamība bija 1,49 gadījumi uz pacientgadu ar Trudexa ārstētiem pacientiem un 1,42 gadījumi uz pacientgadu ar placebo un aktīvo kontrolpreparātu ārstētiem pacientiem. Infekcijas pārsvarā bija augšējo elpceļu infekcijas, bronhīts un urīnceļu infekcijas. Vairums pacientu pēc infekcijas likvidēšanas turpināja Trudexa lietošanu.

Smagu infekciju sastopamība bija 0,03 gadījumi uz pacientgadu ar Trudexa ārstētiem pacientiem un 0,03 gadījumi uz pacientgadu ar placebo un aktīvo kontrolpreparātu ārstētiem pacientiem.

Kontrolētos un atklātos pētījumos ar Trudexa ziņots par smagām infekcijām (tostarp par letālām infekcijām, kas radās reti), piemēram, bija ziņojumi par tuberkulozi (tostarp militāru un ārpusplaušu lokalizācijas) un invazīvām oportunistiskām infekcijām (piemēram, diseminēta histoplazmoze, pneimocistīts *carinii pneumonia*, aspergiloze un listerioze). Vairums tuberkulozes gadījumu radās pirmajos astoņos mēnešos pēc ārstēšanas sākšanas un varētu liecināt par latentas slimības izpausmi.

Ļaundabīgi jaunveidojumi un limfoproliferatīvi traucējumi

Desmit Trudexa pētījumu (I – IX un CHARM) vismaz 12 nedēļas ilgajās kontrolētajās daļās pacientiem ar vidēji smagu vai smagu reimatoīdo artrītu, psoriātisko artrītu, ankilozējošo spondilītu un Krona slimību ļaundabīgus jaunveidojumus, izņemot limfomu un nemelanomas ādas vēzi, novēroja (ar 95% ticamības intervālu) 5,7 gadījumos (3,3, 10,1) uz 1000 pacientgadiem starp 2887 ar Trudexa ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 4,1 gadījumu (1,5, 10,9) uz 1000 pacientgadiem starp 1570 kontrolgrupas pacientiem (vidējais ārstēšanas ilgums bija 5,7 mēneši Trudexa lietotājiem un 5,5 mēneši kontrolgrupas pacientiem). Nemelanomas ādas vēža gadījumu sastopamība (95% ticamības intervāls) bija 7,6 gadījumi (4,7, 12,4) uz 1000 pacientgadiem starp pacientiem, ārstētiem ar Trudexa, un 2,0 gadījumi (0,5, 8,2) uz 1000 pacientgadiem kontrolgrupas pacientiem. No šiem vēža gadījumiem plakanšūnu karcinomas radās (ar 95% ticamības intervālu) 2,4 gadījumos (1,0, 5,7) uz 1000 pacientgadiem starp pacientiem, ārstētiem ar Trudexa, un 0 gadījumos uz 1000 pacientgadiem kontrolgrupas pacientiem. Limfomas gadījumu sastopamība (95% ticamības intervāls) bija 1,0 gadījums (0,2, 3,8) uz 1000 pacientgadiem ar Trudexa ārstētajiem pacientiem un 1,0 gadījums (0,1, 7,3) uz 1000 pacientgadiem kontrolgrupas pacientiem.

Apvienojot desmit klīnisko pētījumu (I – IX un CHARM) kontrolētās daļas un notiekošos atklātos pētījumu pagarinājumus, kuru vidējais ilgums ir aptuveni 2 gadi, piedaloties 4843 pacientiem un aptverot vairāk nekā 13000 terapijas pacientgadus, novērotā ļaundabīgo jaunveidojumu, izņemot limfomas un nemelanomas ādas vēža gadījumus, sastopamība ir aptuveni 13,6 gadījumi uz 1000 pacientgadiem. Novērotā nemelanomas ādas vēža sastopamība ir aptuveni 9,0 gadījumi uz 1000 pacientgadiem un novērotā limfomu sastopamība ir aptuveni 1,2 gadījumi uz 1000 pacientgadiem.

Pēcregistrācijas lietošanas pieredzē no 2003. gada janvāra, galvenokārt pacientiem ar reimatoīdo artrītu, ziņotā kopējā ļaundabīgo jaunveidojumu, izņemot limfomu un nemelanomas ādas vēzi, sastopamība ir aptuveni 1,7 gadījumi uz 1000 pacientgadiem. Ziņotā nemelanomas ādas vēža un limfomas sastopamība ir attiecīgi aptuveni 0,2 un 0,4 gadījumi uz 1000 pacientgadiem (skatīt apakšpunktu 4.4).

Autoantivielas

Pacientiem I – V reimatoīdā artrīta pētījumos vairākas reizes dažādos laikos seruma paraugos pārbaudīja autoantivielas. Šajos pētījumos 11,9% ar Trudexa ārstēto pacientu un 8,1% ar placebo un aktīvo kontrolpreparātu ārstēto pacientu, kam sākotnēji bija negatīvi antinukleāro antivielu titri, 24. nedēļā bija pozitīvi titri. Diviem no 3441 ar Trudexa ārstētiem pacientiem visos reimatoīdā artrīta un psoriātiskā artrīta pētījumos attīstījās klīniskas pazīmes, kas liecināja par tikko radušos vilkēdei līdzīgu sindromu. Pēc terapijas pārtraukšanas pacientu stāvoklis uzlabojās. Nevienam pacientam neradās vilkēdes nefrīts vai centrālās nervu sistēmas simptomi.

Aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās

Reimatoīdā artrīta klīniskie pētījumi: kontrolētajos reimatoīdā artrīta klīniskajos pētījumos (Pētījumi I - IV) AIAT paaugstināšanās pacientiem, kuri saņēma adalimumabu, bija tāda pati kā placebo grupā. Pacientiem ar nesenu konstatētu reimatoīdo artrītu (slimības ilgums mazāk kā 3 gadi) (Pētījums V) AIAT paaugstināšanos biežāk novēroja kombinācijas grupā (Trudexa/metotreksāts), nekā metotreksāta monoterapijas vai Trudexa monoterapijas grupā.

Psoriātiskā artrīta klīniskie pētījumi: AIAT paaugstināšanās bija biežāk sastopama psoriātiskā artrīta pacientiem (Pētījumi VI - VII), nekā pētījumos ar reimatoīdā artrīta pacientiem.

Visos pētījumos, pacientiem AIAT paaugstināšanās bija asimptomātiska, vairumā gadījumu īslaicīga un turpinot ārstēšanu – izzuda.

Krona slimības klīniskie pētījumi: kontrolētos klīniskos pētījumos AIAT līmeņa paaugstināšanās pacientiem, kuri saņēma adalimumabu un placebo, bija līdzīga.

Nevēlamās blakusparādības, kuras konstatētas pēcreģistrācijas lietošanas novērojumos vai IV fāzes klīniskajos pētījumos

Papildus nevēlamās blakusparādības, kas apkopotas tabulā Nr. 2, konstatētas pēcreģistrācijas novērošanā vai IV fāzes klīniskajos pētījumos:

2. tabula

Nevēlamās blakusparādības pēcreģistrācijas novērojumos un IV fāzes klīniskajos pētījumos

Orgānu sistēmu grupa	Nevēlamā blakusparādība
Aknu – žults slimības	B hepatīta reaktivizēšanās
Nervu sistēmas slimības	Demielinizējoši bojājumi (piemēram optiskais neirīts)
Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības	Intersticiālas plaušu slimības, ieskaitot pulmonāro fibrozi
Ādas un zemādas audu slimības	Ādas vaskulīts
Imūnās sistēmas slimības	Anafilakse

4.9 Pārdozēšana

Klīniskos pētījumos nenovēroja devu ierobežojošu toksisku ietekmi. Augstākais pārbaudītais devu līmenis bija daudzkārtējas, intravenozas 10 mg/kg devas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: selektīvi imunitāti nomācoši līdzekļi. ATĶ kods: L04AA17.

Darbības mehānisms

Adalimumabs specifiski saistās pie TNF un neitralizē TNF bioloģisko darbību, bloķējot tā mijiedarbību ar p55 un p75 šūnu virsmas TNF receptoriem.

Adalimumabs arī modulē bioloģisko atbildes reakciju, ko inducē vai regulē TNF, tostarp adhēzijas molekulu, kas nosaka leikocītu migrāciju (ELAM-1, VCAM-1 un ICAM-1 ar IC₅₀ 1 – 2 x 10⁻¹⁰ M), daudzuma pārmaiņas.

Farmakodinamiskais raksturojums

Pēc ārstēšanas ar Trudexa pacientiem ar reimatoīdo artrītu novēroja strauju akūtās fāzes iekaisuma mediatoru (C-reaktīvā olbaltuma (CRO) un eritrocītu grimšanas ātruma (EGĀ)) un seruma citokīnu (IL-6) līmeņa pazemināšanos salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni. Matrices metālproteināžu (MMP-1 un MMP-3), kas rada audu remodelāciju, izraisot skrimšļu sabrukšanu, līmenis pēc Trudexa ievadīšanas arī pazeminājās. Ar Trudexa ārstētiem pacientiem parasti uzlabojās hroniska iekaisuma hematoloģiskie raksturlielumi.

Pacientiem ar Krona slimību arī novēroja strauju CRO līmeņa pazemināšanos.

Klīniskie pētījumi

Reimatoīdais artrīts

Trudexa tika pētīts vairāk nekā 3000 pacientiem visos reimatoīdā artrīta klīniskajos pētījumos. Daži pacienti tika ārstēti līdz pat 60 mēnešiem. Trudexa efektivitāte un drošība reimatoīdā artrīta ārstēšanā tika vērtēta piecos randomizētos, dubultaklos un labi kontrolētos pētījumos.

I pētījumā pārbaudīja 271 pacientu ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kas bija ≥ 18 gadus veci un kam iepriekš bija bijusi neefektīva terapija ar vismaz vienu slimību modificējošu pretreimatisma līdzekli un metotreksāts 12,5 – 25 mg devā (10 mg, ja bija metotreksāta nepanesamība) katru nedēļu nebija pietiekami efektīvs, un kam metotreksāta deva bija nemainīgi 10 – 25 mg katru nedēļu. 20, 40 vai 80 mg Trudexa devas vai placebo ievadīja katru otro nedēļu 24 nedēļas.

II pētījumā pārbaudīja 544 pacientus ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kas bija ≥ 18 gadus veci un kam iepriekš bija bijusi neefektīva terapija ar vismaz vienu slimību modificējošu pretreimatisma līdzekli. 20 vai 40 mg Trudexa devas ievadīja subkutānas injekcijas veidā katru otro nedēļu un placebo alternatīvajās nedēļās vai katru nedēļu 26 nedēļas; placebo ievadīja katru nedēļu tikpat ilgi. Citu slimību modificējošu pretreimatisma līdzekļu lietošana nebija atļauta.

III pētījumā pārbaudīja 619 pacientus ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kas bija ≥ 18 gadus veci un kam iepriekš metotreksāts 12,5 – 25 mg devā (10 mg, ja bija metotreksāta nepanesamība) katru nedēļu nebija pietiekami efektīvs un kam metotreksāta deva palika nemainīgi 12,5 – 25 mg katru nedēļu. Šajā pētījumā bija trīs grupas. Pirmā saņēma placebo injekcijas katru nedēļu 52 nedēļas. Otrā saņēma 20 mg Trudexa katru nedēļu 52 nedēļas. Trešā grupa saņēma 40 mg Trudexa katru otro nedēļu ar placebo injekcijām alternatīvajās nedēļās. Pēc tam pacienti pētījuma atvērtajā pagarinātajā fāzē saņēma 40 mg Trudexa katru otro nedēļu līdz 60 mēnešiem.

IV pētījumā primāri vērtēja drošību 636 pacientiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kas bija ≥ 18 gadus veci. Pacienti drīkstēja būt gan tādi, kas iepriekš nav saņēmuši slimību modificējošu pretreimatisma līdzekli, gan tādi, kas turpināja lietot reimatoloģisku terapiju, ja vien terapija bija stabila vismaz 28 dienas. Šī terapija bija metotreksāts, leflunomīds, hidroksihlorokvīns, sulfasalazīns un/vai zelta sāļi. Pacienti tika nejaušināti iedalīti grupās, kas saņēma vai nu 40 mg Trudexa, vai placebo katru otro nedēļu 24 nedēļas.

V pētījumā tika vērtēti 799 iepriekš ar metotreksātu neārstēti pieauguši pacienti ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu agrīnā stadijā (vidējais slimības ilgums nepārsniedza 9 mēnešus). Šajā pētījumā tika vērtēta reimatoīdā artrīta locītavu bojājuma pazīmju un simptomu un progresēšanas ātruma samazināšanas efektivitāte pēc 104 nedēļām, lietojot katru otro nedēļu 40 mg Trudexa/metotreksāta kombinācijas terapiju, 40 mg Trudexa monoterapiju, lietojot to katru otro nedēļu, un metotreksāta monoterapiju.

Primārais vērtētais raksturlielums I, II un III pētījumā un sekundārais vērtētais raksturlielums IV pētījumā bija procentuālais pacientu skaits, kas sasniedza ACR 20 atbildes reakciju 24. vai 26. nedēļā. Primārais vērtētais raksturlielums V pētījumā bija procentuālais pacientu skaits, kas sasniedza ACR 50 atbildes reakciju 52. nedēļā. III un IV pētījumā bija papildu primārie vērtētie raksturlielumi pēc 52 nedēļām – slimības progresēšanas aizkavēšanās (noteikta pēc rentgenogrammas rezultātiem). III pētījumā primārais vērtētais raksturlielums bija arī dzīves kvalitātes izmaiņas.

ACR atbildes reakcija

Procentuālais ar Trudexa ārstēto pacientu skaits, kas sasniedza ACR 20, 50 un 70 atbildes reakciju, I, II un III pētījumā bija vienāds. Rezultāti, lietojot 40 mg devu katru otro nedēļu, apkopoti 3. tabulā.

3. tabula: ACR atbildes reakcijas ar placebo kontrolētos pētījumos (procentuālais pacientu skaits)

Atbildes reakcija	I pētījums ^{a**}		II pētījums ^{a**}		III pētījums ^{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 mēneši	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 mēneši	NZ	NZ	NZ	NZ	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 mēneši	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 mēneši	NZ	NZ	NZ	NZ	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 mēneši	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 mēneši	NZ	NZ	NZ	N	4,5%	23,2%

^a I pētījumā pēc 24 nedēļām, II pētījumā pēc 26 nedēļām un III pētījumā pēc 24 un 52 nedēļām

^b 40 mg Trudexa, ievadīti katru otro nedēļu

^c MTX = metotreksāts

**p < 0,01, Trudexa pret placebo

I – IV pētījumos visas individuālās ACR atbildes reakcijas kritēriju sastāvdaļas (jutīgo un pietūkušo locītavu skaits, ārsta un pacienta vērtējums par slimības aktivitāti un sāpēm, darba spēju zuduma indeksa (HAQ) punkti un CRO (mg/dl) raksturlielumi) pēc 24 vai 26 nedēļām salīdzinājumā ar placebo uzlabojās. III pētījumā šī uzlabošanās saglabājās 52 nedēļas. Bez tam ACR atbildes reakcija palika tai pašā līmenī lielākajai daļai pacientu atvērtajā pagarinātajā pētījuma fāzē līdz pat 104. nedēļai. 114 no 207 pacientiem turpināja 40 mg Trudexa lietošanu katru otro nedēļu 60 mēnešus. No šiem pacientiem 60. mēnesī ACR 20/50/70 atbildes reakcija bija attiecīgi 86, 72 un 41 pacientam.

IV pētījumā ACR 20 atbildes reakcija Trudexa plus standarta aprūpi saņēmušajiem pacientiem bija statistiski labāka nekā pacientiem, kas saņēma placebo plus standarta aprūpi (p < 0,001).

I - IV pētījumos ar Trudexa ārstētie pacienti sasniedza statistiski nozīmīgu ACR 20 un 50 atbildes reakciju salīdzinājumā ar placebo jau 1 – 2 nedēļas pēc ārstēšanas uzsākšanas.

V pētījumā ar agrīnas stadijas reimatoīdā artrīta pacientiem, kuri iepriekš nebija ārstēti ar metotreksātu, kombinēta terapija ar Trudexa un metotreksātu pēc 52 nedēļām izraisīja ātrāku un nozīmīgi labāku ACR atbildes reakciju nekā metotreksāta monoterapija un Trudexa monoterapija, un pēc 104 nedēļām atbildes reakcija bija saglabājusies (skatīt 4. tabulu).

4. tabula. ACR atbildes reakcijas V pētījumā (procentuālais pacientu daudzums)

Atbildes reakcija	MTX n=257	Trudexa n=274	Trudexa/MT X n=268	p raksturli elums ^a	p raksturlie lums ^b	p raksturliel ums ^c
-------------------	--------------	------------------	--------------------------	--------------------------------------	--------------------------------------	--------------------------------------

ACR 20						
52. nedēļa	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	< 0,001	0,043
104. nedēļa	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
52/ nedēļa	45,9%	41,2%	61,6%	< 0,001	< 0,001	0,317
104. nedēļa	42,8%	36,9%	59,0%	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
52. nedēļa	27,2%	25,9%	45,5%	< 0,001	< 0,001	0,656
104. nedēļa	28,4%	28,1%	46,6%	< 0,001	< 0,001	0,864
<p>a. p raksturlielums iegūts no metotreksāta monoterapijas un Trudexa/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot <i>Mann-Whitney U</i> testu.</p> <p>b. p raksturlielums iegūts no Trudexa monoterapijas un Trudexa/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot <i>Mann-Whitney U</i> testu.</p> <p>c. p raksturlielums iegūts no Trudexa monoterapijas un metotreksāta monoterapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot <i>Mann-Whitney U</i> testu.</p>						

52. nedēļā 42,9% pacientu, kuri saņēma kombinēto Trudexa/metotreksāta terapiju, sasniedza klīnisku remisiju ($DAS28 < 2,6$) salīdzinājumā ar 20,6% pacientu, kuri saņēma metotreksāta monoterapiju, un 23,4% pacientu, kuri saņēma Trudexa monoterapiju. Kombinētā Trudexa/metotreksāta terapija bija klīniski un statistiski pārākā par metotreksātu ($p < 0,001$) un Trudexa monoterapiju ($p < 0,001$), sasniedzot zemu slimības aktivitātes līmeni pacientiem ar nesēn diagnosticētu vidēji smagu vai smagu reimatoīdo artrītu. Atbildes reakcija abās monoterapijas grupās bija līdzīga ($p = 0,447$).

Radiogrāfiskās izmaiņas

III pētījumā, pacientiem, kuri saņēma Trudexa un vidējais slimošanas ilgums ar reimatoīdo artrītu bija apmēram 11 gadu, locītavu strukturālo bojājumu noteica radiogrāfiski un novērtēja kā izmaiņas starp kopējo modificēto Sharp skalas punktu skaitu un tās komponentiem, eroziju skalas punktu skaitu un locītavas spraugas sašaurināšanās punktu skaitu. Pēc 6 un 12 mēnešiem Trudexa/metotrexate pacientiem tika konstatēts, ka locītavu izmaiņas radiogrāfiski ir progresējušas ievērojami mazāk nekā pacientiem, kuri saņēma tikai metotrexate (skatīt 5. tabulu). Pētījuma atvērtās pagarinātās fāzes dati liecina, ka strukturālo bojājumu progresijas pakāpes mazināšanās pacientu apakšgrupā turpinās 60 mēnešus. Pēc 5 gadiem radiogrāfiski tika izmeklēti 113/207 pacienti, kuri sākotnēji tika ārstēti ar 40 mg Trudexa katru otro nedēļu. No šiem pacientiem 66 nekonstatēja strukturālo bojājumu progresiju, to izsakot ar Sharp skalas kopējā punktu skaita nulles vai mazāku izmaiņu.

5. tabula: Radiogrāfiskās izmaiņas III pētījumā 12 mēnešu laikā

	Placebo/ MTX ^a	TRUDEXA/MTX 40 mg katru otro nedēļu	Placebo/MTX- TRUDEXA/MTX (Ticamības intervāls ^b 95%)	P-vērtība
Kopējais Sharp skalas punktu skaits	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Eroziju skalas punktu skaits	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
LSS(JSN) ^d punktu skaits	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^amethotrexate

^b95% ticamības intervāls punktu skaita atšķirībām starp methotrexate un Trudexa

^cpamatots ar kategoriju analīzi

^dLocītavas spraugas sašaurināšanās

V pētījumā strukturālo locītavu bojājumu vērtēja radiogrāfiski un izteica kā modificētā kopējā Sharp punktu skaita pārmaiņu (skatīt 6. tabulu).

6. tabula. Vidējās radiogrāfiskās pārmaiņas pēc 52 nedēļām V pētījumā

	MTX n=257 (95% ticamības intervāls)	Trudexa n=274 (95% ticamības intervāls)	Trudexa/MT X n=268 (95% ticamības intervāls)	p raksturli elums ^a	p raksturli elums ^b	p raksturli elums ^c
Kopējais Sharp skalas punktu skaits	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Eroziju skalās punktu skaits	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN punktu skaits	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

- p raksturlielums iegūts no metotreksāta monoterapijas un Trudexa/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot *Mann-Whitney U* testu.
- p raksturlielums iegūts no Trudexa monoterapijas un Trudexa/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot *Mann-Whitney U* testu.
- p raksturlielums iegūts no Trudexa monoterapijas un metotreksāta monoterapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot *Mann-Whitney U* testu.

Pēc 52 un 104 ārstēšanas nedēļām procentuālais pacientu skaits, kuriem nebija slimības progresēšanas (modificētā kopējā Sharp punktu skaita pārmaiņa no sākumstāvokļa $\leq 0,5$), Trudexa/metotreksāta kombinētās terapijas gadījumā (attiecīgi 63,8% un 61,2%) bija nozīmīgi lielāks nekā metotreksāta monoterapijas (attiecīgi 37,4% un 33,5%) un Trudexa monoterapijas gadījumā (attiecīgi 50,7%, $p < 0,002$ un 44,5%, $p < 0,001$).

Dzīves kvalitāte un fiziskās funkcijas

Visos četros adekvātos un labi kontrolētos pētījumos ar veselību saistīto dzīves kvalitāti un fiziskās funkcijas vērtēja, izmantojot Veselības vērtējuma aptaujas (*Health Assessment Questionnaire (HAQ)*) darba spēju zuduma indeksu, kas III pētījumā bija iepriekš noteiktais primārais vērtētais raksturlielums 52. nedēļā. Visas Trudexa devas/shēmas visos četros pētījumos nodrošināja statistiski nozīmīgi labāku HAQ darba spēju zuduma indeksa uzlabošanu no sākotnējā stāvokļa līdz 6. mēnesim salīdzinājumā ar placebo un III pētījumā tādu pašu rezultātu konstatēja 52. nedēļā. Īsa veida veselības pārskata (SF 36) rezultāti par visām Trudexa devām/shēmām visos četros pētījumos apstiprina šos atklājumus. 40 mg devai katru otro nedēļu bija statistiski nozīmīgs fiziskās komponentes apkopojuma (PCS) punktu skaits, kā arī statistiski nozīmīgs sāpju un vitalitātes sfēras punktu skaits. Statistiski nozīmīgs noguruma mazināšanās, kas noteikta ar funkcionālu hroniskas slimības terapijas vērtējumu (FACIT), punktu skaits bija visos trijos pētījumos, kuros tas tika vērtēts (I, III, IV pētījumi).

III pētījumā fizikālo funkciju uzlabošanās tika novērota visa pētījuma atvērtās fāzes laikā līdz pat 260. nedēļai (60 mēnešiem). Dzīves kvalitātes uzlabošanās tika mērīta līdz 156. nedēļai (36 mēnešiem), un šajā laikā tās paaugstināšanās saglabājās.

V pētījumā HAQ darba spēju zuduma indeksa un SF 36 fiziskā komponentes uzlabošanās pēc 52 nedēļām Trudexa/metotreksāta kombinētās terapijas gadījumā bija lielāka ($p < 0,001$) nekā metotreksāta monoterapijas un Trudexa monoterapijas gadījumā, kas saglabājās līdz 104. nedēļai.

Psoriātiskais artrīts

Divos placebo kontrolētos pētījumos – VI un VII pētījumā – Trudexa pa 40 mg katru otro nedēļu tika pētīts pacientiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu psoriātisko artrītu. VI pētījumā, kas ilga 24 nedēļas, tika ārstēti 313 pieauguši pacienti, kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija pret ārstēšanu ar nesteroidajiem pretiekaisuma līdzekļiem, un aptuveni 50% no viņiem lietoja metotreksātu. VII pētījumā, kas ilga 12 nedēļas, tika ārstēti 100 pacienti, kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija pret DMARD terapiju.

Nelielā pētītā pacientu skaita dēļ nav pietiekamas pieredzes par Trudexa efektivitāti pacientiem ar ankilozējošajam spondilītam līdzīgu psoriātisko artropātiju (skatīt 7. tabulu).

7. tabula. ACR atbildes reakcija ar placebo kontrolētajos psoriātiskā artrīta pētījumos (procentuālais pacientu skaits)

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

*** p < 0,001 visiem Trudexa un placebo salīdzinājumiem

* p < 0,05 visiem Trudexa un placebo salīdzinājumiem

N/A nav piemērojams

ACR atbildes reakcija VI pētījumā gan ar vienlaicīgu metotreksāta terapiju, gan bez tās bija līdzīga.

Ar Trudexa ārstētiem pacientiem konstatēja fiziskās funkcijas uzlabošanos no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai, vērtējot pēc HAQ un Īsa veida veselības pārskata (SF 36).

Ankilozējošais spondilīts

Trudexa 40 mg lietošanu katru otro nedēļu vērtēja 393 pacientiem divos randomizētos, 24 nedēļu, dubultaklos, placebo kontrolētos pētījumos ar pacientiem, kuriem bija aktīvs ankilozējošais spondilīts (vidējais sākotnējais slimības aktivitātes rādītājs [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] visās grupās bija 6,3) un bijusi nepietiekama atbildes reakcija pret standarta terapiju. 79 (20,1%) pacienti tika vienlaikus ārstēti ar slimību modificējošām pretreimatisma zālēm un 37 (9,4%) pacienti ar glikokortikoidiem. Pēc maskētā perioda bija atklātais periods, kad pacienti saņēma 40 mg Trudexa katru otro nedēļu subkutāni vēl 28 nedēļas. Subjekti (n = 215, 54,7%), kuri 12., 16. vai 20. nedēļā nesasniedza ASAS 20, saņēma agrīnas izstāšanās nemaskētu adalimumabu, 40 mg, katru otro nedēļu subkutāni un pēc tam tika ārstēti kā tādi, kuriem dubultklājās statistikas analīzēs nav atbildes reakcijas.

Lielāka pētījuma (VIII) ar 315 pacientiem rezultāti parādīja statistiski nozīmīgu ankilozējošā spondilīta pazīmju un simptomu mazināšanos pacientiem, kuri tika ārstēti ar Trudexa, salīdzinot ar placebo. Pirmo reizi nozīmīgu atbildes reakciju novēroja 2. nedēļā, un tā saglabājās 24 nedēļas (8. tabula).

8. tabula – Efektivitātes atbildes reakcijas placebo kontrolētā AS pētījumā – VIII pētījumā Pazīmju un simptomu mazināšanās

Atbildes reakcija	Placebo	Trudexa
-------------------	---------	---------

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

***, ** Statistiski nozīmīgi, pie $p < 0,001$, $< 0,01$, visiem salīdzinājumiem starp Trudexa un placebo 2., 12. un 24. nedēļā

^a Novērtējums ankilozējošā spondilīta gadījumā

^b Bath Ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes indekss

Ar Trudexa ārstētajiem pacientiem 12. nedēļā bija nozīmīgi labāka uzlabošanās, kas saglabājās līdz 24. nedēļai gan pēc SF36, gan Ankilozējošā spondilīta dzīves kvalitātes aptaujas (ASQoL).

Līdzīgas tendences (visas nebija statistiski nozīmīgas) novēroja mazākā randomizētā, dubultklā, placebo kontrolētā pētījumā (IX) 82 pieaugušiem pacientiem ar aktīvu ankilozējošo spondilītu.

Krona slimība

Trudexa lietošanas drošība un efektivitāte randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos tika vērtēta vairāk nekā 1400 pacientiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu Krona slimību (Krona slimības aktivitātes indekss (CDAI) ≥ 220 un ≤ 450). 478 no iekļautajiem pacientiem (32%) bija diagnosticēta smaga slimība (CDAI punktu skaits > 300 un vienlaicīga kortikosteroīdu un/vai imūnsupresantu lietošana), kas atbilst indikācijā minētajai pacientu grupai (skatīt apakšpunktu 4.1). Bija atļauta vienlaicīga stabilu aminosalicilātu, kortikosteroīdu un/vai imūnmodulējošo līdzekļu devu lietošana, un 79% pacientu turpināja saņemt vismaz vienu no šiem līdzekļiem.

Klīniskās remisijas indukcija (definēta kā CDAI < 150) tika vērtēta divos pētījumos – CLASSIC I un GAIN. CLASSIC I pētījumā 299 TNF antagonistus iepriekš nelietojuši pacienti tika nejaušināti iedalīti vienā no četrām terapijas grupām: placebo 0. un 2. nedēļā, 160 mg Trudexa 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā, 80 mg 0. nedēļā un 40 mg 2. nedēļā, 40 mg 0. nedēļā un 20 mg 2. nedēļā. GAIN pētījumā 325 pacienti, kuri bija izzdusi atbildes reakcija vai kuriem bija infliksimaba nepanesamība, tika nejaušināti iedalīti saņemt vai nu 160 mg Trudexa 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā, vai placebo 0. un 2. nedēļā. Pacienti bez primāras atbildes reakcijas tika izslēgti no pētījumiem, tāpēc šie pacienti netika turpmāk novērtēti.

Klīniskās remisijas saglabāšanās tika vērtēta CHARM. CHARM pētījumā 854 pacienti atklāti saņēma 80 mg 0. nedēļā un 40 mg 2. nedēļā. 4. nedēļā pacienti tika nejaušināti iedalīti saņemt 40 mg katru otro nedēļu, 40 mg katru nedēļu vai placebo, un kopējais pētījuma ilgums bija 56 nedēļas. Pacienti ar klīnisku atbildes reakciju (CDAI samazināšanās ≥ 70) 4. nedēļā tika stratificēti un analizēti atsevišķi no tiem, kuriem 4. nedēļā nebija atbildes reakcijas. Pakāpeniska kortikosteroīdu lietošanas pārtraukšana tika atļauta pēc 8. nedēļas.

CLASSIC I un GAIN remisijas indukcija un atbildes reakcijas raksturlielumi parādīti 9. tabulā.

**9. tabula: Klīniskās remisijas indukcija un atbildes reakcija
(pacientu procentuālais skaits)**

	CLASSIC I: Infliksimabu iepriekš nesaņēmuši pacienti			GAIN: Infliksimabu iepriekš saņēmuši pacienti	
	Placebo N=74	Trudexa 80/40 mg N=75	Trudexa 160/80 mg N=76	Placebo N=166	Trudexa 160/80 mg N=159
4. nedēļa					
Klīniska remisija	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klīniska atbildes reakcija (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Visi p-raksturlielumi ir sapāroti Trudexa *versus* placebo attiecības salīdzinājumi

* p < 0,001

** p < 0,01

Lietojot 160/80 mg un 80/40 mg indukcijas shēmas, 8. nedēļā tika novēroti līdzīgi remisijas raksturlielumi, blakusparādības biežāk tika konstatētas 160/80 mg grupā.

CHARM pētījumā 4. nedēļā 58% (499/854) pacientu bija klīniska atbildes reakcija un viņi tika novērtēti primārajā analizē. No tiem, kuriem 4. nedēļā bija klīniska atbildes reakcija, 48% iepriekš bija saņēmuši citu anti-TNF terapiju. Remisijas saglabāšanās un atbildes reakcijas raksturlielumi parādīti 10. tabulā. Klīniskās remisijas rezultāti saglabājās relatīvi nemainīgi neatkarīgi no iepriekšējās ārstēšanas ar TNF-antagonistu.

**10. tabula: Klīniskās remisijas saglabāšanās un atbildes reakcija
(pacientu procentuālais skaits)**

	Placebo	40 mg Trudexa katru otro nedēļu	40 mg Trudexa katru nedēļu
26. nedēļa	N=170	N=172	N=157
Klīniska remisija	17%	40%*	47%*
Klīniska atbildes reakcija (CR-100)	27%	52%*	52%*
Pacienti ar bezsteroīdu remisiju >=90 dienas ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
56. nedēļa	N=170	N=172	N=157
Klīniska remisija	12%	36%*	41%*
Klīniska atbildes reakcija (CR-100)	17%	41%*	48%*
Pacienti ar bezsteroīdu remisiju >=90 dienas ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* p < 0,001 Trudexa *versus* placebo sapārotiem attiecības salīdzinājumiem

** p < 0,02 for Trudexa *versus* placebo sapārotiem attiecības salīdzinājumiem

^a No tiem, kuri saņēma kortikosteroīdus sākotnēji

No pacientiem, kuriem 4. nedēļā nebija atbildes reakcijas, 43% Trudexa balstterapiju saņēmušo pacientu bija atbildes reakcija līdz 12. nedēļai, salīdzinot ar 30% pacientu, kuri saņēma placebo balstterapiju. Šie rezultāti liecina, ka dažiem pacientiem, kuriem līdz 4. nedēļai nav bijis atbildes reakcijas, var būt noderīga balstterapija līdz 12. nedēļai. Terapijas turpināšana pēc 12. nedēļas neizraisa nozīmīgi vairāk atbildes reakciju (skatīt apakšpunktu 4.2).

Dzīves kvalitāte

CLASSIC I un GAIN pētījumā 4. nedēļā pacientiem, kuri tika nejaušināti iedalīti saņemt Trudexa 80/40 mg un 160/80 mg, tika sasniegta statistiski nozīmīga slimībai specifiskā iekaisīgās zarnu slimības aptaujas (IBDQ) kopējā punktu skaita uzlabošanās salīdzinājumā ar placebo, kā arī tā tika novērota 26. un 56. nedēļā CHARM pētījumā adalimumaba terapijas grupās, salīdzinot ar placebo grupu.

Imunogenitāte

Antivielu veidošanās pret adalimumabu ir saistīta ar palielinātu adalimumaba klīrensu un samazinātu efektivitāti. Nav acīmredzamas sakarības starp antivielu klātbūtni pret adalimumabu un blakusparādībām.

Pacientiem I, II un III pētījumā 6 – 12 mēnešu periodā vairākkārtīgi dažādos laikos pārbaudīja antivielas pret adalimumabu. Galvenajos pētījumos antivielas pret adalimumabu atklāja 58/1053 (5,5%) ar adalimumabu ārstētiem pacientiem, bet ar placebo – 2/370 (0,5%). Pacientiem, kas vienlaikus nesaņēma metotreksātu, antivielu veidošanās biežums bija 12,4%, salīdzinot ar 0,6%, kad adalimumabu lietoja papildus metotreksātam.

Pacientiem ar psoriātisko artrītu antivielas pret adalimumabu tika atklātas 38/376 subjektiem (10%), kas ārstēti ar adalimumabu. Pacientiem, kuri vienlaikus nesaņēma metotreksātu, sastopamība bija 13,5% (24/178 subjekti), salīdzinot ar 7% (14 no 198 subjektiem), kad adalimumabu lietoja papildus metotreksātam.

Pacientiem ar ankilozējošo spondilītu antivielas tika atklātas 17/204 subjektiem (8,3%), kas ārstēti ar adalimumabu. Pacientiem, kuri vienlaikus nesaņēma metotreksātu, sastopamība bija 16/185 (8,6%), salīdzinot ar 1/19 (5,3%), kad adalimumabu lietoja papildus metotreksātam.

Antivielas pret adalimumabu tika konstatētas 7/269 pacientiem ar Krona slimību (2,6%), kas tika ārstēti ar adalimumabu.

Imunogenitātes analīzes ir specifiskas produktam, tāpēc antivielu veidošanās daudzumu nevar salīdzināt ar citu produktu analīzēm.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Pēc subkutānas vienas 40 mg devas ievadīšanas adalimumaba uzsūkšanās un sadale ir lēna, maksimālā koncentrācija serumā tiek sasniegta aptuveni 5 dienas pēc ievadīšanas. Vidējā absolūtā adalimumaba bioloģiskā pieejamība, kas noteikta trijos pētījumos pēc vienas 40 mg subkutānas devas ievadīšanas, ir 64%. Pēc vienas intravenozas devas, kas bija no 0,25 līdz 10 mg/kg, koncentrācija bija proporcionāla devai. Pēc 0,5 mg/kg (~40 mg) devas ievadīšanas klīrenss variēja no 11 līdz 15 ml/stundā, izplatīšanās tilpums (V_{ss}) bija no 5 līdz 6 litriem un vidējais terminālās fāzes pusperiods bija aptuveni divas nedēļas. Adalimumaba koncentrācija sinoviālā šķidrumā vairākiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu bija 31 – 96% no koncentrācijas serumā.

Pēc subkutānas 40 mg Trudexa ievadīšanas reimatoīdā artrīta (RA) slimniekiem katru otro nedēļu vidējā minimālā koncentrācija līdzsvara stāvoklī bija attiecīgi aptuveni 5 µg/ml (bez vienlaicīgas metotreksāta lietošanas) un 8 – 9 µg/ml (ar vienlaicīgu metotreksāta lietošanu). Pēc 20, 40 un 80 mg subkutānas ievadīšanas katru otro nedēļu un katru nedēļu adalimumaba minimālā koncentrācija līdzsvara stāvoklī serumā palielinājās apmēram proporcionāli devai.

Pacientiem ar Krona slimību, ievadot 80 mg Trudexa piesātinošo devu 0. nedēļā un pēc tam 2. nedēļā 40 mg Trudexa, minimālā adalimumaba koncentrācija serumā indukcijas periodā bija aptuveni 5,5 µg/ml. Ievadot 160 mg Trudexa piesātinošo devu 0. nedēļā un pēc tam 2. nedēļā 80 mg Trudexa, minimālā adalimumaba koncentrācija serumā indukcijas periodā bija aptuveni 12 µg/ml. Pacientiem ar Krona slimību, kuri kā balstdevu saņēma 40 mg Trudexa katru otro nedēļu, konstatētais vidējais līdzsvara stāvokļa minimālais līmenis bija aptuveni 7 µg/ml.

Farmakokinētikas analīzes ar vairāk nekā 1300 RA pacientu datiem atklāja noslieci uz augstāku šķīstamo adalimumaba klīrensu līdz ar ķermeņa masas palielināšanos. Pēc ķermeņa masas atšķirību korekcijas, dzimumam un vecumam bija minimāla ietekme uz adalimumaba klīrensu. Brīva adalimumaba (nesaistīta ar antivielām pret adalimumabu, AAA) līmenis serumā pacientiem ar nosakāmām AAA bija zemāks. Trudexa nav pētīts ne bērniem, ne pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Toksiskā ietekme uz embriofetālo attīstību/perinatālo attīstību pētīta Makaka sugas pērtiņiem ar 0, 30 un 100 mg/kg (9 – 17 pērtiņi grupā), un netika atklātas nekādas adalimumaba izraisītas kaitīgas ietekmes pazīmes uz augli. Kancerogenitātes pētījumi un standarta auglības un postnatālās toksicitātes vērtējumi ar adalimumabu netika veikti, jo nav piemērotu modeļu antivielām ar ierobežotu krustenisku reaktivitāti pret grauzēju TNF un neitralizējošu antivielu veidošanos grauzējiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Mannīts
Citronskābes monohidrāts
Nātrija citrāts
Nātrija dihidrogēnfosfāta dihidrāts
Dinātrija fosfāta dihidrāts
Nātrija hlorīds
Polisorbāts 80
Nātrija hidroksīds
Injekciju ūdens

6.2 Nesaderība

Nav veikti nesaderības pētījumi, tāpēc šo medicīnisko preparātu nedrīkst sajaukt ar citiem medicīniskiem preparātiem.

6.3 Uzglabāšanas laiks

18 mēneši

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Šļirci uzglabāt kartona kārbiņā. Nesasaldēt.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Trudexa 40 mg šķīdums injekcijām vienreizējas lietošanas pilnšļircē (I tipa stikls) ar aizsarguzgali medicīnas darbinieku lietošanai un lietošanai slimnīcās:

Iepakojumi:

1 pilnšļirce ar aizsarguzgali (0,8 ml sterila šķīduma) blisterī un 1 spirta salvete.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotais preparāts vai tā atkritumu materiāls jāiznīcina saskaņā ar vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Lielbritānija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/03/257/006

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

2003. gada 1. septembris

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

{MM/GGGG}

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trudexa 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

0,8 ml vienas devas pildspalvveida pilnšļircē ir 40 mg adalimumaba (*Adalimumab*).

Adalimumabs ir rekombinanta cilvēka monoklonāla antivielas, kas ekspresēta Ķīnas kāmjū olnīcu šūnās.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Reimatoīdais artrīts

Trudexa kombinācijā ar metotreksātu indicēts:

- vidēji smaga vai smaga aktīva reimatoīdā artrīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kad slimību modificējošu pretreimatisma zāļu, tostarp metotreksāta efektivitāte bijusi nepietiekama.
- smaga, aktīva un progresējoša reimatoīdā artrīta ārstēšanai pieaugušajiem, kuri iepriekš nav ārstēti ar metotrekstātu.

Trudexa var lietot monoterapijā gadījumā, ja ir metotreksāta nepanesamība vai kad turpināt ārstēšanu ar metotreksātu nav vēlams.

Lietojot Trudexa kombinācijā ar metotreksātu, rentgenoloģiski samazinājās locītavu bojājumu progresijas ātrums un uzlabojas locītavu fizikālās funkcijas.

Psoriātiskais artrīts

Trudexa indicēts aktīva un progresējoša psoriātiska artrīta ārstēšanai pieaugušajiem, kad atbildes reakcija pret iepriekšēju slimību modificējošu pretreimatisma medikamentozu terapiju nav bijusi pietiekama.

Ankilozējošais spondilīts

Trudexa indicēts smaga, aktīva ankilozējoša spondilīta ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem nav bijusi pietiekama atbildes reakcija pret standartterapiju.

Krona slimība

Trudexa ir indicēts smagas, aktīvas Krona slimības ārstēšanai pacientiem, kuriem nav bijusi atbildes reakcija, neskatoties uz pilnu un adekvātu ārstēšanas kursu ar kortikosteroīdu un/vai imūnsupresantu, vai arī kuriem ir šādas terapijas nepanesamība vai medicīniskas kontraindikācijas.

Sākotnējai ārstēšanai Trudexa jālieto kombinācijā ar kortikosteroīdiem. Trudexa var lietot monoterapijā, ja ir kortikosteroīdu nepanesamība, vai ja ārstēšanas turpināšana ar kortikosteroīdiem nav piemērota (skatīt apakšpunktu 4.2).

4.2 Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Trudexa jā sāk un jāveic ārstiem-speciālistiem ar pieredzi reimatoīdā artrīta, psoriātiskā artrīta, ankilozējošā spondilīta vai Krona slimības diagnosticēšanā un ārstēšanā. Ar Trudexa ārstētiem pacientiem jāizsniedz īpaša brīdinājuma kartīte.

Ja ārsts uzskata par piemērotu, pēc pareizas injekcijas tehnikas apguves un ar nepieciešamo medicīnisko uzraudzību, pacients pats sev var injicēt Trudexa.

Ārstēšanas laikā ar Trudexa jāizvēlas optimāla vienlaikus lietotās terapijas (piemēram, kortikosteroīdu un/vai imūnmodulējošo līdzekļu) deva.

Pieaugušie

Reimatoīdais artrīts

Ieteicamā Trudexa deva pieaugušiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu ir 40 mg adalimumaba, ko injicē katrā otrajā nedēļā vienas devas veidā subkutāni. Ārstēšanas laikā ar Trudexa jāturpina metotreksāta lietošana.

Ārstēšanas laikā ar Trudexa var turpināt glikokortikoīdu, salicilātu, nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu, kā arī pretsāpju līdzekļu lietošanu. Par lietošanu kombinācijā ar citām slimību modificējošām pretreimatisma zālēm, izņemot metotreksātu skatīt apakšpunktu 4.4 un 5.1.

Monoterapijas gadījumā daži pacienti, kam pavājinās atbildes reakcija, lietderīga varētu būt devas palielināšana līdz 40 mg adalimumaba katru nedēļu.

Psoriātiskais artrīts un ankilozējošais spondilīts

Ieteicamā Trudexa deva pacientiem ar psoriātisko artrītu un ankilozējošo spondilītu ir 40 mg adalimumaba, ko ievada katru otro nedēļu vienas devas veidā subkutānā injekcijā.

Pieejamie dati liecina, ka klīniskā atbildes reakcija visu iepriekš minēto indikāciju gadījumā parasti tiek sasniegta pēc 12 ārstēšanas nedēļām. Rūpīgi jāapsver terapijas turpināšanas nepieciešamība pacientam, kuram šajā periodā nenovēro atbildes reakciju.

Krona slimība

Ieteicamā Trudexa sākotnējās dozēšanas shēma pieaugušiem pacientiem ar smagu Krona slimību ir 80 mg 0. nedēļā un pēc tam 40 mg 2. nedēļā. Ja ir nepieciešama ātrāka atbildes reakcija pret ārstēšanu, var izmantot šādu shēmu: 160 mg 0. nedēļā (devu var ievadīt četru injekciju veidā vienā dienā vai divu injekciju veidā dienā divas dienas pēc kārtas), 80 mg 2. nedēļā, apzinoties, ka šajā periodā ir lielāks blakusparādību risks.

Pēc sākotnējās ārstēšanas ieteicamā deva ir 40 mg katru otro nedēļu, subkutānas injekcijas veidā. Ja pacients ir pārtraucis Trudexa lietošanu un slimības pazīmes un simptomi atjaunojas, Trudexa var ievadīt arī atkārtoti. Atkārtotas lietošanas pieredze pēc vairāk nekā 8 nedēļu starplaika kopš iepriekšējās devas ievadīšanas ir maza.

Balstterapijas laikā kortikosteroīdu lietošanu var pakāpeniski samazināt atbilstoši klīniskās prakses vadlīnijām.

Dažiem pacientiem, kuriem vērojama atbildes reakcijas pavājināšanās, var būt noderīga devu biežuma palielināšana līdz 40 mg Trudexa katru nedēļu.

Dažiem pacientiem, kuriem nav bijusi atbildes reakcija līdz 4. nedēļai, var būt noderīga balstterapija līdz 12. nedēļai. Terapijas turpināšana pacientam, kuram nav bijusi atbildes reakcija šajā periodā, ir rūpīgi atkārtoti jāizvērtē.

Gados vecāki pacienti

Deva nav jāpielāgo.

Bērni un pusaudži

Nav lietošanas pieredzes bērniem.

Traucēta nieru un/vai aknu darbība

Trudexa lietošana šajās pacientu grupās nav pētīta. Nav iespējams sniegt norādījumus par devām.

4.3 Kontrindikācijas

Palielināta jutība pret aktīvo vielu vai pret kādu no palīgvielām.

Aktīva tuberkuloze vai citas smagas infekcijas, piemēram, sepse, un oportūnistiskas infekcijas (skatīt apakšpunktu 4.4).

Vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja (III/IV pakāpe pēc *NYHA* klasifikācijas) (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Infekcijas

Pirms ārstēšanas ar Trudexa, tās laikā, kā arī pēc tam pacienti rūpīgi jānovēro, vai neattīstās infekcijas, tostarp tuberkuloze. Adalimumaba izvadīšana var ilgt pat piecus mēnešus, tāpēc novērošana jāveic visu šo periodu.

Ārstēšanu ar Trudexa nedrīkst uzsākt pacientiem ar aktīvu infekciju, tostarp hronisku vai lokalizētu infekciju, līdz tā netiek kontrolēta.

Pacienti, kam ārstēšanas laikā ar Trudexa attīstās jauna infekcija, rūpīgi jānovēro. Trudexa lietošana jāpārtrauc, ja pacientam attīstās jauna smaga infekcija, līdz brīdim, kad infekcija tiek kontrolēta. Ārstam jābūt piesardzīgam apsverot Trudexa lietošanu pacientiem ar recidivējošu infekciju anamnēzē vai pastāvot citiem apstākļiem, kas var radīt noslieci uz infekciju attīstību, tostarp vienlaicīga imūnsupresīvu līdzekļu lietošana.

Saistībā ar Trudexa lietošanu saņemti ziņojumi par nopietnām infekcijām, sepsi, tuberkulozi un citām oportūnistiskām infekcijām, tostarp par nāves gadījumiem.

Nopietnas infekcijas

Klīniskajos pētījumos atklāts palielināts nopietnu infekciju risks pacientiem, kuri saņēma Trudexa, arī ziņojumi pēcreģistrācijas periodā apstiprina šo novērojumu. Īpaši nozīmīgas ir tādas infekcijas kā pneimonija, pielonefrīts, septisks artrīts un septicēmija.

Tuberkuloze

Ir bijuši ziņojumi par tuberkulozi pacientiem, kuri saņēma Trudexa. Jāpiezīmē, ka vairumā šo ziņojumu tuberkuloze bija ekstrapulmonāla, t. i., diseminēta.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Trudexa, visi pacienti jāpārbauda, vai viņiem nav aktīva vai neaktīva (latenta) tuberkulozes infekcija. Šai pārbaudei jāietver detalizēta medicīniska anamnēze ar personisku tuberkulozes anamnēzi vai iespējamu iepriekšēju saskari ar aktīvas tuberkulozes pacientiem un iepriekš un/vai pašlaik veiktu imūnsupresīvu terapiju. Visiem pacientiem jāveic atbilstoši skrīninga testi, t. i., tuberkulīna ādas tests un krūškurvja rentgenogramma (jāievēro vietējie ieteikumi). Šo testu veikšanu ieteicams atzīmēt pacienta brīdinājuma kartītē. Atgādinām ārstiem par pseidonegatīva tuberkulīna ādas testa rezultāta iespējamību, īpaši smagi slimiem pacientiem vai pacientiem ar pavājinātu imunitāti.

Ja diagnosticēta aktīva tuberkuloze, Trudexa terapiju nedrīkst uzsākt (skatīt apakšpunktu 4.3).

Ja diagnosticēta latentā tuberkuloze, pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Trudexa, jāveic atbilstoša prettuberkulozes profilakse saskaņā ar vietējiem ieteikumiem. Šādā situācijā ļoti rūpīgi jāapsver Trudexa terapijas riska/ieguvuma attiecība.

Pacientam jābūt informētam, ka jāmeklē medicīniskā palīdzība, ja ārstēšanas laikā ar Trudexa vai pēc tās rodas par tuberkulozes infekciju liecinošas pazīmes/simptomi (piemēram, nepārejošs klepus, novājēšana/ķermeņa masas samazināšanās, nedaudz paaugstināta ķermeņa temperatūra).

Citas oportūnistiskas infekcijas

Bijuši ziņojumi par nopietnām un smagām oportūnistiskām infekcijām, saistītām ar Trudexa terapiju, piemēram, par pneimocistītu *carinii pneumonia*, diseminētu histoplazmozi, listeriozi un aspergillozi.

Ja pacientam, kurš saņem Trudexa, parādās ilgstoši/netipiski infekcijas simptomi/pazīmes vai ir vispārēja stāvokļa pasliktināšanās, jāizvērtē prevalējošas oportūnistiskas infekcijas iespēja.

B hepatīta reaktivācija

B hepatīta reaktivācija radās ar TNF-antagonistu, tostarp Trudexa ārstētiem pacientiem, kuri bija hroniski šī vīrusa nēsātāji. Dažos gadījumos bija letāls iznākums. Pacientiem ar HBV infekcijas risku pirms ārstēšanas sākšanas ar Trudexa jāpārbauda, vai nav HBV infekcijas pazīmju. HBV nēsātāji, kuriem ir nepieciešama ārstēšana ar Trudexa, rūpīgi jānovēro visu ārstēšanas laiku un vairākus mēnešus pēc terapijas pabeigšanas, vai neparādās aktīvas HBV infekcijas pazīmes un simptomi. Nav pieejami adekvāti dati par tādu pacientu ārstēšanu, kuri ir HBV nēsātāji, ar pretvīrusu terapiju apvienojumā ar TNF-antagonista terapiju, lai aizkavētu HBV infekcijas reaktivāciju. Pacientiem, kuriem rodas HBV reaktivācija, Trudexa lietošana ir jāpārtrauc un jāsāk efektīva pretvīrusu terapija ar atbilstošu uzturošu ārstēšanu.

Neiroloģiski traucējumi

TNF-antagonistu, tostarp Trudexa, lietošana retos gadījumos bijusi saistīta ar demielinizējošas slimības klīnisko simptomu un/vai radiogrāfisko pierādījumu pirmreizēju rašanos vai pastiprināšanos. Ārstam jāievēro piesardzība, apsverot Trudexa lietošanu pacientiem ar iepriekš pastāvošiem vai nesenu atklātiem demielinizējošiem centrālās nervu sistēmas traucējumiem.

Alerģiskas reakcijas

Par smagām alerģiskām blakusparādībām subkutānas Trudexa ievadīšanas gadījumā klīniskajos pētījumos nav ziņots. Ar Trudexa lietošanu saistītas alerģiskas reakcijas, kas nebija smagas pakāpes, klīniskos pētījumos novēroja reti. Pēcregistrācijas lietošanas laikā ir saņemti ļoti reti ziņojumi par smagām alerģiskām reakcijām, tostarp anafilaksi, pēc Trudexa lietošanas. Ja rodas anafilaktiska reakcija vai cita smaga alerģiska reakcija, Trudexa lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

Šķirces adatas uzgalis satur dabisku gumiju (lateksu). Pacientiem ar jutību pret lateksu tas var izraisīt smagas alerģiskas reakcijas.

Imūnsupresija

Pētījumā ar 64 reimatoīdā artrīta slimniekiem, kas tika ārstēti ar Trudexa, nekonstatēja vēlīnā tipa palielinātas jutības reakciju pavājināšanos, imūnglobulīnu līmeņa pazemināšanos vai efektoro T un B šūnu un NK šūnu, monocītu/makrofāgu un neitrofilu skaitliskas izmaiņas.

Ļaundabīgi jaunveidojumi un limfoproliferatīvi traucējumi

Klīnisko pētījumu par TNF-antagonistiem kontrolētajā daļā pacientiem, kuri saņēma TNF-antagonistus novēroja vairāk ļaundabīgu jaunveidojumu, tostarp limfomas gadījumu nekā kontrolgrupas pacientiem. Taču sastopamība bija neliela. Turklāt reimatoīdā artrīta slimniekiem ar ilgstošu, ļoti aktīvu iekaisīgu slimību ir palielināts limfomas rašanās sākotnējais risks, kas apgrūtinā riska novērtēšanu. Ņemot vērā pašreizējās zināšanas, iespējamo limfomas vai citu ļaundabīgu jaunveidojumu risku ar TNF-antagonistiem ārstētiem pacientiem nevar izslēgt.

Nav veikti pētījumi, kuros būtu piedalījušies pacienti ar ļaundabīgiem jaunveidojumiem anamnēzē vai tādi, kuros pacienti, kam radušies ļaundabīgi jaunveidojumi Trudexa terapijas laikā, turpinātu ārstēšanu. Tāpēc, apsverot Trudexa terapiju šādiem pacientiem, jāievēro papildu piesardzība (skatīt apakšpunktu 4.8).

Izpētes klīniskā pētījumā, kurā tika novērtēta cita anti-TNF līdzekļa – infliksimaba – lietošana pacientiem ar vidēji smagu vai smagu hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), ar infliksimabu ārstētajiem pacientiem, salīdzinot ar kontrolgrupas pacientiem, tika novērots vairāk ļaundabīgu jaunveidojumu gadījumu, pārsvarā plaušās vai galvā un kaklā. Visiem pacientiem anamnēzē bija izteikta smēķēšana. Tāpēc, lietojot jebkuru TNF-antagonistu HOPS slimniekiem, kā arī pacientiem ar palielinātu ļaundabīgu jaunveidojumu risku izteiktas smēķēšanas dēļ, ir jāievēro piesardzība.

Hematoloģiskas reakcijas

TNF-antagonistu lietošanas gadījumā reti ziņots par pancitopēniju, tostarp par aplastisko anēmiju. Trudexa lietošanas gadījumā retumis ziņots par blakusparādībām asinsrades sistēmā, tostarp par medicīniski nozīmīgu citopēniju (piemēram, trombocitopēniju, leukopēniju). Visiem pacientiem, Trudexa lietošanas laikā parādotes par asins diskrazijām liecinošām pazīmēm un simptomiem (piemēram, nepārejošam drudzim, asinsizplūdumiem, asiņošanai, bālūmam), jāiesaka nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību. Pacientiem, kuriem tiek apstiprinātas nozīmīgas hematoloģiskas novirzes, jāapsver Trudexa terapijas pārtraukšanas nepieciešamība.

Vakcinācija

Pētījumā 226 pieaugušiem subjektiem ar reimatoīdo artrītu, kas tika ārstēti ar adalimumabu vai placebo, tika novērota līdzīga atbildes reakcija pret standarta 23-valento pneimokoku vakcīnu un gripas trivalento vīrusu vakcīnu. Nav pieejami dati par infekcijas sekundāru pārvešanu ar dzīvām vakcīnām pacientiem, kuri saņem Trudexa. Pacientus, kuri saņem Trudexa, drīkst vienlaikus vakcinēt, izņemot dzīvas vakcīnas.

Sastrēguma sirds mazspēja

Klīniskā pētījumā ar citu TNF-antagonistu novēroja sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanos un palielinātu mirstību no sastrēguma sirds mazspējas. Pacientiem, kas saņem Trudexa, novēroti arī sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanās gadījumi. Pacientiem ar vieglu sirds mazspēju (I/II pakāpe pēc NYHA klasifikācijas) Trudexa jālieto uzmanīgi. Trudexa ir kontrindicēts vidēji smagas vai smagas sirds mazspējas gadījumā (skatīt apakšpunktu 4.3). Pacientiem, kam rodas jauni sastrēguma sirds mazspējas simptomi vai tie pastiprinās, ārstēšana ar Trudexa jāpārtrauc.

Autoimūni procesi

Ārstēšana ar Trudexa var izraisīt autoimūnu antivielu veidošanos. Nav zināma ilgstošas Trudexa terapijas ietekme uz autoimūnu slimību attīstību. Ja pacientam pēc ārstēšanas ar Trudexa rodas par vilkēdei līdzīgu sindromu liecinoši simptomi un ir pozitīvs anti-dubultspirāles DNS antivielas, turpmāku ārstēšanu ar Trudexa nedrīkst veikt (skatīt apakšpunktu 4.8).

Vienlaicīga alfa TNF-antagonistu un anakinras lietošana

Klīniskos pētījumos ar vienlaicīgu anakinras un cita TNF-antagonista - etanercepta – lietošanu novērota nopietnu infekciju attīstība, un, salīdzinot ar etanercepta monoterapiju, papildu klīniskā ieguvuma nebija. Kombinētas etanercepta un anakinras terapijas laikā novēroto blakusparādību veida dēļ līdzīga toksiska iedarbība iespējama arī kombinētas anakinras un citu TNF-antagonistu lietošanas gadījumā. Tāpēc adalimumaba un anakinras kombinācija nav ieteicama.

Ķirurģiskas operācijas

Pieredze par ķirurģisko operāciju drošību pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Trudexa, ir neliela. Plānojot ķirurģiskas operācijas, jāņem vērā, adalimumaba garais pusizvades periods. Operētie pacienti, kuri saņem Trudexa, ir rūpīgi jānovēro, vai neattīstās infekcijas un jāveic atbilstoši pasākumi. Pieredze par artroplastijas drošību, pacientiem, kuri saņem Trudexa, ir neliela.

Tievo zarnu aizsprostojums

Neveiksmīga Krona slimības ārstēšana var liecināt par fiksētu fibrotisku striktūru, kas var būt jāārstē ķirurģiski. Pieejamie dati liecina, ka Trudexa nepastiprina un neizraisa striktūras.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Trudexa pētīts gan pacientiem ar reimatoīdo artrītu un psoriātisko artrītu, kas lietojuši Trudexa monoterapijā, gan tiem, kas vienlaikus lietojuši metotreksātu. Trudexa lietojot kopā ar metotreksātu, antivielas veidojās maz (< 1%) salīdzinājumā ar monoterapiju. Trudexa lietošana bez metotreksāta izraisīja pastiprinātu antivielu veidošanos, palielinātu adalimumaba klīrensu un samazinātu efektivitāti (skatīt apakšpunktu 5.1).

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Nav klīnisku datu par Trudexa lietošanu grūtniecības laikā.

Ar pērtiķiem veiktā pētījumā par toksisku ietekmi uz attīstību netika atklāti nekādi norādījumi par toksisku ietekmi uz māti, embriotoksicitāti vai teratogenitāti. Preklīniskie dati par toksisku adalimumaba ietekmi postnatālā periodā, kā arī uz auglību nav pieejami (skatīt apakšpunktu 5.3).

TNF α inhibīcija dēļ adalimumabs, lietots grūtniecības laikā, var ietekmēt jaundzimušā normālās imūnās atbildes reakcijas. Adalimumaba lietošana grūtniecības laikā nav ieteicama. Sievietēm reproduktīvā vecumā stingri ieteicams izmantot piemērotus pretapaugļošanās līdzekļus, lai izvairītos no grūtniecības, un turpināt to izmantošanu vēl vismaz piecus mēnešus pēc pēdējās Trudexa devas.

Lietošana zīdīšanas periodā

Nav zināms, vai adalimumabs izdalās mātes pienā un uzsūcas sistēmiski pēc iekšķīgas lietošanas.

Tomēr cilvēka imūnglobulīni izdalās mātes pienā, tāpēc sievietes nedrīkst zīdīt vismaz piecus mēnešus pēc pēdējās Trudexa devas lietošanas.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot iekārtas.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Klīniskajos pētījumos.

Trudexa tika pētīts 5293 pacientiem kontrolētos un atklātos pētījumos līdz 60 mēnešu garumā. Šajos pētījumos piedalījās reimatoīdā artrīta slimnieki gan ar īslaicīgu, gan ilgstošu slimību, kā arī pacienti ar psoriātisku artrītu, ankilozējošo spondilītu un Krona slimību. 1. tabulā redzami dati pamatojas uz kontrolētiem I – IX pētījumiem (I – IX, CLASSIC I, GAIN un CHARM) (aprakstīti apakšpunktā 5.1), kuros piedalījās 3271 pacients, kas kontrolētajā periodā saņēma Trudexa, un 1809 pacienti, kas saņēma placebo vai aktīvo salīdzinājuma preparātu.

Pacientu daļa, kas pārtrauca ārstēšanu blakusparādību dēļ dubultaklās, kontrolētās I – IX, CLASSIC I, GAIN un CHARM pētījumu daļās, bija 5,7% pacientu, kas lietoja Trudexa, un 5,3% ar kontrolpreparātu ārstēto pacientu.

Blakusparādības, kas I – IX, CLASSIC I, GAIN un CHARM pētījumos vismaz iespējami cēloniski saistītas ar adalimumabu – gan klīniskas, gan laboratoriskas – 1. tabulā sakārtotas pa orgānu sistēmām un pēc sastopamības biežuma (ļoti bieži $\geq 1/10$; bieži $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$; retāk $\geq 1/1000$ līdz $\leq 1/100$ un reti $< 1/1000$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazināšanās secībā.

1. tabula
Nevēlamās blakusparādības klīniskajos pētījumos

Orgānu sistēmu grupa	Sastopamība	Nevēlamā blakusparādība
Infekcijas un parazītozes	Bieži	Apakšējo elpceļu infekcijas (ieskaitot pneimoniju un bronhītu), vīrusu infekcijas (to vidū gripa, herpes infekcijas), kandidoze, bakteriālas infekcijas (to vidū urīnceļu infekcijas), augšējo elpceļu infekcijas
	Retāk	Sepse, oportūnistiskas infekcijas (to vidū tuberkuloze, histoplazmoze), abscesi, locītavu infekcijas, brūču infekcijas, ādas infekcijas (tai skaitā celulīts un impetigo), virspusējas sēnīšu infekcijas (to vidū ādas, nagu un pēdu infekcijas)
	Reti	Nekrotizējošs fascīts, vīrusu meningīts, divertikulīts
Labdabīgi un ļaundabīgi audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Retāk	Ādas papillomas
	Reti	Limfoma, blīvi orgānu audzēji (to vidū krūts, olnīcu, sēklinieku), ādas plakano šūnu karcinoma
Asins un limfatiskās sistēmas traucējumi	Bieži	Limfopēnija
	Retāk	Neitropēnija (ieskaitot agranulocitozi), leikopēnija, trombocitopēnija, anēmija,

	Reti	limfadenopātija, leukocitoze, Pancitopēnija, idiopātiska trombocitopēnija, purpura
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk	Sistēmiskā sarkanā vilkēde, angioneirotiska tūska, paaugstināta jutība pret zālēm, sezonāla alerģija
	Reti	Seruma slimība
Endokrīnie traucējumi	Reti	Vairogdziedzera slimības (ieskaitot kāksli)
Metabolisma un barošanās traucējumi	Retāk	Hipokaliēmija, paaugstināts lipīdu līmenis, ēstgribas traucējumi (ieskaitot anoreksiju), hiperurikēmija
	Reti	Hiperkalcēmija
Psihiskie traucējumi	Retāk	Garastāvokļa traucējumi, trauksme (tostarp nervozitāte un uzbudinājums)
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Reibonis (ieskaitot vertigo), galvassāpes, neiroloģiski sajūtu traucējumi (ieskaitot parestēzijas)
	Retāk	Ģibonis, migrēna, trīce, miega traucējumi
	Reti	Multiplā skleroze
Acu slimības	Bieži	Infekcija, acs kairinājums vai iekaisums
	Retāk	Redzes traucējumi, acs jutības traucējumi
	Reti	Panoftalmīts, irīts, glaukoma
Ausu un labirinta bojājumi	Retāk	Troksnis ausīs, diskomforta sajūta ausī (ieskaitot sāpes un pietūkumu)
	Reti	Dzirdes zudums
Sirds funkcijas traucējumi	Retāk	Aritmijas, tahikardija, sirdsklauves
	Reti	Sirdsdarbības apstāšanās, koronārās artērijas mazspēja, stenokardija, izsvīdums perikardā
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Retāk	Hipertensija, pietvīkums, hematoma
	Reti	Asinsvada aizsprostojums, aortas stenoze, tromboflebīts, aortas aneirisma
Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži	Klepus, sāpes aizdegunē
	Retāk	Astma, aizdusa, disfonija, aizlikts deguns
	Reti	Plaušu tūska, rīkles tūska, pleirāls izsvīdums, pleirīts

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži	Caureja, sāpes vēderā, stomatīts un čūlas mutē, slikta dūša
	Retāk	Rektāla asiņošana, gastrīts, vemšana, dispepsija, vēdera uzpūšanās, aizcietējumi
	Reti	Zarnu stenoze, kolīts, enterīts, ezofagīts
Aknu un/vai žultsceļu traucējumi	Bieži	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis
	Reti	Aknu nekroze, hepatīts
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Izsitumi, dermatīts un ekzēma, nieze, matu izkrišana
	Retāk	Nātrene, psoriāze, ekhimoze un pastiprināta zilumu veidošanās, purpura
	Reti	<i>Erythema multiforme</i> , pannikulīts
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži	Skeleta muskuļu sāpes
	Reti	Rabdomiolīze
Nieru un urīnceļu traucējumi	Retāk	Hematūrija, nieru darbības traucējumi, urīnpūšļa un urīnizvadkanāla traucējumu simptomi
	Reti	Proteinūrija, sāpes nierēs
Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības	Retāk	Menstruālā cikla un dzemdes asiņošanas traucējumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Reakcijas injekcijas vietā (tostarp sāpes, pietūkums, apsārtums vai nieze)
	Bieži	Pireksija, nogurums (tostarp astēnija un slikta pašsajūta)
	Retāk	Sāpes krūtīs, tūska, gripai līdzīga slimība
Izmeklējumi	Retāk	Paaugstināts kreatīnifosfokināzes līmenis asinīs, pagarināts aktivētā parciālā tromboplastīna laiks, autoantivielu klātbūtne
Traumas un saindēšanās	Retāk	Nejauša trauma, traucēta dzīšana

Reakcijas injekcijas vietā

Divpadsmit kontrolētos pētījumos 16% ar Trudexa ārstēto pacientu radās reakcijas injekcijas vietā (apsārtums un/vai nieze, asiņošana, sāpes vai pietūkums) salīdzinājumā ar 10% pacientu, kas saņēma placebo vai aktīvo kontrolpreparātu. Reakciju dēļ injekcijas vietā zāļu lietošana parasti nebija jāpārtrauc.

Infekcijas

Divpadsmit kontrolētos pētījumos infekciju sastopamība bija 1,49 gadījumi uz pacientgadu ar Trudexa ārstētiem pacientiem un 1,42 gadījumi uz pacientgadu ar placebo un aktīvo kontrolpreparātu ārstētiem pacientiem. Infekcijas pārsvarā bija augšējo elpceļu infekcijas, bronhīts un urīnceļu infekcijas. Vairums pacientu pēc infekcijas likvidēšanas turpināja Trudexa lietošanu.

Smagu infekciju sastopamība bija 0,03 gadījumi uz pacientgadu ar Trudexa ārstētiem pacientiem un 0,03 gadījumi uz pacientgadu ar placebo un aktīvo kontrolpreparātu ārstētiem pacientiem.

Kontrolētos un atklātos pētījumos ar Trudexa ziņots par smagām infekcijām (tostarp par letālām infekcijām, kas radās reti), piemēram, bija ziņojumi par tuberkulozi (tostarp militāru un ārpusplaušu lokalizācijas) un invazīvām oportunistiskām infekcijām (piemēram, diseminēta histoplazmoze, pneimocistīts *carinii pneumonia*, aspergiloze un listerioze). Vairums tuberkulozes gadījumu radās pirmajos astoņos mēnešos pēc ārstēšanas sākšanas un varētu liecināt par latentas slimības izpausmi.

Ļaundabīgi jaunveidojumi un limfoproliferatīvi traucējumi

Desmit Trudexa pētījumu (I – IX un CHARM) vismaz 12 nedēļas ilgajās kontrolētajās daļās pacientiem ar vidēji smagu vai smagu reimatoīdo artrītu, psoriātisko artrītu, ankilozējošo spondilītu un Krona slimību ļaundabīgus jaunveidojumus, izņemot limfomu un nemelanomas ādas vēzi, novēroja (ar 95% ticamības intervālu) 5,7 gadījumos (3,3, 10,1) uz 1000 pacientgadiem starp 2887 ar Trudexa ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 4,1 gadījumu (1,5, 10,9) uz 1000 pacientgadiem starp 1570 kontrolgrupas pacientiem (vidējais ārstēšanas ilgums bija 5,7 mēneši Trudexa lietotājiem un 5,5 mēneši kontrolgrupas pacientiem). Nemelanomas ādas vēža gadījumu sastopamība (95% ticamības intervāls) bija 7,6 gadījumi (4,7, 12,4) uz 1000 pacientgadiem starp pacientiem, ārstētiem ar Trudexa, un 2,0 gadījumi (0,5, 8,2) uz 1000 pacientgadiem kontrolgrupas pacientiem. No šiem vēža gadījumiem plakanšūnu karcinomas radās (ar 95% ticamības intervālu) 2,4 gadījumos (1,0, 5,7) uz 1000 pacientgadiem starp pacientiem, ārstētiem ar Trudexa, un 0 gadījumos uz 1000 pacientgadiem kontrolgrupas pacientiem. Limfomas gadījumu skaits (95% ticamības intervāls) bija 1,0 gadījums (0,2, 3,8) uz 1000 pacientgadiem ar Trudexa ārstētajiem pacientiem un 1,0 gadījums (0,1, 7,3) uz 1000 pacientgadiem kontrolgrupas pacientiem.

Apvienojot desmit klīnisko pētījumu (I – IX un CHARM) kontrolētās daļas un notiekošos atklātos pētījumu pagarinājumus, kuru vidējais ilgums ir aptuveni 2 gadi, piedaloties 4843 pacientiem un aptverot vairāk nekā 13000 terapijas pacientgadus, novērotā ļaundabīgo jaunveidojumu, izņemot limfomas un nemelanomas ādas vēža gadījumus, sastopamība ir aptuveni 13,6 gadījumi uz 1000 pacientgadiem. Novērotā nemelanomas ādas vēža sastopamība ir aptuveni 9,0 gadījumi uz 1000 pacientgadiem un novērotā limfomu sastopamība ir aptuveni 1,2 gadījumi uz 1000 pacientgadiem.

Pēcregistrācijas lietošanas pieredzē no 2003. gada janvāra, galvenokārt pacientiem ar reimatoīdo artrītu, ziņotā kopējā ļaundabīgo jaunveidojumu, izņemot limfomu un nemelanomas ādas vēzi, sastopamība ir aptuveni 1,7 gadījumi uz 1000 pacientgadiem. Ziņotā nemelanomas ādas vēža un limfomas sastopamība ir attiecīgi aptuveni 0,2 un 0,4 gadījumi uz 1000 pacientgadiem (skatīt apakšpunktu 4.4).

Autoantivielas

Pacientiem I – V reimatoīdā artrīta pētījumos vairākas reizes dažādos laikos seruma paraugos pārbaudīja autoantivielas. Šajos pētījumos 11,9% ar Trudexa ārstēto pacientu un 8,1% ar placebo un aktīvo kontrolpreparātu ārstēto pacientu, kam sākotnēji bija negatīvi antinukleāro antivielu titri, 24. nedēļā bija pozitīvi titri. Diviem no 3441 ar Trudexa ārstētiem pacientiem visos reimatoīdā artrīta un psoriātiskā artrīta pētījumos attīstījās klīniskas pazīmes, kas liecināja par tikko radušos vilkēdei līdzīgu sindromu. Pēc terapijas pārtraukšanas pacientu stāvoklis uzlabojās. Nevienam pacientam neradās vilkēdes nefrīts vai centrālās nervu sistēmas simptomi.

Aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās

Reimatoīdā artrīta klīniskie pētījumi: kontrolētajos reimatoīdā artrīta klīniskajos pētījumos (Pētījumi I - IV) AIAT paaugstināšanās pacientiem, kuri saņēma adalimumabu, bija tāda pati kā placebo grupā. Pacientiem ar nesenu konstatētu reimatoīdo artrītu (slimības ilgums mazāk kā 3 gadi) (Pētījums V) AIAT paaugstināšanos biežāk novēroja kombinācijas grupā (Trudexa/metotreksāts), nekā metotreksāta monoterapijas vai Trudexa monoterapijas grupā.

Psoriātiskā artrīta klīniskie pētījumi: AIAT paaugstināšanās bija biežāk sastopama psoriātiskā artrīta pacientiem (Pētījumi VI - VII), nekā pētījumos ar reimatoīdā artrīta pacientiem.

Visos pētījumos, pacientiem AIAT paaugstināšanās bija asimptomātiska, vairumā gadījumu īslaicīga un turpinot ārstēšanu – izzuda.

Krona slimības klīniskie pētījumi: kontrolētos klīniskos pētījumos AIAT līmeņa paaugstināšanās pacientiem, kuri saņēma adalimumabu un placebo, bija līdzīga.

Nevēlamās blakusparādības, kuras konstatētas pēcreģistrācijas lietošanas novērojumos vai IV fāzes klīniskajos pētījumos

Papildus nevēlamās blakusparādības, kas apkopotas tabulā Nr. 2, konstatētas pēcreģistrācijas novērošanā vai IV fāzes klīniskajos pētījumos:

2. tabula

Nevēlamās blakusparādības pēcreģistrācijas novērojumos un IV fāzes klīniskajos pētījumos

Orgānu sistēmu grupa	Nevēlamā blakusparādība
Aknu – žults slimības	B hepatīta reaktivizēšanās
Nervu sistēmas slimības	Demielinizējoši bojājumi (piemēram optiskais neirīts)
Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības	Intersticiālas plaušu slimības, ieskaitot pulmonāro fibrozi
Ādas un zemādas audu slimības	Ādas vaskulīts
Imūnās sistēmas slimības	Anafilakse

4.9 Pārdozēšana

Klīniskos pētījumos nenovēroja devu ierobežojošu toksisku ietekmi. Augstākais pārbaudītais devu līmenis bija daudzkārtējas, intravenozas 10 mg/kg devas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: selektīvi imunitāti nomācoši līdzekļi. ATĶ kods: L04AA17.

Darbības mehānisms

Adalimumabs specifiski saistās pie TNF un neitralizē TNF bioloģisko darbību, bloķējot tā mijiedarbību ar p55 un p75 šūnu virsmas TNF receptoriem.

Adalimumabs arī modulē bioloģisko atbildes reakciju, ko inducē vai regulē TNF, tostarp adhēzijas molekulu, kas nosaka leikocītu migrāciju (ELAM-1, VCAM-1 un ICAM-1 ar IC₅₀ 1 – 2 x 10⁻¹⁰ M), daudzuma pārmaiņas.

Farmakodinamiskais raksturojums

Pēc ārstēšanas ar Trudexa pacientiem ar reimatoīdo artrītu novēroja strauju akūtās fāzes iekaisuma mediatoru (C-reaktīvā olbaltuma (CRO) un eritrocītu grimšanas ātruma (EGĀ)) un seruma citokīnu (IL-6) līmeņa pazemināšanos salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni. Matrices metālproteināžu (MMP-1 un MMP-3), kas rada audu remodelāciju, izraisot skrimšļu sabrukšanu, līmenis pēc Trudexa ievadīšanas arī pazeminājās. Ar Trudexa ārstētiem pacientiem parasti uzlabojās hroniska iekaisuma hematoloģiskie raksturlielumi.

Pacientiem ar Krona slimību arī novēroja strauju CRO līmeņa pazemināšanos.

Klīniskie pētījumi

Reimatoīdais artrīts

Trudexa tika pētīts vairāk nekā 3000 pacientiem visos reimatoīdā artrīta klīniskajos pētījumos. Daži pacienti tika ārstēti līdz pat 60 mēnešiem. Trudexa efektivitāte un drošība reimatoīdā artrīta ārstēšanā tika vērtēta piecos randomizētos, dubultaklos un labi kontrolētos pētījumos.

I pētījumā pārbaudīja 271 pacientu ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kas bija ≥ 18 gadus veci un kam iepriekš bija bijusi neefektīva terapija ar vismaz vienu slimību modificējošu pretreimatisma līdzekli un metotreksāts 12,5 – 25 mg devā (10 mg, ja bija metotreksāta nepanesamība) katru nedēļu nebija pietiekami efektīvs, un kam metotreksāta deva bija nemainīgi 10 – 25 mg katru nedēļu. 20, 40 vai 80 mg Trudexa devas vai placebo ievadīja katru otro nedēļu 24 nedēļas.

II pētījumā pārbaudīja 544 pacientus ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kas bija ≥ 18 gadus veci un kam iepriekš bija bijusi neefektīva terapija ar vismaz vienu slimību modificējošu pretreimatisma līdzekli. 20 vai 40 mg Trudexa devas ievadīja subkutānas injekcijas veidā katru otro nedēļu un placebo alternatīvajās nedēļās vai katru nedēļu 26 nedēļas; placebo ievadīja katru nedēļu tikpat ilgi. Citu slimību modificējošu pretreimatisma līdzekļu lietošana nebija atļauta.

III pētījumā pārbaudīja 619 pacientus ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kas bija ≥ 18 gadus veci un kam iepriekš metotreksāts 12,5 – 25 mg devā (10 mg, ja bija metotreksāta nepanesamība) katru nedēļu nebija pietiekami efektīvs un kam metotreksāta deva palika nemainīgi 12,5 – 25 mg katru nedēļu. Šajā pētījumā bija trīs grupas. Pirmā saņēma placebo injekcijas katru nedēļu 52 nedēļas. Otrā saņēma 20 mg Trudexa katru nedēļu 52 nedēļas. Trešā grupa saņēma 40 mg Trudexa katru otro nedēļu ar placebo injekcijām alternatīvajās nedēļās. Pēc tam pacienti pētījuma atvērtajā pagarinātajā fāzē saņēma 40 mg Trudexa katru otro nedēļu līdz 60 mēnešiem.

IV pētījumā primāri vērtēja drošību 636 pacientiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kas bija ≥ 18 gadus veci. Pacienti drīkstēja būt gan tādi, kas iepriekš nav saņēmuši slimību modificējošu pretreimatisma līdzekli, gan tādi, kas turpināja lietot reimatoloģisku terapiju, ja vien terapija bija stabila vismaz 28 dienas. Šī terapija bija metotreksāts, leflunomīds, hidroksihlorokvīns, sulfasalazīns un/vai zelta sāļi. Pacienti tika nejaušināti iedalīti grupās, kas saņēma vai nu 40 mg Trudexa, vai placebo katru otro nedēļu 24 nedēļas.

V pētījumā tika vērtēti 799 iepriekš ar metotreksātu neārstēti pieauguši pacienti ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu agrīnā stadijā (vidējais slimības ilgums nepārsniedza 9 mēnešus). Šajā pētījumā tika vērtēta reimatoīdā artrīta locītavu bojājuma pazīmju un simptomu un progresēšanas ātruma samazināšanas efektivitāte pēc 104 nedēļām, lietojot katru otro nedēļu 40 mg Trudexa/metotreksāta kombinācijas terapiju, 40 mg Trudexa monoterapiju, lietojot to katru otro nedēļu, un metotreksāta monoterapiju.

Primārais vērtētais raksturlielums I, II un III pētījumā un sekundārais vērtētais raksturlielums IV pētījumā bija procentuālais pacientu skaits, kas sasniedza ACR 20 atbildes reakciju 24. vai 26. nedēļā. Primārais vērtētais raksturlielums V pētījumā bija procentuālais pacientu skaits, kas sasniedza ACR 50 atbildes reakciju 52. nedēļā. III un IV pētījumā bija papildu primārie vērtētie raksturlielumi pēc 52 nedēļām – slimības progresēšanas aizkavēšanās (noteikta pēc rentgenogrammas rezultātiem). III pētījumā primārais vērtētais raksturlielums bija arī dzīves kvalitātes izmaiņas.

ACR atbildes reakcija

Procentuālais ar Trudexa ārstēto pacientu skaits, kas sasniedza ACR 20, 50 un 70 atbildes reakciju, I, II un III pētījumā bija vienāds. Rezultāti, lietojot 40 mg devu katru otro nedēļu, apkopoti 3. tabulā.

3. tabula: ACR atbildes reakcijas ar placebo kontrolētos pētījumos (procentuālais pacientu skaits)

Atbildes reakcija	I pētījums ^{a**}		II pētījums ^{a**}		III pētījums ^{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 mēneši	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 mēneši	NZ	NZ	NZ	NZ	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 mēneši	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 mēneši	NZ	NZ	NZ	NZ	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 mēneši	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 mēneši	NZ	NZ	NZ	N	4,5%	23,2%

^a I pētījumā pēc 24 nedēļām, II pētījumā pēc 26 nedēļām un III pētījumā pēc 24 un 52 nedēļām

^b 40 mg Trudexa, ievadīti katru otro nedēļu

^c MTX = metotreksāts

**p < 0,01, Trudexa pret placebo

I – IV pētījumos visas individuālās ACR atbildes reakcijas kritēriju sastāvdaļas (jutīgo un pietūkušo locītavu skaits, ārsta un pacienta vērtējums par slimības aktivitāti un sāpēm, darba spēju zuduma indeksa (HAQ) punkti un CRO (mg/dl) raksturlielumi) pēc 24 vai 26 nedēļām salīdzinājumā ar placebo uzlabojās. III pētījumā šī uzlabošanās saglabājās 52 nedēļas. Bez tam ACR atbildes reakcija palika tai pašā līmenī lielākajai daļai pacientu atvērtajā pagarinātajā pētījuma fāzē līdz pat 104. nedēļai. 114 no 207 pacientiem turpināja 40 mg Trudexa lietošanu katru otro nedēļu 60 mēnešus. No šiem pacientiem 60. mēnesī ACR 20/50/70 atbildes reakcija bija attiecīgi 86, 72 un 41 pacientam.

IV pētījumā ACR 20 atbildes reakcija Trudexa plus standarta aprūpi saņēmušajiem pacientiem bija statistiski labāka nekā pacientiem, kas saņēma placebo plus standarta aprūpi (p < 0,001).

I - IV pētījumos ar Trudexa ārstētie pacienti sasniedza statistiski nozīmīgu ACR 20 un 50 atbildes reakciju salīdzinājumā ar placebo jau 1 – 2 nedēļas pēc ārstēšanas uzsākšanas.

V pētījumā ar agrīnas stadijas reimatoīdā artrīta pacientiem, kuri iepriekš nebija ārstēti ar metotreksātu, kombinēta terapija ar Trudexa un metotreksātu pēc 52 nedēļām izraisīja ātrāku un nozīmīgi labāku ACR atbildes reakciju nekā metotreksāta monoterapija un Trudexa monoterapija, un pēc 104 nedēļām atbildes reakcija bija saglabājusies (skatīt 4. tabulu).

4. tabula. ACR atbildes reakcijas V pētījumā (procentuālais pacientu daudzums)

Atbildes reakcija	MTX n=257	Trudexa n=274	Trudexa/MT X n=268	p raksturli elums ^a	p raksturlie lums ^b	p raksturliel ums ^c
-------------------	--------------	------------------	--------------------------	--------------------------------------	--------------------------------------	--------------------------------------

ACR 20						
52. nedēļa	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	< 0,001	0,043
104. nedēļa	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
52/ nedēļa	45,9%	41,2%	61,6%	< 0,001	< 0,001	0,317
104. nedēļa	42,8%	36,9%	59,0%	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
52. nedēļa	27,2%	25,9%	45,5%	< 0,001	< 0,001	0,656
104. nedēļa	28,4%	28,1%	46,6%	< 0,001	< 0,001	0,864
a. p raksturlielums iegūts no metotreksāta monoterapijas un Trudexa/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot <i>Mann-Whitney U</i> testu. b. p raksturlielums iegūts no Trudexa monoterapijas un Trudexa/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot <i>Mann-Whitney U</i> testu. c. p raksturlielums iegūts no Trudexa monoterapijas un metotreksāta monoterapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot <i>Mann-Whitney U</i> testu.						

52. nedēļā 42,9% pacientu, kuri saņēma kombinēto Trudexa/metotreksāta terapiju, sasniedza klīnisku remisiju ($DAS28 < 2,6$) salīdzinājumā ar 20,6% pacientu, kuri saņēma metotreksāta monoterapiju, un 23,4% pacientu, kuri saņēma Trudexa monoterapiju. Kombinētā Trudexa/metotreksāta terapija bija klīniski un statistiski pārākā par metotreksātu ($p < 0,001$) un Trudexa monoterapiju ($p < 0,001$), sasniedzot zemu slimības aktivitātes līmeni pacientiem ar nesēn diagnosticētu vidēji smagu vai smagu reimatoīdo artrītu. Atbildes reakcija abās monoterapijas grupās bija līdzīga ($p = 0,447$).

Radiogrāfiskās izmaiņas

III pētījumā, pacientiem, kuri saņēma Trudexa un vidējais slimošanas ilgums ar reimatoīdo artrītu bija apmēram 11 gadu, locītavu strukturālo bojājumu noteica radiogrāfiski un novērtēja kā izmaiņas starp kopējo modificēto Sharp skalas punktu skaitu un tās komponentiem, eroziju skalas punktu skaitu un locītavas spraugas sašaurināšanās punktu skaitu. Pēc 6 un 12 mēnešiem Trudexa/metotrexate pacientiem tika konstatēts, ka locītavu izmaiņas radiogrāfiski ir progresējušas ievērojami mazāk nekā pacientiem, kuri saņēma tikai metotrexate (skatīt 5. taubulu). Pētījuma atvērtās pagarinātās fāzes dati liecina, ka strukturālo bojājumu progresijas pakāpes mazināšanās pacientu apakšgrupā turpinās 60 mēnešus. Pēc 5 gadiem radiogrāfiski tika izmeklēti 113/207 pacienti, kuri sākotnēji tika ārstēti ar 40 mg Trudexa katru otro nedēļu. No šiem pacientiem 66 nekonstatēja strukturālo bojājumu progresiju, to izsakot ar Sharp skalas kopējā punktu skaita nulles vai mazāku izmaiņu.

5. tabula: Radiogrāfiskās izmaiņas III pētījumā 12 mēnešu laikā

	Placebo/ MTX ^a	TRUDEXA/MTX 40 mg katru otro nedēļu	Placebo/MTX- TRUDEXA/MTX (Ticamības intervāls ^b 95%)	P-vērtība
Kopējais Sharp skalas punktu skaits	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Eroziju skalas punktu skaits	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
LSS(JSN) ^d punktu skaits	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^amethotrexate

^b95% ticamības intervāls punktu skaita atšķirībām starp methotrexate un Trudexa

^cpamatots ar kategoriju analīzi

^dLocītavas spraugas sašaurināšanās

V pētījumā strukturālo locītavu bojājumu vērtēja radiogrāfiski un izteica kā modificētā kopējā Sharp punktu skaita pārmaiņu (skatīt 6. tabulu).

6. tabula. Vidējās radiogrāfiskās pārmaiņas pēc 52 nedēļām V pētījumā

	MTX n=257 (95% ticamības intervāls)	Trudexa n=274 (95% ticamības intervāls)	Trudexa/MT X n=268 (95% ticamības intervāls)	p raksturli elums ^a	p raksturli elums ^b	p raksturli elums ^c
Kopējais Sharp skalas punktu skaits	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Eroziju skalās punktu skaits	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN punktu skaits	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

- p raksturlielums iegūts no metotreksāta monoterapijas un Trudexa/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot *Mann-Whitney U* testu.
- p raksturlielums iegūts no Trudexa monoterapijas un Trudexa/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot *Mann-Whitney U* testu.
- p raksturlielums iegūts no Trudexa monoterapijas un metotreksāta monoterapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot *Mann-Whitney U* testu.

Pēc 52 un 104 ārstēšanas nedēļām procentuālais pacientu skaits, kuriem nebija slimības progresēšanas (modificētā kopējā Sharp punktu skaita pārmaiņa no sākumstāvokļa $\leq 0,5$), Trudexa/metotreksāta kombinētās terapijas gadījumā (attiecīgi 63,8% un 61,2%) bija nozīmīgi lielāks nekā metotreksāta monoterapijas (attiecīgi 37,4% un 33,5%) un Trudexa monoterapijas gadījumā (attiecīgi 50,7%, $p < 0,002$ un 44,5%, $p < 0,001$).

Dzīves kvalitāte un fiziskās funkcijas

Visos četros adekvātos un labi kontrolētos pētījumos ar veselību saistīto dzīves kvalitāti un fiziskās funkcijas vērtēja, izmantojot Veselības vērtējuma aptaujas (*Health Assessment Questionnaire (HAQ)*) darba spēju zuduma indeksu, kas III pētījumā bija iepriekš noteiktais primārais vērtētais raksturlielums 52. nedēļā. Visas Trudexa devas/shēmas visos četros pētījumos nodrošināja statistiski nozīmīgi labāku HAQ darba spēju zuduma indeksa uzlabošanu no sākotnējā stāvokļa līdz 6. mēnesim salīdzinājumā ar placebo un III pētījumā tādu pašu rezultātu konstatēja 52. nedēļā. Īsa veida veselības pārskata (SF 36) rezultāti par visām Trudexa devām/shēmām visos četros pētījumos apstiprina šos atklājumus. 40 mg devai katru otro nedēļu bija statistiski nozīmīgs fiziskās komponentes apkopojuma (PCS) punktu skaits, kā arī statistiski nozīmīgs sāpju un vitalitātes sfēras punktu skaits. Statistiski nozīmīgs noguruma mazināšanās, kas noteikta ar funkcionālu hroniskas slimības terapijas vērtējumu (FACIT), punktu skaits bija visos trijos pētījumos, kuros tas tika vērtēts (I, III, IV pētījumi).

III pētījumā fizikālo funkciju uzlabošanās tika novērota visa pētījuma atvērtās fāzes laikā līdz pat 260. nedēļai (60 mēnešiem). Dzīves kvalitātes uzlabošanās tika mērīta līdz 156. nedēļai (36 mēnešiem), un šajā laikā tās paaugstināšanās saglabājās.

V pētījumā HAQ darba spēju zuduma indeksa un SF 36 fiziskā komponentes uzlabošanās pēc 52 nedēļām Trudexa/metotreksāta kombinētās terapijas gadījumā bija lielāka ($p < 0,001$) nekā metotreksāta monoterapijas un Trudexa monoterapijas gadījumā, kas saglabājās līdz 104. nedēļai.

Psoriātiskais artrīts

Divos placebo kontrolētos pētījumos – VI un VII pētījumā – Trudexa pa 40 mg katru otro nedēļu tika pētīts pacientiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu psoriātisko artrītu. VI pētījumā, kas ilga 24 nedēļas, tika ārstēti 313 pieauguši pacienti, kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija pret ārstēšanu ar nesteroidajiem pretiekaisuma līdzekļiem, un aptuveni 50% no viņiem lietoja metotreksātu. VII pētījumā, kas ilga 12 nedēļas, tika ārstēti 100 pacienti, kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija pret DMARD terapiju.

Nelielā pētītā pacientu skaita dēļ nav pietiekamas pieredzes par Trudexa efektivitāti pacientiem ar ankilozējošajam spondilītam līdzīgu psoriātisko artropātiju (skatīt 7. tabulu).

7. tabula. ACR atbildes reakcija ar placebo kontrolētajos psoriātiskā artrīta pētījumos (procentuālais pacientu skaits)

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

*** p < 0,001 visiem Trudexa un placebo salīdzinājumiem

* p < 0,05 visiem Trudexa un placebo salīdzinājumiem

N/A nav piemērojams

ACR atbildes reakcija VI pētījumā gan ar vienlaicīgu metotreksāta terapiju, gan bez tās bija līdzīga.

Ar Trudexa ārstētiem pacientiem konstatēja fiziskās funkcijas uzlabošanos no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai, vērtējot pēc HAQ un Īsa veida veselības pārskata (SF 36).

Ankilozējošais spondilīts

Trudexa 40 mg lietošanu katru otro nedēļu vērtēja 393 pacientiem divos randomizētos, 24 nedēļu, dubultaklos, placebo kontrolētos pētījumos ar pacientiem, kuriem bija aktīvs ankilozējošais spondilīts (vidējais sākotnējais slimības aktivitātes rādītājs [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] visās grupās bija 6,3) un bijusi nepietiekama atbildes reakcija pret standarta terapiju. 79 (20,1%) pacienti tika vienlaikus ārstēti ar slimību modificējošām pretreimatisma zālēm un 37 (9,4%) pacienti ar glikokortikoidiem. Pēc maskētā perioda bija atklātais periods, kad pacienti saņēma 40 mg Trudexa katru otro nedēļu subkutāni vēl 28 nedēļas. Subjekti (n = 215, 54,7%), kuri 12., 16. vai 20. nedēļā nesasniedza ASAS 20, saņēma agrīnas izstāšanās nemaskētu adalimumabu, 40 mg, katru otro nedēļu subkutāni un pēc tam tika ārstēti kā tādi, kuriem dubultklājās statistikas analīzēs nav atbildes reakcijas.

Lielāka pētījuma (VIII) ar 315 pacientiem rezultāti parādīja statistiski nozīmīgu ankilozējošā spondilīta pazīmju un simptomu mazināšanos pacientiem, kuri tika ārstēti ar Trudexa, salīdzinot ar placebo. Pirmo reizi nozīmīgu atbildes reakciju novēroja 2. nedēļā, un tā saglabājās 24 nedēļas (8. tabula).

8. tabula – Efektivitātes atbildes reakcijas placebo kontrolētā AS pētījumā – VIII pētījumā Pazīmju un simptomu mazināšanās

Atbildes reakcija	Placebo	Trudexa
-------------------	---------	---------

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

***, ** Statistiski nozīmīgi, pie $p < 0,001$, $< 0,01$, visiem salīdzinājumiem starp Trudexa un placebo 2., 12. un 24. nedēļā

^a Novērtējums ankilozējošā spondilīta gadījumā

^b Bath Ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes indekss

Ar Trudexa ārstētajiem pacientiem 12. nedēļā bija nozīmīgi labāka uzlabošanās, kas saglabājās līdz 24. nedēļai gan pēc SF36, gan Ankilozējošā spondilīta dzīves kvalitātes aptaujas (ASQoL).

Līdzīgas tendences (visas nebija statistiski nozīmīgas) novēroja mazākā randomizētā, dubultklā, placebo kontrolētā pētījumā (IX) 82 pieaugušiem pacientiem ar aktīvu ankilozējošo spondilītu.

Krona slimība

Trudexa lietošanas drošība un efektivitāte randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos tika vērtēta vairāk nekā 1400 pacientiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu Krona slimību (Krona slimības aktivitātes indekss (CDAI) ≥ 220 un ≤ 450). 478 no iekļautajiem pacientiem (32%) bija diagnosticēta smaga slimība (CDAI punktu skaits > 300 un vienlaicīga kortikosteroīdu un/vai imūnsupresantu lietošana), kas atbilst indikācijā minētajai pacientu grupai (skatīt apakšpunktu 4.1). Bija atļauta vienlaicīga stabilu aminosalicilātu, kortikosteroīdu un/vai imūnmodulējošo līdzekļu devu lietošana, un 79% pacientu turpināja saņemt vismaz vienu no šiem līdzekļiem.

Klīniskās remisijas indukcija (definēta kā CDAI < 150) tika vērtēta divos pētījumos – CLASSIC I un GAIN. CLASSIC I pētījumā 299 TNF antagonistus iepriekš nelietojuši pacienti tika nejaušināti iedalīti vienā no četrām terapijas grupām: placebo 0. un 2. nedēļā, 160 mg Trudexa 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā, 80 mg 0. nedēļā un 40 mg 2. nedēļā, 40 mg 0. nedēļā un 20 mg 2. nedēļā. GAIN pētījumā 325 pacienti, kuri bija izzdusi atbildes reakcija vai kuriem bija infliksimaba nepanesamība, tika nejaušināti iedalīti saņemt vai nu 160 mg Trudexa 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā, vai placebo 0. un 2. nedēļā. Pacienti bez primāras atbildes reakcijas tika izslēgti no pētījumiem, tāpēc šie pacienti netika turpmāk novērtēti.

Klīniskās remisijas saglabāšanās tika vērtēta CHARM. CHARM pētījumā 854 pacienti atklāti saņēma 80 mg 0. nedēļā un 40 mg 2. nedēļā. 4. nedēļā pacienti tika nejaušināti iedalīti saņemt 40 mg katru otro nedēļu, 40 mg katru nedēļu vai placebo, un kopējais pētījuma ilgums bija 56 nedēļas. Pacienti ar klīnisku atbildes reakciju (CDAI samazināšanās ≥ 70) 4. nedēļā tika stratificēti un analizēti atsevišķi no tiem, kuriem 4. nedēļā nebija atbildes reakcijas. Pakāpeniska kortikosteroīdu lietošanas pārtraukšana tika atļauta pēc 8. nedēļas.

CLASSIC I un GAIN remisijas indukcija un atbildes reakcijas raksturlielumi parādīti 9. tabulā.

**9. tabula: Klīniskās remisijas indukcija un atbildes reakcija
(pacientu procentuālais skaits)**

	CLASSIC I: Infliksimabu iepriekš nesaņēmuši pacienti			GAIN: Infliksimabu iepriekš saņēmuši pacienti	
	Placebo N=74	Trudexa 80/40 mg N=75	Trudexa 160/80 mg N=76	Placebo N=166	Trudexa 160/80 mg N=159
4. nedēļa					
Klīniska remisija	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klīniska atbildes reakcija (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Visi p-raksturlielumi ir sapāroti Trudexa *versus* placebo attiecības salīdzinājumi

* p < 0,001

** p < 0,01

Lietojot 160/80 mg un 80/40 mg indukcijas shēmas, 8. nedēļā tika novēroti līdzīgi remisijas raksturlielumi, blakusparādības biežāk tika konstatētas 160/80 mg grupā.

CHARM pētījumā 4. nedēļā 58% (499/854) pacientu bija klīniska atbildes reakcija un viņi tika novērtēti primārajā analizē. No tiem, kuriem 4. nedēļā bija klīniska atbildes reakcija, 48% iepriekš bija saņēmuši citu anti-TNF terapiju. Remisijas saglabāšanās un atbildes reakcijas raksturlielumi parādīti 10. tabulā. Klīniskās remisijas rezultāti saglabājās relatīvi nemainīgi neatkarīgi no iepriekšējās ārstēšanas ar TNF-antagonistu.

**10. tabula: Klīniskās remisijas saglabāšanās un atbildes reakcija
(pacientu procentuālais skaits)**

	Placebo	40 mg Trudexa katru otro nedēļu	40 mg Trudexa katru nedēļu
26. nedēļa	N=170	N=172	N=157
Klīniska remisija	17%	40%*	47%*
Klīniska atbildes reakcija (CR-100)	27%	52%*	52%*
Pacienti ar bezsteroīdu remisiju >=90 dienas ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
56. nedēļa	N=170	N=172	N=157
Klīniska remisija	12%	36%*	41%*
Klīniska atbildes reakcija (CR-100)	17%	41%*	48%*
Pacienti ar bezsteroīdu remisiju >=90 dienas ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* p < 0,001 Trudexa *versus* placebo sapārotiem attiecības salīdzinājumiem

** p < 0,02 for Trudexa *versus* placebo sapārotiem attiecības salīdzinājumiem

^a No tiem, kuri saņēma kortikosteroīdus sākotnēji

No pacientiem, kuriem 4. nedēļā nebija atbildes reakcijas, 43% Trudexa balstterapiju saņēmušo pacientu bija atbildes reakcija līdz 12. nedēļai, salīdzinot ar 30% pacientu, kuri saņēma placebo balstterapiju. Šie rezultāti liecina, ka dažiem pacientiem, kuriem līdz 4. nedēļai nav bijis atbildes reakcijas, var būt noderīga balstterapija līdz 12. nedēļai. Terapijas turpināšana pēc 12. nedēļas neizraisa nozīmīgi vairāk atbildes reakciju (skatīt apakšpunktu 4.2).

Dzīves kvalitāte

CLASSIC I un GAIN pētījumā 4. nedēļā pacientiem, kuri tika nejaušināti iedalīti saņemt Trudexa 80/40 mg un 160/80 mg, tika sasniegta statistiski nozīmīga slimībai specifiskā iekaisīgās zarnu slimības aptaujas (IBDQ) kopējā punktu skaita uzlabošanās salīdzinājumā ar placebo, kā arī tā tika novērota 26. un 56. nedēļā CHARM pētījumā adalimumaba terapijas grupās, salīdzinot ar placebo grupu.

Imunogenitāte

Antivielu veidošanās pret adalimumabu ir saistīta ar palielinātu adalimumaba klīrensu un samazinātu efektivitāti. Nav acīmredzamas sakarības starp antivielu klātbūtni pret adalimumabu un blakusparādībām.

Pacientiem I, II un III pētījumā 6 – 12 mēnešu periodā vairākkārtīgi dažādos laikos pārbaudīja antivielas pret adalimumabu. Galvenajos pētījumos antivielas pret adalimumabu atklāja 58/1053 (5,5%) ar adalimumabu ārstētiem pacientiem, bet ar placebo – 2/370 (0,5%). Pacientiem, kas vienlaikus nesaņēma metotreksātu, antivielu veidošanās biežums bija 12,4%, salīdzinot ar 0,6%, kad adalimumabu lietoja papildus metotreksātam.

Pacientiem ar psoriātisko artrītu antivielas pret adalimumabu tika atklātas 38/376 subjektiem (10%), kas ārstēti ar adalimumabu. Pacientiem, kuri vienlaikus nesaņēma metotreksātu, sastopamība bija 13,5% (24/178 subjekti), salīdzinot ar 7% (14 no 198 subjektiem), kad adalimumabu lietoja papildus metotreksātam.

Pacientiem ar ankilozējošo spondilītu antivielas tika atklātas 17/204 subjektiem (8,3%), kas ārstēti ar adalimumabu. Pacientiem, kuri vienlaikus nesaņēma metotreksātu, sastopamība bija 16/185 (8,6%), salīdzinot ar 1/19 (5,3%), kad adalimumabu lietoja papildus metotreksātam.

Antivielas pret adalimumabu tika konstatētas 7/269 pacientiem ar Krona slimību (2,6%), kas tika ārstēti ar adalimumabu.

Imunogenitātes analīzes ir specifiskas produktam, tāpēc antivielu veidošanās daudzumu nevar salīdzināt ar citu produktu analīzēm.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Pēc subkutānas vienas 40 mg devas ievadīšanas adalimumaba uzsūkšanās un sadale ir lēna, maksimālā koncentrācija serumā tiek sasniegta aptuveni 5 dienas pēc ievadīšanas. Vidējā absolūtā adalimumaba bioloģiskā pieejamība, kas noteikta trijos pētījumos pēc vienas 40 mg subkutānas devas ievadīšanas, ir 64%. Pēc vienas intravenozas devas, kas bija no 0,25 līdz 10 mg/kg, koncentrācija bija proporcionāla devai. Pēc 0,5 mg/kg (~40 mg) devas ievadīšanas klīrenss variēja no 11 līdz 15 ml/stundā, izplatīšanās tilpums (V_{ss}) bija no 5 līdz 6 litriem un vidējais terminālās fāzes pusperiods bija aptuveni divas nedēļas. Adalimumaba koncentrācija sinoviālā šķidrumā vairākiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu bija 31 – 96% no koncentrācijas serumā.

Pēc subkutānas 40 mg Trudexa ievadīšanas reimatoīdā artrīta (RA) slimniekiem katru otro nedēļu vidējā minimālā koncentrācija līdzsvara stāvoklī bija attiecīgi aptuveni 5 µg/ml (bez vienlaicīgas metotreksāta lietošanas) un 8 – 9 µg/ml (ar vienlaicīgu metotreksāta lietošanu). Pēc 20, 40 un 80 mg subkutānas ievadīšanas katru otro nedēļu un katru nedēļu adalimumaba minimālā koncentrācija līdzsvara stāvoklī serumā palielinājās apmēram proporcionāli devai.

Pacientiem ar Krona slimību, ievadot 80 mg Trudexa piesātinošo devu 0. nedēļā un pēc tam 2. nedēļā 40 mg Trudexa, minimālā adalimumaba koncentrācija serumā indukcijas periodā bija aptuveni 5,5 µg/ml. Ievadot 160 mg Trudexa piesātinošo devu 0. nedēļā un pēc tam 2. nedēļā 80 mg Trudexa, minimālā adalimumaba koncentrācija serumā indukcijas periodā bija aptuveni 12 µg/ml. Pacientiem ar Krona slimību, kuri kā balstdevu saņēma 40 mg Trudexa katru otro nedēļu, konstatētais vidējais līdzsvara stāvokļa minimālais līmenis bija aptuveni 7 µg/ml.

Farmakokinētikas analīzes ar vairāk nekā 1300 RA pacientu datiem atklāja noslieci uz augstāku šķīstamo adalimumaba klīrensu līdz ar ķermeņa masas palielināšanos. Pēc ķermeņa masas atšķirību korekcijas, dzimumam un vecumam bija minimāla ietekme uz adalimumaba klīrensu. Brīva adalimumaba (nesaistīta ar antivielām pret adalimumabu, AAA) līmenis serumā pacientiem ar nosakāmām AAA bija zemāks. Trudexa nav pētīts ne bērniem, ne pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Toksiskā ietekme uz embriofetālo attīstību/perinatālo attīstību pētīta Makaka sugas pērtiņiem ar 0, 30 un 100 mg/kg (9 – 17 pērtiņi grupā), un netika atklātas nekādas adalimumaba izraisītas kaitīgas ietekmes pazīmes uz augli. Kancerogenitātes pētījumi un standarta auglības un postnatālās toksicitātes vērtējumi ar adalimumabu netika veikti, jo nav piemērotu modeļu antivielām ar ierobežotu krustenisku reaktivitāti pret grauzēju TNF un neitralizējošu antivielu veidošanos grauzējiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Mannīts
Citronskābes monohidrāts
Nātrija citrāts
Nātrija dihidrogēnfosfāta dihidrāts
Dinātrija fosfāta dihidrāts
Nātrija hlorīds
Polisorbāts 80
Nātrija hidroksīds
Injekciju ūdens

6.2 Nesaderība

Nav veikti nesaderības pētījumi, tāpēc šo medicīnisko preparātu nedrīkst sajaukt ar citiem medicīniskiem preparātiem.

6.3 Uzglabāšanas laiks

18 mēneši

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Pildspalvveida pilnšļirci uzglabāt kartona kārbīnā. Nesasaldēt.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Trudexa 40 mg šķīdums injekcijām vienreizējas lietošanas pildspalvveida pilnšļircē lietošanai pacientiem.

Iepakojumi:

- 1 pildspalvveida pilnšļirce un 1 spirta salvete blisterī.
- 2 pildspalvveida pilnšļirces, katra ar 1 spirta salveti, blisterī.
- 4 pildspalvveida pilnšļirces, katra ar 1 spirta salveti, blisterī.
- 6 pildspalvveida pilnšļirces, katra ar 1 spirta salveti, blisterī.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotais preparāts vai tā atkritumu materiāls jāiznīcina saskaņā ar vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Lielbritānija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

2003. gada 1. septembris

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

{MM/GGGG}

Zāles vairs nav reģistrētas

PIELIKUMS II

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS (-I)
UN RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS (-I), KURŠ (-I)
ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS (-I) UN RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS (-I), KURŠ (-I) ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

Abbott Bioresearch Center
100 Research Drive
Worcester
MA 01605
ASV

un

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI

- **NOSACĪJUMI UN IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU, KAS UZLIKTI REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKAM**

Ierobežotu receptu zāles (Skatīt Pielikumu I: Zāļu apraksts, apakšpunktu 4.2)

- **NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ŠO ZĀĻU LIETOŠANU**

Nav piemērojama.

- **CITI NOSACĪJUMI**

Reģistrācijas apliecības īpašnieks apņemas veikt pētījumus un papildus farmaceitiskās uzraudzības aktivitātes, kas norādītas farmaceitiskās uzraudzības plānā.

Atjaunots riska vadības plāns jāiesniedz atbilstoši CHMP vadlīnijām par riska vadības sistēmām cilvēkiem paredzētajām zālēm.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam:

jāiesniedz periodiski atjaunojamais drošības ziņojums atbilstoši 6 mēnešu ciklam.

PIELIKUMS III
MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A.MARĶĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kartona kārbīņa

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trudexa 40 mg šķīdums injekcijām
Adalimumab

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS (I) UN DAUDZUMS (I)

0,8 ml vienas devas flakonā ir 40 mg adalimumaba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: mannīts, citronskābes monohidrāts, nātrijs citrāts, nātrijs dihidrogēnfosfāta dihidrāts, dinātrijs fosfāta dihidrāts, nātrijs hlorīds, polisorbāts 80, nātrijs hidroksīds un ūdens injekcijām. Plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 flakonā ir 40 mg adalimumaba
1 sterila šļirce injekcijām ar fiksētu adatu
2 spirta salvetes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Flakonu uzglabāt kartona kārbiņā.
Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/03/257/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Trudexa 40 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, IZVIETOJAMA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Teksts uz paplātes pamatnes

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trudexa 40 mg šķīdums injekcijām
Adalimumab

Uzglabāt ledusskapī.

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Abbott Laboratories Ltd

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz {MM/GGGG}

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, IZVIETOJAMA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ

Flakona etiķete

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Trudexa 40 mg injekcijām
Subkutānai lietošanai.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz {MM/GGGG}

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

40 mg/0,8 ml

6. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kartona kārbiņa

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trudexa 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
Adalimumab

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS (I) UN DAUDZUMS (I)

0,8 ml pilnšļircē ir 40 mg adalimumaba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: mannīts, citronskābes monohidrāts, nātrijs citrāts, nātrijs dihidrogēnfosfāta dihidrāts, dinātrijs fosfāta dihidrāts, nātrijs hlorīds, polisorbāts 80, nātrijs hidroksīds un ūdens injekcijām. Plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 pilnšļircē ar 40 mg adalimumaba
1 spirta salvete

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai..

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Šļirci uzglabāt kartona kārbiņā.
Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/03/257/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Trudexa 40 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kartona kārbiņa

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trudexa 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
Adalimumab

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS (I) UN DAUDZUMS (I)

0,8 ml pilnšļircē ir 40 mg adalimumaba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: mannīts, citronskābes monohidrāts, nātrija citrāts, nātrija dihidrogēnfosfāta dihidrāts, dinātrija fosfāta dihidrāts, nātrija hlorīds, polisorbāts 80, nātrija hidroksīds un ūdens injekcijām. Plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

2 pilnšļircēs ar 40 mg adalimumaba katrā
2 spirta salvetes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Šļirci uzglabāt kartona kārbiņā.
Nesasadēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/03/257/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Trudexa 40 mg

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kartona kārbiņa

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trudexa 40 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē
Adalimumab

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS (I) UN DAUDZUMS (I)

0,8 ml pilnšīrcē ir 40 mg adalimumaba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: mannīts, citronskābes monohidrāts, nātrijs citrāts, nātrijs dihidrogēnfosfāta dihidrāts, dinātrijs fosfāta dihidrāts, nātrijs hlorīds, polisorbāts 80, nātrijs hidroksīds un ūdens injekcijām. Plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

4 pilnšīrces ar 40 mg adalimumaba katrā
4 spirta salvetes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Šīrci uzglabāt kartona kārbiņā.
Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/03/257/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Trudexa 40 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kartona kārbiņa

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trudexa 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
Adalimumab

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS (I) UN DAUDZUMS (I)

0,8 ml pilnšļircē ir 40 mg adalimumaba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: mannīts, citronskābes monohidrāts, nātrijs citrāts, nātrijs dihidrogēnfosfāta dihidrāts, dinātrijs fosfāta dihidrāts, nātrijs hlorīds, polisorbāts 80, nātrijs hidroksīds un ūdens injekcijām. Plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

6 pilnšļircēs ar 40 mg adalimumaba katrā
6 spirta salvetes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Šļirci uzglabāt kartona kārbiņā.
Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/03/257/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Trudexa 40 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, IZVIETOJAMA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Teksts uz paplātes pamatnes

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trudexa 40 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē
Adalimumab

Uzglabāt ledusskapī.

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Abbott Laboratories Ltd

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz {MM/GGGG}

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, IZVIETOJAMA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ

Šļirces etiķete

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Trudexa 40 mg injekcijām
Subkutānai lietošanai.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz {MM/GGGG}

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

40 mg/0,8 ml

6. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**Kartona kārbiņa****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Trudexa 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē ar adatas aizsarguzgali
Adalimumab

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS (I) UN DAUDZUMS (I)

0,8 ml pilnšļircē ar adatas aizsarguzgali ir 40 mg adalimumaba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: mannīts, citronskābes monohidrāts, nātrijs citrāts, nātrijs dihidrogēnfosfāta dihidrāts, dinātrijs fosfāta dihidrāts, nātrijs hlorīds, polisorbāts 80, nātrijs hidroksīds un ūdens injekcijām.
Plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 pilnšļircē ar 40 mg adalimumaba
1 spirta salvete

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Šļirci uzglabāt kartona kārbiņā.
Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/03/257/006

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Trudexa 40 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, IZVIETOJAMA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Teksts uz paplātes pamatnes

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trudexa 40 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē ar adatas aizsarguzgali
Adalimumab

Uzglabāt ledusskapī.

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Abbott Laboratories Ltd

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz {MM/GGGG}

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, IZVIETOJAMA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ

Šļirces etiķete

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Trudexa 40 mg injekcijām
Subkutānai lietošanai.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz {MM/GGGG}

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

40 mg/0,8 ml

6. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kartona kārbīņa

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trudexa 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
Adalimumab

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS (I) UN DAUDZUMS (I)

0,8 ml pildspalvveida pilnšļircē ir 40 mg adalimumaba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: mannīts, citronskābes monohidrāts, nātrijs citrāts, nātrijs dihidrogēnfosfāta dihidrāts, dinātrijs fosfāta dihidrāts, nātrijs hlorīds, polisorbāts 80, nātrijs hidroksīds un ūdens injekcijām. Plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 pildspalvveida pilnšļircē ar 40 mg adalimumaba
1 spirta salvete

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Pildspalvveida šļirci uzglabāt kartona kārbīņā.
Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/03/257/007

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Trudexa 40 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kartona kārbīņa

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trudexa 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšīrcē
Adalimumab

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS (I) UN DAUDZUMS (I)

0,8 ml pildspalvveida pilnšīrcē ir 40 mg adalimumaba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: mannīts, citronskābes monohidrāts, nātrijs citrāts, nātrijs dihidrogēnfosfāta dihidrāts, dinātrijs fosfāta dihidrāts, nātrijs hlorīds, polisorbāts 80, nātrijs hidroksīds un ūdens injekcijām. Plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

2 pildspalvveida pilnšīrces ar 40 mg adalimumaba katrā
2 spirta salvetes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Pildspalvveida šīrci uzglabāt kartona kārbīņā.
Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/03/257/008

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Trudexa 40 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kartona kārbīņa

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trudexa 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšīrcē
Adalimumab

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS (I) UN DAUDZUMS (I)

0,8 ml pildspalvveida pilnšīrcē ir 40 mg adalimumaba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: mannīts, citronskābes monohidrāts, nātrijs citrāts, nātrijs dihidrogēnfosfāta dihidrāts, dinātrijs fosfāta dihidrāts, nātrijs hlorīds, polisorbāts 80, nātrijs hidroksīds un ūdens injekcijām. Plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

4 pildspalvveida pilnšīrces ar 40 mg adalimumaba katrā
4 spirta salvetes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Pildspalvveida šīrci uzglabāt kartona kārbīņā.
Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/03/257/009

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Trudexa 40 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kartona kārbīņa

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trudexa 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
Adalimumab

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS (I) UN DAUDZUMS (I)

0,8 ml pildspalvveida pilnšļircē ir 40 mg adalimumaba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: mannīts, citronskābes monohidrāts, nātrijs citrāts, nātrijs dihidrogēnfosfāta dihidrāts, dinātrijs fosfāta dihidrāts, nātrijs hlorīds, polisorbāts 80, nātrijs hidroksīds un ūdens injekcijām. Plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

6 pildspalvveida pilnšļircēs ar 40 mg adalimumaba katrā
6 spirta salvetes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Pildspalvveida šļirci uzglabāt kartona kārbīņā.
Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/03/257/010

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Trudexa 40 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, IZVIETOJAMA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Teksts uz paplātes pamatnes

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trudexa 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšīrcē
Adalimumab

Uzglabāt ledusskapī.

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Abbott Laboratories Ltd

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz {MM/GGGG}

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, IZVIETOJAMA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ

Pildsplanveida šļirces etiķete

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Trudexa 40 mg injekcijām
Subkutānai lietošanai.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz {MM/GGGG}

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

40 mg/0,8 ml

6. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

ATGĀDINĀJUMA UZLĪMES TEKSTS (iepakojumā)

Trudexa

Ielīmējiet uzlīmes savā kalendārā atgādinājumam par nākamās devas ievadīšanas datumu.

Zāles vairs nav reģistrētas

PACIENTA BRĪDINĀJUMA KARTĪTES TEKSTS (nav ielikts iepakojumā vai pievienots lietošanas instrukcijai)

Trudexa Pacienta brīdinājuma kartīte

Šajā brīdinājuma kartītē ir svarīga informācija par drošu lietošanu, par ko Jums jāpārliecinās pirms Trudexa lietošanas un ārstēšanās laikā ar Trudexa.

- Rādiet šo kartīti katram ārstam, kas piedalās Jūsu ārstēšanā.

Infekcijas

Trudexa palielina infekcijas attīstīšanās risku. Infekcijas var norisēt straujāk un būt smagākas. Tas attiecas arī uz tuberkulozi.

Pirms ārstēšanas ar Trudexa:

- Jūs nedrīkstat ārstēties ar Trudexa, ja Jums ir smaga infekcija.
- Jums jāpārbaudās uz tuberkulozi. Ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums kādreiz bijusi tuberkuloze vai Jūs esat bijis ciešā kontaktā ar kādu, kam bijusi tuberkuloze. Lūdzu, ierakstiet šeit pēdējās pārbaudes uz tuberkulozi datumu:

Tuberkulīna tests: _____

Krūškurvja rentgenuzņēmums: _____

Ārstēšanās laikā ar Trudexa:

- Ja Jums rodas simptomi, kas liecina par infekciju: drudzis, pastāvīgs klepus, ķermeņa masas samazināšanās vai gurdenums, nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību.

Sirds mazspēja

Pirms ārstēšanas ar Trudexa:

- Trudexa nav jālieto, ja Jums ir vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja.

Ārstēšanās laikā ar Trudexa:

- Ja Jums rodas sirds mazspējas simptomi (aizdusa vai kāju pietūkums), nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību.

Trudexa ievadīšanas datumi:

1. injekcija: _____

Nākamās injekcijas:

- Lai iegūtu vairāk informācijas, sk. Trudexa lietošanas instrukciju.
- Kad apmeklējat veselības aprūpes darbinieku, lūdzu, pārliecinieties, vai Jums ir līdzī visu pārējo Jūsu lietoto zāļu saraksts.

Pacients: _____

Ārsts: _____

Ārsta tālr.: _____

- Saglabājiet šo karti 5 mēnešus pēc Trudexa pēdējās devas lietošanas, jo blakusparādības var parādīties ilgu laiku pēc pēdējās Trudexa devas lietošanas.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Trudexa 40 mg šķīdums injekcijām flakonā Adalimumab

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Jūsu ārsts Jums iedos arī Pacienta brīdinājuma kartīti, kas satur svarīgu informāciju par drošu lietošanu, ar ko Jums jāiepazīstas pirms Trudexa lietošanas un ārstēšanās laikā ar Trudexa. Glabājiet šo Pacienta brīdinājuma kartīti kopā ar lietošanas instrukciju.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tieši Jums, un tās nedrīkst dot citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Trudexa un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Trudexa lietošanas
3. Kā lietot Trudexa
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Trudexa
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR TRUDEXA UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Trudexa paredzēts reimatoīdā artrīta, psoriātiskā artrīta un ankilozējošā spondilīta ārstēšanai. Tās ir zāles, kas mazina šo slimību iekaisuma procesu. Aktīvā viela, adalimumabs, ir monoklonāla cilvēka anti-viela, ko izstrādā šūnu kultūrā. Monoklonālās anti-vielas ir olbaltumvielas, kas atpazīst un saistās ar citām īpašām olbaltumvielām. Adalimumabs saistās pie specifiskas olbaltumvielas (audzēja nekrozes faktora jeb TNF α), kas tādu iekaisuma slimību kā reimatoīdā artrīta, psoriātiskā artrīta un ankilozējošā spondilīta gadījumā ir palielinātā daudzumā.

Reimatoīdais artrīts

Reimatoīdais artrīts ir iekaisīga locītavu slimība. Ja Jums ir vidējas vai smagas pakāpes aktīvs reimatoīdais artrīts, Jums vispirms būtu jālieto citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja šīs zāles nepalīdz pietiekami labi, lai ārstētu Jūsu reimatoīdo artrītu, Jums tiks dots Trudexa.

Trudexa var lietot, arī lai ārstētu smagu, aktīvu un progresējošu reimatoīdo artrītu, kad iepriekš nav veikta ārstēšana ar metotreksātu.

Ir pierādīts, ka Trudexa aizkavē slimības izraisīto locītavu skrimšļu un kaulu bojājumu attīstību un uzlabo locītavu fizikālās funkcijas.

Parasti Trudexa lieto kopā ar metotreksātu. Ja Jūsu ārsts nosaka, ka metotreksāts nav jālieto, Trudexa var lietot vienu pašu.

Psoriātiskais artrīts

Psoriātiskais artrīts ir locītavu iekaisums, kas saistīts ar psoriāzi.

Ankilozējošais spondilīts

Ankilozējošais spondilīts ir mugurkaula iekaisuma slimība. Ja Jums ir ankilozējošais spondilīts, vispirms Jūs saņemsiet citas zāles. Ja pret šīm zālēm Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija, Jums dos Trudexa, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

Krona slimība

Krona slimība ir gremošanas trakta iekaisuma slimība. Ja Jums ir Krona slimība, vispirms Jums dos citas zāles. Ja šīs zāles Jums neiedarbošies pietiekami labi, Jums parakstīs Trudexa, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

2. PIRMS TRUDEXA LIETOŠANAS

Nelietojiet Trudexa šādos gadījumos:

- Ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret adalimumabu vai kādu citu Trudexa sastāvdaļu.
- Ja Jums ir smaga infekcija, arī aktīva tuberkuloze (skatīt “Īpaša piesardzība, lietojot Trudexa, nepieciešama šādos gadījumos”). Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, nogurums, bojāti zobi.
- Ja Jums ir vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir bijušas vai ir nopietnas problēmas ar sirdi (skatīt “Īpaša piesardzība, lietojot Trudexa, nepieciešama šādos gadījumos”).

Īpaša piesardzība, lietojot Trudexa, nepieciešama šādos gadījumos:

- Ja Jums rodas alerģiskas reakcijas, piemēram, spiedoša sajūta krūškurvī, apgrūtināta elpošana, reibonis, pietūkums vai izsitumi, vairs neinjicējiet Trudexa un nekavējoties konsultējieties ar Jūsu ārstu.
- Šļirces adatas uzgalis satur dabisko gumiju (lateksu). Tas var izraisīt alerģiju pacientiem, kuriem ir palielināta jutība pret lateksu. Pacientiem, kuriem ir jau zināma jutība pret lateksu, jāiesaka nepieskarties iekšējam uzgalim.
- Ja Jums ir infekcija, arī ilgstoša vai lokāla (piemēram, apakšstilba čūla), konsultējieties ar savu ārstu pirms Trudexa lietošanas. Ja šaubāties, lūdzu, vērsieties pie sava ārsta.
- Jūs varat vieglāk iegūt infekciju, piemēram, smagu infekciju, tuberkulozi, oportūnistiskas infekcijas un sepsi, kas retos gadījumos var būt dzīvībai bīstami, kamēr ārstējaties ar Trudexa. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums rodas tādi simptomi kā drudzis, brūces, nogurums vai bojāti zobi.
- Tā kā pacientiem, kas ārstējās ar Trudexa, bijuši saslimšanas gadījumi ar tuberkulozi, Jūsu ārsts pirms ārstēšanas ar Trudexa pārbaudīs, vai Jums nav tuberkulozes pazīmes vai simptomi. Pārbaude ietvers pilnu slimību vēstures ievākšanu, krūšu daļas rentgenuzņēmumu un tuberkulīna testu. Pārbaudes rezultāti jāieraksta Jūsu Pacienta brīdinājuma kartītē. Ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums kādreiz ir bijusi tuberkuloze vai ja Jūs esat bijis ciešā kontaktā ar kādu, kam bijusi tuberkuloze. Ja tuberkulozes simptomi (pastāvīgs klepus, ķermeņa masas samazināšanās, gurdums, viegls drudzis) vai jebkura cita infekcija rodas ārstēšanas laikā vai pēc tās, nekavējoties pastāstiet par to ārstam.
- Informējiet ārstu, ja Jums bijušas periodiskas infekcijas vai citi stāvokļi, kas palielina infekcijas risku.

- Pasakiet savam ārstam, ja esat B hepatīta vīrusa (HBV) nēsātājs, ja Jums ir aktīvs B hepatīts vai domājat, ka Jums ir risks inficēties ar HBV. Trudexa var izraisīt HBV reaktivāciju cilvēkiem, kuri ir šī vīrusa nēsātāji. Dažos gadījumos, īpaši ja lietojat citas zāles, kas nomāc imūnsistēmu, HBV reaktivācija var apdraudēt dzīvību.
- Ja Jums tiek plānotas operācijas vai stomatoloģiskas procedūras, informējiet ārstu, ka Jūs saņemat Trudexa.
- Ja Jums ir multiplā skleroze, ārsts izlems, vai Jūs varat lietot Trudexa.
- Dažas vakcīnas nedrīkst lietot, kamēr ārstējaties ar Trudexa. Lūdzu, konsultējieties ar ārstu pirms saņemam jebkuru vakcīnu.
- Ja Jums ir viegla sirds mazspēja un Jūs tiek ārstēti ar Trudexa, Jūsu ārstam rūpīgi jāuzrauga Jūsu sirds mazspējas gaita. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir bijušas vai ir nopietnas sirds problēmas. Ja Jums rodas jauni vai pastiprinās sirds mazspējas simptomi (piemēram, aizdusa, kāju pietūkums), nekavējoties sazinieties ar ārstu. Jūsu ārsts izlems, vai Jums jālieto Trudexa.
- Dažiem pacientiem organisms var neveidot pietiekami daudz asins šūnu, kas palīdz Jūsu organismam cīnīties ar infekcijām vai apturēt asiņošanu. Ja Jums sākas drudzis, kas nepāriet, viegli rodas zilumi vai sākas asiņošana, vai arī esat ļoti bāls, nekavējoties pasakiet to ārstam. Ārsts var izlemt pārtraukt ārstēšanu.
- Bijuši ļoti reti noteikta vēža veida rašanās gadījumi pacientiem, kuri lietojuši Trudexa vai citus TNF-blokatorus. Cilvēkiem, kuriem ir smagāks reimatoīdais artrīts jau ilgstoši, var būt lielāks vidējais risks saslimt ar noteikta veida vēzi – limfomu, kas ietekmē limfātisko sistēmu. Ja lietojat Trudexa, risks Jums var palielināties. Turklāt pacientiem, kuri lietojuši Trudexa, novēroti ļoti reti nemelanomas ādas vēža gadījumi.
- Ar citu TNF-blokatoru ārstētiem pacientiem ar specifiska veida plaušu slimību, ko sauc par hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), ziņots par citu vēzi, ne limfomu. Ja Jums ir HOPS vai esat liels smēķētājs, Jums jāapspriež ar ārstu, vai ārstēšana ar TNF-blokatoru Jums ir piemērota.

Citu zāļu lietošana

Trudexa var lietot vienlaikus ar metotreksātu vai zināmiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (sulfasalazīns, hidroksihlorokvīns, leflunomīds un injicējamie zelta preparāti), steroīdiem vai pretsāpju līdzekļiem, arī nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Trudexa nedrīkst lietot kopā ar zālēm, kas satur aktīvo vielu - anakinru. Ja Jums ir jautājumi, lūdzu, uzdodiet tos ārstam.

Trudexa lietošana kopā ar uzturu

Trudexa ievada zemādā, tāpēc uzturam un dzērieniem to nevajadzētu ietekmēt.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Trudexa ietekme uz grūtniecēm nav noskaidrota, tādēļ Trudexa lietošana grūtniecēm nav ieteicama. Jums ieteicams izsargāties no grūtniecības un jālieto piemēroti pretapaugļošanās līdzekļi, kamēr lietojat Trudexa un vēl vismaz 5 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar Trudexa.

Nav noskaidrots, vai adalimumabs nokļūst mātes pienā.

Ja Jūs barojat bērnu ar krūti, ieteicams pārtraukt zīdīšanu ārstēšanas laikā ar Trudexa un vēl vismaz 5 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar Trudexa.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Trudexa neietekmē Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

Svarīga informācija par kādu no Trudexa sastāvdaļām

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

3. KĀ LIETOT TRUDEXA

Vienmēr lietojiet Trudexa tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Trudexa injicē zem ādas (subkutāni). Parastā deva pieaugušajiem ar reimatoīdo artrītu, psoriātisko artrītu un ankilozējošo spondilītu ir pa vienai 40 mg adalimumaba devai katru otro nedēļu. Parastā dozēšanas shēma Krona slimības gadījumā ir 80 mg 0. nedēļā un pēc tam 40 mg katru otro nedēļu sākot no 2. nedēļas. Gadījumos, kad nepieciešama ātrāka iedarbība, Jūsu ārsts var parakstīt 160 mg devu 0. nedēļā (4 injekciju veidā vienā dienā vai 2 injekciju veidā dienā divas dienas pēc kārtas), 80 mg (2 injekcijas) 2. nedēļā un pēc tam 40 mg (1 injekciju) katru otro nedēļu. Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas, ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu. Jums jāturpina injicēt Trudexa tik ilgi, cik ārsts Jums teicis.

Reimatoīdā artrīta gadījumā metotreksāta lietošana tiek turpināta, kamēr tiek lietots Trudexa. Ja Jūsu ārsts noteicis, ka metotreksāts nav jālieto, Trudexa var lietot vienu pašu.

Ja Jums ir reimatoīdais artrīts un Jūs nesaņemat metotreksātu vienlaikus ar Trudexa, Jūsu ārsts var izlemt dot 40 mg adalimumaba katru nedēļu.

Norādījumi par Trudexa injekcijas sagatavošanu un ievadīšanu:

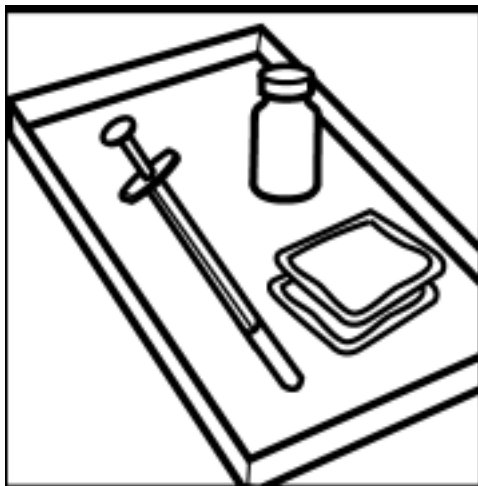
Turpmākie norādījumi paskaidro, kā injicēt Trudexa. Lūdzu, uzmanīgi izlasiet instrukciju un rīkojieties tai atbilstoši soli pa solim. Ārsts vai viņa palīgs apmācīs, kā pašam sev veikt injekciju. Nemēģiniet injicēt sev zāles, kamēr neesat pārliecināts, ka saprotat, kā tās sagatavot un injicēt. Pēc atbilstošas apmācības injekciju var veikt pats vai cita persona, piemēram, ģimenes loceklis vai draugs.

Injekcijas šķīdumu nedrīkst sajaukt vienā šļircē vai flakonā ar kādu citu medikamentu.

1) Kā rīkoties

- Rūpīgi nomazgājiet rokas.
- Nolieciet šos priekšmetus uz tīras virsmas:
 - Vienu Trudexa flakonu injekcijai.
 - Vienu šļirci ar fiksētu adatu.

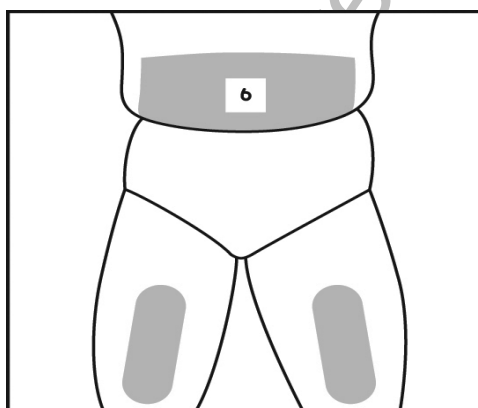
- Divas spirta salvetes.



- Apskatiet derīguma termiņu uz šļirces. Nelietojiet līdzekli pēc norādītā gada un mēneša.

2) Injekcijas vietas izvēle un sagatavošana

Izvēlieties vietu uz Jūsu augšstilba vai vēdera.



- Katra jauna injekcija jāveic vismaz 3 cm no iepriekšējās injekcijas vietas:
 - Neinjicējiet vietā, kur āda ir apsārtusi, ar asinsizplūdumu vai sabiezējumu. Tas var liecināt, ka tur ir infekcija.
 - Noslaukiet injekcijas vietu ar pievienoto spirta salveti ar apļveida kustībām.
 - Nepieskarieties šai vietai pirms injekcijas veikšanas.

3) Trudexa injicēšana

Trudexa devas sagatavošana injicēšanai

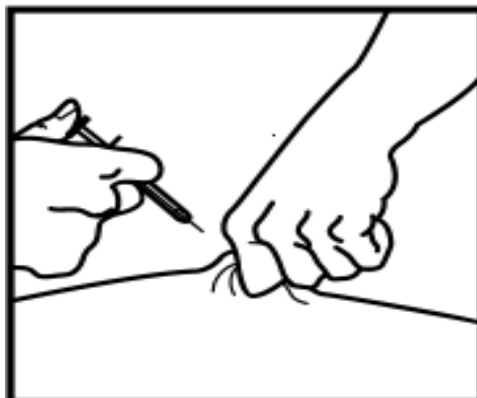
- Flakonu NEKRATĪT.
- Noņemiet Trudexa flakonom plastmasas vāciņu. NENOŅEMIET pelēko korķīti vai alumīnija gredzenu flakona augšpusē.
- Ar spirta salveti notīriet pelēko korķīti. Pēc notīrīšanas vairs neaiztieciat korķīti ar rokām.
- Noņemiet šļirces adatu uzgali, nepieskaroties adatai un neļaujot tai pieskarties kādai virsmai.
- Pārliedzinieties, vai virzulis ir pilnībā ievietots šļircē. Kad flakons ir novietots uz gludas virsmas, piemēram, galda, izduriet adatu caur pelēkā korķīša centrālajam aplītim. Ja adata ir novietota pareizi, Jūs jutīsiet vieglu pretestību un tad dzirdēsiet “pop” skaņu adatai izejot cauri korķīša centram. Pārbaudiet, vai Jūs redzat adatas galu korķīša lodziņā. Ja adata nav precīzi novietota pretī korķīša centram, Jūs izdurot cauri korķītim jutīsiet patstāvīgu pretestību un neatskanēs “

pop” skaņa. Šajā gadījumā adata var būt novietota slīpi un saliekta, tā var salūzt vai neļaut ievilkt šļircē visu flakona saturu. Ja tā ir noticis, šļirce un flakons nav izmantojami.

- Turot adatu flakonā, acu augstumā pagrieziet flakonu ar korķīti uz leju. Pārbaudiet, vai adata ir šķīdumā. Lēnām atvelciet virzuli, lai šķīdums nokļūtu šļircē.
- Turot adatu flakonā, pārbaudiet, vai šļircē nav gaisa burbuļu. Viegli uzsitiet pa šļirci, lai gaisa burbuļi nostātos šļirces augšpusē adatas tuvumā. Lēni piespiežot virzuli, izspiediet gaisa burbuļus no šļirces flakonā. Ja to darot nejauši daļa šķīduma nokļūst atpakaļ flakonā, lēnām atvelciet virzuli, lai viss flakona saturs nonāktu šļircē.
- Pilnībā izvelciet adatu no flakona. Vēlreiz - **NE**pieskarieties adatai un neļaujiet tai pieskarties kādai virsmai.

Trudexa injicēšana

- Ar vienu roku maigi saņemiet notīrīto ādas daļu un stingri turiet.
- Ar otru roku turiet šļirci 45 grādu leņķī pret ādu, ar rievoto pusi uz augšu.



- Ar ātru, īsu kustību ieduriet adatu līdz galam ādā.
- Atlaidiet ādu.
- Spiediet ar virzuli injekciju šķīdumu – šļirces iztukšošana aizņem 2 – 5 sekundes.
- Kad šļirce ir tukša, izvelciet adatu no ādas, raugoties, lai tā saglabātu to pašu leņķi kā ievadot.
- Ar īkšķi vai marles gabaliņu uzspiediet injekcijas vietai 10 sekundes. Var būt neliela asiņošana. Neberzējiet injekcijas vietu. Ja vēlaties, lietojiet plāksteri.

4) Izmantoto priekšmetu iznīcināšana

- Trudexa šļirci **NEDRĪKST** lietot vēlreiz. **NEKĀDĀ GADĪJUMĀ** nelieciet atpakaļ adatas uzgali.
- Pēc Trudexa injekcijas uzreiz iemetiet izlietoto šļirci speciālā tvertnē, kā Jums paskaidrojis ārsts, medicīnas māsa vai farmaceits.
- Uzglabājiet šo tvertni bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Ja esat lietojis vairāk Trudexa nekā noteikts:

Ja nejauši esat injicējis Trudexa biežāk nekā noteicis Jūsu ārsts, Jums jāsaņemas ar ārstu un jāizstāsta, ka esat pārdozējis zāles. Paņemiet līdzi zāļu ārējo iesaiņojumu, pat ja tas ir tukšs.

Ja esat aizmirsis lietot Trudexa:

Ja esat aizmirsis veikt sev injekciju, injicējiet nākamo Trudexa devu uzreiz, kad atceraties. Tad lietojiet nākamo devu pēc sākumā noteiktā grafika, it kā Jūs nebūtu aizmirsis injicēt devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šī produkta lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, arī Trudexa var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Lielākā daļa blakusparādību ir vieglas vai vidēji smagas. Taču dažas var būt tik nopietnas, ka nepieciešama ārstēšana. Blakusparādības var parādīties laikā līdz 5 mēnešiem pēc pēdējās līdzekļa lietošanas reizes.

Nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums ir:

- izteikti izsitumi, nātrene vai citas alerģiskas reakcijas pazīmes;
- pietūkusi seja, rokas, kājas;
- apgrūtināta elpošana, rīšana;
- aizdusa slodzes laikā vai atguļoties, vai kāju pietūkums;
- pazīmes un simptomi, kas liecina par asins sastāva pārmaiņām – piemēram, nepārejošs drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana, bālums.

Konsultējieties ar savu ārstu cik ātri vien iespējams, ja Jums ir:

- infekcijas pazīmes - drudzis, savārgums, brūces, bojāti zobi, dedzinoša sajūta urinējot;
- vājums vai nogurums;
- klepus;
- tirpas;
- stingums;
- redzes dubultošanās;
- roku vai kāju vājums.

Minētie simptomi var būt pazīmes zemāk minētām blakusparādībām, kas novērotas Trudexa lietošanas gadījumā:

Ļoti bieži ($\geq 1/10$ pacientu):

- reakcijas injekcijas vietā (tostarp sāpes, pietūkums, apsārtums vai nieze).

Bieži ($\geq 1/100$ un $< 1/10$ pacientu):

- apakšējo elpceļu infekcijas (piemēram bronhīts, pneimonija);
- augšējo elpceļu infekcijas (tostarp saaukstēšanās, iesnas, deguna blakusdobumu iekaisums);
- urīnceļu infekcijas, aukstumpumpas, *Herpes zoster*;
- reibonis, arī vertigo, galvassāpes;
- acu iekaisums;
- klepus, kakla iekaisums;
- slikta dūša, caureja, sāpes vēderā, čūlas mutē;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis;
- izsitumi, nieze, matu izkrišana;
- nogurums;
- drudzis.

Retāk ($\geq 1/1000$ un $< 1/100$ pacientu):

- nopietnas infekcijas (piemēram, sepse [asins saindēšanās]), locītavu infekcijas, sēnīšinfekcijas;
- ādas kārpas;
- anēmija, samazināts balto asinsķermenīšu daudzums;
- alerģiskas reakcijas;
- paaugstināts lipīdu līmenis, ēstgribas traucējumi;
- trauksme, depresija, miega traucējumi un miegainība;
- nervu sistēmas traucējumi (piemēram, multiplā skleroze un acs nerva iekaisums), mainīta garšas sajūta, redzes traucējumi;
- diskomforta sajūta ausī;
- paātrinātas sirds darbības sajūta, paaugstināts asinsspiediens;
- astma, elpas trūkums;

- gremošanas traucējumi (piemēram, vemšana, pārtikas nesagremošana, aizcietējumi), rektāla asiņošana;
- ādas bojājumi (piemēram, psoriāze, ekzēma vai infekcijas), niezoši izsitumi, lēna brūču dzīšana;
- muskuļu vājums;
- urinācijas traucējumi (piemēram, asinis urīnā, biežāka urinēšana);
- pastiprināta menstruālā asiņošana;
- gripai līdzīgi simptomi, sāpes krūtīs, kāju pietūkums.

Reti (< 1/1000):

- glaukoma;
- ādas vēzis;
- vairogdziedzera traucējumi;
- olbaltumvielas urīnā.

Citas blakusparādības, kas novērotas Trudexa lietojošiem pacientiem: Tuberkuloze un citas oportūnistiskas infekcijas (infekcijas, kas parādās rezistencei pret slimību pazeminoties); plaušu slimības.

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT TRUDEXA

Uzglabāt zāles bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietot Trudexa flakonu pēc derīguma termiņa, kas norādīts uz etiķetes/plāksnītes/kastītes pēc "Der. līdz:". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā. Nesasaldēt.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Trudexa 40 mg šķīdums injekcijām ir sterils 40 mg adalimumaba šķīdums, kas izšķīdināts 0,8 ml šķīdumā.

Ko Trudexa satur

- Aktīvā viela ir adalimumabs.
- Katrā flakonā ir 40 mg adalimumaba.
- Pārējās sastāvdaļas ir mannīts, citronskābes monohidrāts, nātrijs citrāts, nātrijs dihidrogēnfosfāta dihidrāts, dinātrijs fosfāta dihidrāts, nātrijs hlorīds, polisorbāts 80, nātrijs hidroksīds un ūdens injekcijām.

Trudexa ārējais izskats un iepakojums

Trudexa flakons ir stikla flakons ar adalimumaba šķīdumu. Iepakojumā ir 1 flakons un 1 tukša sterila šļirce injekcijām un 2 spirta salvetes.

Trudexa ir pieejams arī pilnšļirču un pildspalvveida pilnšļirču veidā.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Abbott Laboratories Ltd

Queenborough
Kent ME11 5EL
Lielbritānija

Ražotājs

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien

Abbott SA
Parc Scientifique
Rue du Bosquet, 2
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve
Tél/Tel: + 32 10 475311

Luxembourg/Luxemburg

Abbott SA
Parc Scientifique
Rue du Bosquet, 2
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 10 475311

България

Т.П. Абот Лабораторис С.А.
ул. Оборище № 45
София 1504
Тел.: + 359 2 846 8429

Magyarország

Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.
Teve u. 1/a-c.
H-1139 Budapest
Tel.: +36 1 465 2100

Česká republika

Abbott Laboratories s. r. o.
Hadovka Office Park
Evropská 2590/33d
CZ-160 00 Praha 6
Tel: + 420 267 292 111

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
79, Simpson Street,
Marsa HMR 14,
Malta.
Tel: + 356 22983201

Danmark

Abbott Laboratories A/S
Smakkedalen 6
DK-2820 Gentofte
Tlf: + 45 39 77-00-00

Nederland

Abbott BV
Siriusdreef 51
NL-2132 WT Hoofddorp
Tel: + 31 (0) 23 5544400

Deutschland

Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck-Ring 2
D-65205 Wiesbaden
Tel: + 49 (0) 6122 58-0

Norge

Abbott Norge AS
PO Box 1, N-1330 Fornebu
Martin Linges vei 25,
N-1367 Snarøya
Tlf: + 47 81 55 99 20

Eesti

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Riia
Lāti
Tel: + 371 7605580

Österreich

Abbott Ges.m.b.H.
Perfektastrasse 84A
A-1230 Wien
Tel: + 43 1 891-22

Ελλάδα

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ)Α.Β.Ε.Ε.

Polska

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.

Λεωφόρος Βουλιαγμένης 512
GR 174 56 Άλιμος, Αθήνα
Τηλ: +30 21 0 9985-222

España

Abbott Laboratories, S.A.
Avenida de Burgos, 91
E-28050 Madrid
Tel: + 34 9 1 337-5200

France

Abbott France
10, rue d'Arcueil
BP 90233
F-94528 Rungis Cedex
Tél: + 33 (0) 1 45 60 25 00

Ireland

Abbott Laboratories, Ireland, Ltd
4051 Kingswood Drive
Citywest Business Campus
IRL – Dublin 24,
Tel: + 353 (0) 1 469-1500

Ísland

Vistor hf.
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Tel: +354 535 7000

Italia

Abbott SpA
I-04010 Campoverde di Aprilia
(Latina)
Tel: + 39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Θεοτόκη 4B
1055 Λευκωσία
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Tel: + 371 7605580

Lietuva

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004, Rīga

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

Latvia
Tel: + 371 7605580

Šī lietošanas instrukcija akceptēta {MM/GGGG}

Zāles vairs nav reģistrētas

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Trudexa 40 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē Adalimumab

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Jūsu ārsts Jums iedos arī Pacienta brīdinājuma kartīti, kas satur svarīgu informāciju par drošu lietošanu, ar ko Jums jāiepazīstas pirms Trudexa lietošanas un ārstēšanās laikā ar Trudexa. Glabājiet šo Pacienta brīdinājuma kartīti kopā ar lietošanas instrukciju.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tieši Jums, un tās nedrīkst dot citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Trudexa un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Trudexa lietošanas
3. Kā lietot Trudexa
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Trudexa
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR TRUDEXA UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Trudexa paredzēts reimatoīdā artrīta, psoriātiskā artrīta un ankilozējošā spondilīta ārstēšanai. Tās ir zāles, kas mazina šo slimību iekaisuma procesu. Aktīvā viela, adalimumabs, ir monoklonāla cilvēka anti-viela, ko izstrādā šūnu kultūrā. Monoklonālās anti-vielas ir olbaltumvielas, kas atpazīst un saistās ar citām īpašām olbaltumvielām. Adalimumabs saistās pie specifiskas olbaltumvielas (audzēja nekrozes faktora jeb TNF α), kas tādu iekaisuma slimību kā reimatoīdā artrīta, psoriātiskā artrīta un ankilozējošā spondilīta gadījumā ir palielinātā daudzumā.

Reimatoīdais artrīts

Reimatoīdais artrīts ir iekaisīga locītavu slimība. Ja Jums ir vidējas vai smagas pakāpes aktīvs reimatoīdais artrīts, Jums vispirms būtu jālieto citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja šīs zāles nepalīdz pietiekami labi, lai ārstētu Jūsu reimatoīdo artrītu, Jums tiks dots Trudexa.

Trudexa var lietot, arī lai ārstētu smagu, aktīvu un progresējošu reimatoīdo artrītu, kad iepriekš nav veikta ārstēšana ar metotreksātu.

Ir pierādīts, ka Trudexa aizkavē slimības izraisīto locītavu skrimšļu un kaulu bojājumu attīstību un uzlabo locītavu fizikālās funkcijas.

Parasti Trudexa lieto kopā ar metotreksātu. Ja Jūsu ārsts nosaka, ka metotreksāts nav jālieto, Trudexa var lietot vienu pašu.

Psoriātiskais artrīts

Psoriātiskais artrīts ir locītavu iekaisums, kas saistīts ar psoriāzi.

Ankilozējošais spondilīts

Ankilozējošais spondilīts ir mugurkaula iekaisuma slimība. Ja Jums ir ankilozējošais spondilīts, vispirms Jūs saņemsiet citas zāles. Ja pret šīm zālēm Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija, Jums dos Trudexa, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

Krona slimība

Krona slimība ir gremošanas trakta iekaisuma slimība. Ja Jums ir Krona slimība, vispirms Jums dos citas zāles. Ja šīs zāles Jums neiedarbošies pietiekami labi, Jums parakstīs Trudexa, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

2. PIRMS TRUDEXA LIETOŠANAS

Nelietojiet Trudexa šādos gadījumos:

- Ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret adalimumabu vai kādu citu Trudexa sastāvdaļu.
- Ja Jums ir smaga infekcija, arī aktīva tuberkuloze (skatīt “Īpaša piesardzība, lietojot Trudexa, nepieciešama šādos gadījumos”). Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, nogurums, bojāti zobi.
- Ja Jums ir vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir bijušas vai ir nopietnas problēmas ar sirdi (skatīt “Īpaša piesardzība, lietojot Trudexa, nepieciešama šādos gadījumos”).

Īpaša piesardzība, lietojot Trudexa, nepieciešama šādos gadījumos:

- Ja Jums rodas alerģiskas reakcijas, piemēram, spiedoša sajūta krūškurvī, apgrūtināta elpošana, reibonis, pietūkums vai izsitumi, vairs neinjicējiet Trudexa un nekavējoties konsultējieties ar Jūsu ārstu.
- Šļirces adatas uzgalis satur dabisko gumiju (lateksu). Tas var izraisīt alerģiju pacientiem, kuriem ir palielināta jutība pret lateksu. Pacientiem, kuriem ir jau zināma jutība pret lateksu, jāiesaka nepieskarties iekšējam uzgalim.
- Ja Jums ir infekcija, arī ilgstoša vai lokāla (piemēram, apakšstilba čūla), konsultējieties ar savu ārstu pirms Trudexa lietošanas. Ja šaubāties, lūdzu, vērsieties pie sava ārsta.
- Jūs varat vieglāk iegūt infekciju, piemēram, smagu infekciju, tuberkulozi, oportūnistiskas infekcijas un sepsi, kas retos gadījumos var būt dzīvībai bīstami, kamēr ārstējaties ar Trudexa. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums rodas tādi simptomi kā drudzis, brūces, nogurums vai bojāti zobi.
- Tā kā pacientiem, kas ārstējās ar Trudexa, bijuši saslimšanas gadījumi ar tuberkulozi, Jūsu ārsts pirms ārstēšanas ar Trudexa pārbaudīs, vai Jums nav tuberkulozes pazīmes vai simptomi. Pārbaude ietvers pilnu slimību vēstures ievākšanu, krūšu daļas rentgenuzņēmumu un tuberkulīna testu. Pārbaudes rezultāti jāieraksta Jūsu Pacienta brīdinājuma kartītē. Ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums kādreiz ir bijusi tuberkuloze vai ja Jūs esat bijis ciešā kontaktā ar kādu, kam bijusi tuberkuloze. Ja tuberkulozes simptomi (pastāvīgs klepus, ķermeņa masas samazināšanās, gurdenums, viegls drudzis) vai jebkura cita infekcija rodas ārstēšanas laikā vai pēc tās, nekavējoties pastāstiet par to ārstam.
- Informējiet ārstu, ja Jums bijušas periodiskas infekcijas vai citi stāvokļi, kas palielina infekcijas risku.

- Pasakiet savam ārstam, ja esat B hepatīta vīrusa (HBV) nēsātājs, ja Jums ir aktīvs B hepatīts vai domājat, ka Jums ir risks inficēties ar HBV. Trudexa var izraisīt HBV reaktivāciju cilvēkiem, kuri ir šī vīrusa nēsātāji. Dažos gadījumos, īpaši ja lietojat citas zāles, kas nomāc imūnsistēmu, HBV reaktivācija var apdraudēt dzīvību.
- Ja Jums tiek plānotas operācijas vai stomatoloģiskas procedūras, informējiet ārstu, ka Jūs saņemat Trudexa.
- Ja Jums ir multiplā skleroze, ārsts izlems, vai Jūs varat lietot Trudexa.
- Dažas vakcīnas nedrīkst lietot, kamēr ārstējaties ar Trudexa. Lūdzu, konsultējieties ar ārstu pirms saņemat jebkuru vakcīnu.
- Ja Jums ir viegla sirds mazspēja un Jūs tiek ārstēti ar Trudexa, Jūsu ārstam rūpīgi jāuzrauga Jūsu sirds mazspējas gaita. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir bijušas vai ir nopietnas sirds problēmas. Ja Jums rodas jauni vai pastiprinās sirds mazspējas simptomi (piemēram, aizdusa, kāju pietūkums), nekavējoties sazinieties ar ārstu. Jūsu ārsts izlems, vai Jums jālieto Trudexa.
- Dažiem pacientiem organisms var neveidot pietiekami daudz asins šūnu, kas palīdz Jūsu organismam cīnīties ar infekcijām vai apturēt asiņošanu. Ja Jums sākas drudzis, kas nepāriet, viegli rodas zilumi vai sākas asiņošana, vai arī esat ļoti bāls, nekavējoties pasakiet to ārstam. Ārsts var izlemt pārtraukt ārstēšanu.
- Bijuši ļoti reti noteikta vēža veida rašanās gadījumi pacientiem, kuri lietojuši Trudexa vai citus TNF-blokatorus. Cilvēkiem, kuriem ir smagāks reimatoīdais artrīts jau ilgstoši, var būt lielāks vidējais risks saslimt ar noteikta veida vēzi – limfomu, kas ietekmē limfātisko sistēmu. Ja lietojat Trudexa, risks Jums var palielināties. Turklāt pacientiem, kuri lietojuši Trudexa, novēroti ļoti reti nemelanomas ādas vēža gadījumi.
- Ar citu TNF-blokatoru ārstētiem pacientiem ar specifiska veida plaušu slimību, ko sauc par hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), ziņots par citu vēzi, ne limfomu. Ja Jums ir HOPS vai esat liels smēķētājs, Jums jāapspriež ar ārstu, vai ārstēšana ar TNF-blokatoru Jums ir piemērota.

Citu zāļu lietošana

Trudexa var lietot vienlaikus ar metotreksātu vai zināmiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (sulfasalazīns, hidroksihlorokvīns, leflunomīds un injicējamie zelta preparāti), steroīdiem vai pretsāpju līdzekļiem, arī nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Trudexa nedrīkst lietot kopā ar zālēm, kas satur aktīvo vielu - anakinru. Ja Jums ir jautājumi, lūdzu, uzdodiet tos ārstam.

Trudexa lietošana kopā ar uzturu

Trudexa ievada zemādā, tāpēc uzturam un dzērieniem to nevajadzētu ietekmēt.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Trudexa ietekme uz grūtniecēm nav noskaidrota, tādēļ Trudexa lietošana grūtniecēm nav ieteicama. Jums ieteicams izsargāties no grūtniecības un jālieto piemēroti pretapaugļošanās līdzekļi, kamēr lietojat Trudexa un vēl vismaz 5 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar Trudexa.

Nav noskaidrots, vai adalimumabs nokļūst mātes pienā.

Ja Jūs barojat bērnu ar krūti, ieteicams pārtraukt zīdīšanu ārstēšanas laikā ar Trudexa un vēl vismaz 5 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar Trudexa.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Trudexa neietekmē Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

Svarīga informācija par kādu no Trudexa sastāvdaļām

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

3. KĀ LIETOT TRUDEXA

Vienmēr lietojiet Trudexa tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Trudexa injicē zem ādas (subkutāni). Parastā deva pieaugušajiem ar reimatoīdo artrītu, psoriātisko artrītu un ankilozējošo spondilītu ir pa vienai 40 mg adalimumaba devai katru otro nedēļu. Parastā dozēšanas shēma Krona slimības gadījumā ir 80 mg 0. nedēļā un pēc tam 40 mg katru otro nedēļu sākot no 2. nedēļas. Gadījumos, kad nepieciešama ātrāka iedarbība, Jūsu ārsts var parakstīt 160 mg devu 0. nedēļā (4 injekciju veidā vienā dienā vai 2 injekciju veidā dienā divas dienas pēc kārtas), 80 mg (2 injekcijas) 2. nedēļā un pēc tam 40 mg (1 injekciju) katru otro nedēļu. Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas, ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu. Jums jāturpina injicēt Trudexa tik ilgi, cik ārsts Jums teicis.

Reimatoīdā artrīta gadījumā metotreksāta lietošana tiek turpināta, kamēr tiek lietots Trudexa. Ja Jūsu ārsts noteicis, ka metotreksāts nav jālieto, Trudexa var lietot vienu pašu.

Ja Jums ir reimatoīdais artrīts un Jūs nesaņemat metotreksātu vienlaikus ar Trudexa, Jūsu ārsts var izlemt dot 40 mg adalimumaba katru nedēļu.

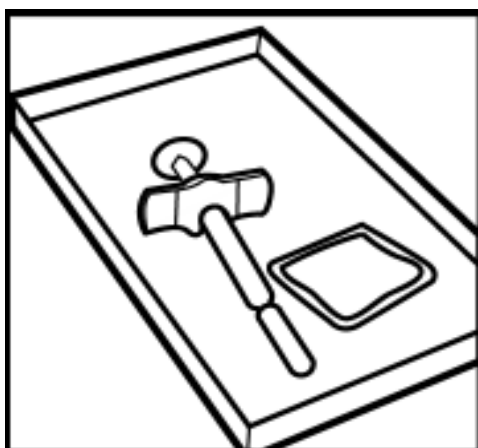
Norādījumi par Trudexa injekcijas sagatavošanu un ievadīšanu:

Turpmākie norādījumi paskaidro, kā injicēt Trudexa. Lūdzu, uzmanīgi izlasiet instrukciju un rīkojieties tai atbilstoši soli pa solim. Ārsts vai viņa palīgs apmācīs, kā pašam sev veikt injekciju. Nemēģiniet injicēt sev zāles, kamēr neesat pārliecināts, ka saprotat, kā tās sagatavot un injicēt. Pēc atbilstošas apmācības injekciju var veikt pats vai cita persona, piemēram, ģimenes loceklis vai draugs.

Injekcijas šķīdumu nedrīkst sajaukt vienā šļircē vai flakonā ar kādu citu medikamentu.

1) Kā rīkoties

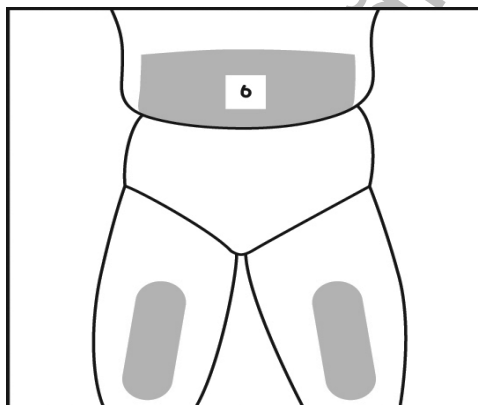
- Rūpīgi nomazgājiet rokas.
- Nolieciet šos priekšmetus uz tīras virsmas:
 - Viena Trudexa pilnšļirce injekcijai.
 - Viena spirta salvete.



- Apskatiet derīguma termiņu uz šļirces. Nelietojiet līdzekli pēc norādītā gada un mēneša.

2) Injekcijas vietas izvēle un sagatavošana

Izvēlieties vietu uz Jūsu augšstilba vai vēdera.



- Katra jauna injekcija jāveic vismaz 3 cm no iepriekšējās injekcijas vietas:
 - Neinjicējiet vietā, kur āda ir apsārtusi, ar asinsizplūdumu vai sabiezējumu. Tas var liecināt, ka tur ir infekcija.
 - Noslaukiet injekcijas vietu ar pievienoto spirta salveti ar apļveida kustībām.
 - Nepieskarieties šai vietai pirms injekcijas veikšanas.

3) Trudexa injicēšana

- Šļirci NEKRATĪT.
- Noņemiet šļirces adatu uzgali, nepieskaroties adatai un neļaujot tai pieskarties kādai virsmai.
- Ar vienu roku maigi saņemiet notīrīto ādas daļu un stingri turiet.



- Ar otru roku turiet šļirci 45 grādu leņķī pret ādu, ar rievoto pusi uz augšu.
- Ar ātru, īsu kustību ieduriet adatu līdz galam ādā.
- Atlaidiet ādu.
- Spiediet ar virzuli injekciju šķīdumu – šļirces iztukšošana aizņem 2 – 5 sekundes.
- Kad šļirce ir tukša, izvelciet adatu no ādas, raugoties, lai tā saglabātu to pašu leņķi kā ievadot.
- Ar īkšķi vai marles gabaliņu uzspiediet injekcijas vietai 10 sekundes. Var būt neliela asiņošana. Neberzējiet injekcijas vietu. Ja vēlaties, lietojiet plāksteri.

4) Izmantoto priekšmetu iznīcināšana

- Trudexa šļirci **NEDRĪKST** lietot vēlreiz. **NEKADĀ GADĪJUMĀ** nelieciet atpakaļ adatas uzgali.
- Pēc Trudexa injekcijas uzreiz iemetiet izlietoto šļirci speciālā tvertnē, kā Jums paskaidrojis ārsts, medicīnas māsa vai farmaceits.
- Uzglabājiet šo tvertni bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Ja esat lietojis vairāk Trudexa nekā noteikts:

Ja nejauši esat injicējis Trudexa biežāk nekā noteicis Jūsu ārsts, Jums jāsapazinās ar ārstu un jāizstāsta, ka esat pārdozējis zāles. Paņemiet līdzi zāļu ārējo iesaiņojumu, pat ja tas ir tukšs.

Ja esat aizmirsis lietot Trudexa:

Ja esat aizmirsis veikt sev injekciju, injicējiet nākamo Trudexa devu uzreiz, kad atceraties. Tad lietojiet nākamo devu pēc sākumā noteiktā grafika, it kā Jūs nebūtu aizmirsis injicēt devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šī produkta lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, arī Trudexa var izraisīt blakusparādības, lai arī ne visiem tās izpaužas. Lielākā daļa blakusparādību ir vieglas vai vidēji smagas. Taču dažas var būt tik nopietnas, ka nepieciešama ārstēšana. Blakusparādības var parādīties laikā līdz 5 mēnešiem pēc pēdējās līdzekļa lietošanas reizes.

Nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums ir:

- izteikti izsitumi, nātrene vai citas alerģiskas reakcijas pazīmes;
- pietūkusi seja, rokas, kājas;
- apgrūtināta elpošana, rīšana;
- aizdusa slodzes laikā vai atguļoties, vai kāju pietūkums;

- pazīmes un simptomi, kas liecina par asins sastāva pārmaiņām – piemēram, nepārejošs drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana, bālums.

Konsultējieties ar savu ārstu cik ātri vien iespējams, ja Jums ir:

- infekcijas pazīmes - drudzis, savārgums, brūces, bojāti zobi, dedzinoša sajūta urinējot;
- vājums vai nogurums;
- klepus;
- tirpas;
- stingums;
- redzes dubultošanās;
- roku vai kāju vājums.

Minētie simptomi var būt pazīmes zemāk minētām blakusparādībām, kas novērotas Trudexa lietošanas gadījumā:

Ļoti bieži ($\geq 1/10$ pacientu):

- reakcijas injekcijas vietā (tostarp sāpes, pietūkums, apsārtums vai nieze).

Bieži ($\geq 1/100$ un $< 1/10$ pacientu):

- apakšējo elpceļu infekcijas (piemēram bronhīts, pneimonija);
- augšējo elpceļu infekcijas (tai skaitā saaukstēšanās, iesnas, deguna blakusdobumu iekaisumi);
- urīnceļu infekcijas, aukstumpumpas, *Herpes zoster*;
- reibonis, arī vertigo, galvassāpes;
- acu iekaisums;
- klepus, kakla iekaisums;
- slikta dūša, caureja, sāpes vēderā, čūlas mutē;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis;
- izsitumi, nieze, matu izkrišana;
- nogurums;
- drudzis.

Retāk ($\geq 1/1000$ un $< 1/100$ pacientu):

- nopietnas infekcijas (piemēram, sepse [asins saindēšanās]), locītavu infekcijas, sēnīšinfekcijas;
- ādas kārpas;
- anēmija, samazināts balto asinsķermenīšu daudzums;
- alerģiskas reakcijas;
- paaugstināts lipīdu līmenis, ēstgribas traucējumi;
- trauksme, depresija, miega traucējumi un miegainība;
- nervu sistēmas traucējumi (piemēram, multiplā skleroze un acs nerva iekaisums), mainīta garšas sajūta, redzes traucējumi;
- diskomforta sajūta ausī;
- paātrinātas sirds darbības sajūta, paaugstināts asinsspiediens;
- astma, elpas trūkums;
- gremošanas traucējumi (piemēram, vemšana, pārtikas nesagremošana, aizcietējumi), rektāla asiņošana;
- ādas bojājumi (piemēram, psoriāze, ekzēma vai infekcijas), niezoši izsitumi, lēna brūču dzīšana;
- muskuļu vājums;
- urinācijas traucējumi (piemēram, asinis urīnā, biežāka urinēšana);
- pastiprināta menstruālā asiņošana;
- gripai līdzīgi simptomi, sāpes krūtīs, kāju pietūkums.

Reti ($< 1/1000$):

- glaukoma;
- ādas vēzis;
- vairogdziedzera traucējumi;

- olbaltumvielas urīnā.

Citas blakusparādības, kas novērotas Trudexa lietojošiem pacientiem:
Tuberkuloze un citas oportūnistiskas infekcijas (infekcijas, kas parādās rezistencei pret slimību pazeminoties);
plaušu slimības.

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT TRUDEXA

Uzglabāt zāles bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietot Trudexa pilnšļirci pēc derīguma termiņa, kas norādīts uz etiķetes/plāksnītes/kastītes pēc "Der. līdz:". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Uzglabāt pilnšļirces ārējā iepakojumā. Nesasaldēt.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Trudexa 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē ir sterila 40 mg adalimumaba šķīduma veidā, kas izšķīdināts 0,8 ml šķīduma.

Ko Trudexa satur

- Aktīvā viela ir adalimumabs.
- Katrā flakonā ir 40 mg adalimumaba.
- Pārējās sastāvdaļas ir mannīts, citronskābes monohidrāts, nātrijs citrāts, nātrijs dihidrogēnfosfāta dihidrāts, dinātrijs fosfāta dihidrāts, nātrijs hlorīds, polisorbāts 80, nātrijs hidroksīds un ūdens injekcijām.

Trudexa pilnšļircu ārējais izskats un iepakojums

Trudexa pilnšļirce ir stikla šļirce ar adalimumaba šķīdumu. Iepakojumā ir 1, 2, 4, vai 6 pilnšļirces lietošanai pacientam un attiecīgi 1, 2, 4 vai 6 spirta salvetes. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Trudexa ir pieejams arī flakona un pildspalvveida pilnšļirces veidā.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Lielbritānija

Ražotājs

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien

Abbott SA
Parc Scientifique
Rue du Bosquet, 2
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve
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 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

Luxembourg/Luxemburg

Abbott SA
Parc Scientifique
Rue du Bosquet, 2
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 10 475311

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.

10, rue d'Arcueil
BP 90233
F-94528 Rungis Cedex
Tél: + 33 (0) 1 45 60 25 00

Ireland

Abbott Laboratories, Ireland, Ltd
4051 Kingswood Drive
Citywest Business Campus
IRL – Dublin 24,
Tel: + 353 (0) 1 469-1500

Ísland

Vistor hf.
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Tel: +354 535 7000

Italia

Abbott SpA
I-04010 Campoverde di Aprilia
(Latina)
Tel: + 39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Θεοτόκη 4B
1055 Λευκωσία
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Tel: + 371 7605580

Lietuva

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004, Rīga
Latvia
Tel: + 371 7605580

Bucharest Business Park
Șos. București-Ploiești 1A
Corp B, etaj 3, sector 1
013681 București
Tel: +40 21 529 30 00

Slovenija

Abbott Laboratories d.o.o.
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 (1) 43 22 322

Slovenská republika

Abbott Laboratories Slovakia s.r.o.
Trnavská cesta 70
SK-821 02 Bratislava 2
Tel: + 421 (0) 2 4445 4176

Suomi/Finland

Abbott OY
Pihatörmä 1A/Gårdsbrinken 1B
FIN-02240 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4120

Sverige

Abbott Scandinavia AB
Box 509/Gårdsvägen 8
S-169 29 Solna/S-169 70 Solna
Tel: + 46 (0) 8 5465 67 00

United Kingdom

Abbott Laboratories Ltd
Abbott House
Unit 2, Vanwall Road
Vanwall Business Park
Maidenhead
Berkshire SL6 4XE - UK
Tel: + 44 (0) 1628 773355

Šī lietošanas instrukcija akceptēta {MM/GGGG}

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Trudexa 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē ar adatas uzgali Adalimumab

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Jūsu ārsts Jums iedos arī Pacienta brīdinājuma kartīti, kas satur svarīgu informāciju par drošu lietošanu, ar ko Jums jāiepazīstas pirms Trudexa lietošanas un ārstēšanās laikā ar Trudexa. Glabājiet šo Pacienta brīdinājuma kartīti kopā ar lietošanas instrukciju.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tieši Jums, un tās nedrīkst dot citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Trudexa un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Trudexa lietošanas
3. Kā lietot Trudexa
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Trudexa
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR TRUDEXA UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Iepakojumā ir 1 pilnšļirce ar uzgali un 1 spirta salvete. Šīs zāles ievada vai nu slimnīcā, vai kopējs. Trudexa paredzēts reimatoīdā artrīta, psoriātiskā artrīta un ankilozējošā spondilīta ārstēšanai. Tās ir zāles, kas mazina šo slimību iekaisuma procesu. Aktīvā viela, adalimumabs, ir monoklonāla cilvēka anti-viela, ko izstrādā šūnu kultūrā. Monoklonālās antivielas ir olbaltumvielas, kas atpazīst un saistās ar citām īpašām olbaltumvielām. Adalimumabs saistās pie specifiskas olbaltumvielas (audzēja nekrozes faktora jeb TNF α), kas tādu iekaisuma slimību kā reimatoīdā artrīta, psoriātiskā artrīta un ankilozējošā spondilīta gadījumā ir palielinātā daudzumā.

Reimatoīdais artrīts

Reimatoīdais artrīts ir iekaisīga locītavu slimība. Ja Jums ir vidējas vai smagas pakāpes aktīvs reimatoīdais artrīts, Jums vispirms būtu jālieto citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja šīs zāles nepalīdz pietiekami labi, lai ārstētu Jūsu reimatoīdo artrītu, Jums tiks dots Trudexa.

Trudexa var lietot, arī lai ārstētu smagu, aktīvu un progresējošu reimatoīdo artrītu, kad iepriekš nav veikta ārstēšana ar metotreksātu.

Ir pierādīts, ka Trudexa aizkavē slimības izraisīto locītavu skrimšļu un kaulu bojājumu attīstību un uzlabo locītavu fizikālās funkcijas. Parasti Trudexa lieto kopā ar metotreksātu. Ja Jūsu ārsts nosaka, ka metotreksāts nav jālieto, Trudexa var lietot vienu pašu.

Psoriātiskais artrīts

Psoriātiskais artrīts ir locītavu iekaisums, kas saistīts ar psoriāzi.

Ankilozējošais spondilīts

Ankilozējošais spondilīts ir mugurkaula iekaisuma slimība. Ja Jums ir ankilozējošais spondilīts, vispirms Jūs saņemsiet citas zāles. Ja pret šīm zālēm Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija, Jums dos Trudexa, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

Krona slimība

Krona slimība ir gremošanas trakta iekaisuma slimība. Ja Jums ir Krona slimība, vispirms Jums dos citas zāles. Ja šīs zāles Jums neiedarbošies pietiekami labi, Jums parakstīs Trudexa, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

2. PIRMS TRUDEXA LIETOŠANAS

Nelietojiet Trudexa šādos gadījumos:

- Ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret adalimumabu vai kādu citu Trudexa sastāvdaļu.
- Ja Jums ir smaga infekcija, arī aktīva tuberkuloze (skatīt “Īpaša piesardzība, lietojot Trudexa, nepieciešama šādos gadījumos”). Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, nogurums, bojāti zobi.
- Ja Jums ir vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir bijušas vai ir nopietnas problēmas ar sirdi (skatīt “Īpaša piesardzība, lietojot Trudexa, nepieciešama šādos gadījumos”).

Īpaša piesardzība, lietojot Trudexa, nepieciešama šādos gadījumos:

- Ja Jums rodas alerģiskas reakcijas, piemēram, spiedoša sajūta krūškurvī, apgrūtināta elpošana, reibonis, pietūkums vai izsitumi, vairs neinjicējiet Trudexa un nekavējoties konsultējieties ar Jūsu ārstu.
- Šļircēs adatas uzgalis satur dabisko gumiju (lateksu). Tas var izraisīt alerģiju pacientiem, kuriem ir palielināta jutība pret lateksu. Pacientiem, kuriem ir jau zināma jutība pret lateksu, jāiesaka nepieskarties iekšējam uzgalim.
- Ja Jums ir infekcija, arī ilgstoša vai lokāla (piemēram, apakšstilba čūla), konsultējieties ar savu ārstu pirms Trudexa lietošanas. Ja šaubāties, lūdzu, vērsieties pie sava ārsta.
- Jūs varat vieglāk iegūt infekciju, piemēram, smagu infekciju, tuberkulozi, oportūnistiskas infekcijas un sepsi, kas retos gadījumos var būt dzīvībai bīstami, kamēr ārstējaties ar Trudexa. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums rodas tādi simptomi kā drudzis, brūces, nogurums vai bojāti zobi.
- Tā kā pacientiem, kas ārstējās ar Trudexa, bijuši saslimšanas gadījumi ar tuberkulozi, Jūsu ārsts pirms ārstēšanas ar Trudexa pārbaudīs, vai Jums nav tuberkulozes pazīmes vai simptomi. Pārbaude ietvers pilnu slimību vēstures ievākšanu, krūšu daļas rentgenuzņēmumu un tuberkulīna testu. Pārbaudes rezultāti jāieraksta Jūsu Pacienta brīdinājuma kartītē. Ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums kādreiz ir bijusi tuberkuloze vai ja Jūs esat bijis ciešā kontaktā ar kādu, kam bijusi tuberkuloze. Ja tuberkulozes simptomi (pastāvīgs klepus, ķermeņa masas samazināšanās, gurdenums, viegls drudzis) vai jebkura cita infekcija rodas ārstēšanas laikā vai pēc tās, nekavējoties pastāstiet par to ārstam.
- Informējiet ārstu, ja Jums bijušas periodiskas infekcijas vai citi stāvokļi, kas palielina infekcijas risku.

- Pasakiet savam ārstam, ja esat B hepatīta vīrusa (HBV) nēsātājs, ja Jums ir aktīvs B hepatīts vai domājat, ka Jums ir risks inficēties ar HBV. Trudexa var izraisīt HBV reaktivāciju cilvēkiem, kuri ir šī vīrusa nēsātāji. Dažos gadījumos, īpaši ja lietojat citas zāles, kas nomāc imūnsistēmu, HBV reaktivācija var apdraudēt dzīvību.
- Ja Jums tiek plānotas operācijas vai stomatoloģiskas procedūras, informējiet ārstu, ka Jūs saņemat Trudexa.
- Ja Jums ir multiplā skleroze, ārsts izlems, vai Jūs varat lietot Trudexa.
- Dažas vakcīnas nedrīkst lietot, kamēr ārstējaties ar Trudexa. Lūdzu, konsultējieties ar ārstu pirms saņemat jebkuru vakcīnu.
- Ja Jums ir viegla sirds mazspēja un Jūs tiek ārstēti ar Trudexa, Jūsu ārstam rūpīgi jāuzrauga Jūsu sirds mazspējas gaita. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir bijušas vai ir nopietnas sirds problēmas. Ja Jums rodas jauni vai pastiprinās sirds mazspējas simptomi (piemēram, aizdusa, kāju pietūkums), nekavējoties sazinieties ar ārstu. Jūsu ārsts izlems, vai Jums jālieto Trudexa.
- Dažiem pacientiem organisms var neveidot pietiekami daudz asins šūnu, kas palīdz Jūsu organismam cīnīties ar infekcijām vai apturēt asiņošanu. Ja Jums sākas drudzis, kas nepāriet, viegli rodas zilumi vai sākas asiņošana, vai arī esat ļoti bāls, nekavējoties pasakiet to ārstam. Ārsts var izlemt pārtraukt ārstēšanu.
- Bijuši ļoti reti noteikta vēža veida rašanās gadījumi pacientiem, kuri lietojuši Trudexa vai citus TNF-blokatorus. Cilvēkiem, kuriem ir smagāks reimatoīdais artrīts jau ilgstoši, var būt lielāks vidējais risks saslimt ar noteikta veida vēzi – limfomu, kas ietekmē limfātisko sistēmu. Ja lietojat Trudexa, risks Jums var palielināties. Turklāt pacientiem, kuri lietojuši Trudexa, novēroti ļoti reti nemelanomas ādas vēža gadījumi.
- Ar citu TNF-blokatoru ārstētiem pacientiem ar specifiska veida plaušu slimību, ko sauc par hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), ziņots par citu vēzi, ne limfomu. Ja Jums ir HOPS vai esat liels smēķētājs, Jums jāapspriež ar ārstu, vai ārstēšana ar TNF-blokatoru Jums ir piemērota.

Citu zāļu lietošana

Trudexa var lietot vienlaikus ar metotreksātu vai zināmiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (sulfasalazīns, hidroksihlorokvīns, leflunomīds un injicējamie zelta preparāti), steroīdiem vai pretsāpju līdzekļiem, arī nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Trudexa nedrīkst lietot kopā ar zālēm, kas satur aktīvo vielu - anakinru. Ja Jums ir jautājumi, lūdzu, uzdodiet tos ārstam.

Trudexa lietošana kopā ar uzturu

Trudexa ievada zemādā, tāpēc uzturam un dzērieniem to nevajadzētu ietekmēt.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Trudexa ietekme uz grūtniecēm nav noskaidrota, tādēļ Trudexa lietošana grūtniecēm nav ieteicama. Jums ieteicams izsargāties no grūtniecības un jālieto piemēroti pretapaugļošanās līdzekļi, kamēr lietojat Trudexa un vēl vismaz 5 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar Trudexa.

Nav noskaidrots, vai adalimumabs nokļūst mātes pienā.

Ja Jūs barojat bērnu ar krūti, ieteicams pārtraukt zīdīšanu ārstēšanas laikā ar Trudexa un vēl vismaz 5 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar Trudexa.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Trudexa neietekmē Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

Svarīga informācija par kādu no Trudexa sastāvdaļām

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

3. KĀ LIETOT TRUDEXA

Vienmēr lietojiet Trudexa tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Trudexa injicē zem ādas (subkutāni). Parastā deva pieaugušajiem ar reimatoīdo artrītu, psoriātisko artrītu un ankilozējošo spondilītu ir pa vienai 40 mg adalimumaba devai katru otro nedēļu. Parastā dozēšanas shēma Krona slimības gadījumā ir 80 mg 0. nedēļā un pēc tam 40 mg katru otro nedēļu sākot no 2. nedēļas. Gadījumos, kad nepieciešama ātrāka iedarbība, Jūsu ārsts var parakstīt 160 mg devu 0. nedēļā (4 injekciju veidā vienā dienā vai 2 injekciju veidā dienā divas dienas pēc kārtas), 80 mg (2 injekcijas) 2. nedēļā un pēc tam 40 mg (1 injekciju) katru otro nedēļu. Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas, ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu. Jums jāturpina injicēt Trudexa tik ilgi, cik ārsts Jums teicis.

Reimatoīdā artrīta gadījumā metotreksāta lietošana tiek turpināta, kamēr tiek lietots Trudexa. Ja Jūsu ārsts noteicis, ka metotreksāts nav jālieto, Trudexa var lietot vienu pašu.

Ja Jums ir reimatoīdais artrīts un Jūs nesaņemat metotreksātu vienlaikus ar Trudexa, Jūsu ārsts var izlemt dot 40 mg adalimumaba katru nedēļu.

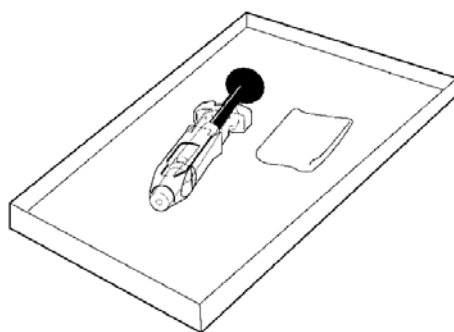
Norādījumi par Trudexa injekcijas sagatavošanu un ievadīšanu:

Turpmākie norādījumi paskaidro, kā injicēt Trudexa. Lūdzu, uzmanīgi izlasiet instrukciju un rīkojieties tai atbilstoši soli pa solim. Ārsts vai viņa palīgs apmācīs, kā pašam sev veikt injekciju. Nemēģiniet injicēt sev zāles, kamēr neesat pārliecināts, ka saprotat, kā tās sagatavot un injicēt. Pēc atbilstošas apmācības injekciju var veikt pats vai cita persona, piemēram, ģimenes loceklis vai draugs.

Injekcijas šķīdumu nedrīkst sajaukt vienā šļircē vai flakonā ar kādu citu medikamentu.

1) Kā rīkoties

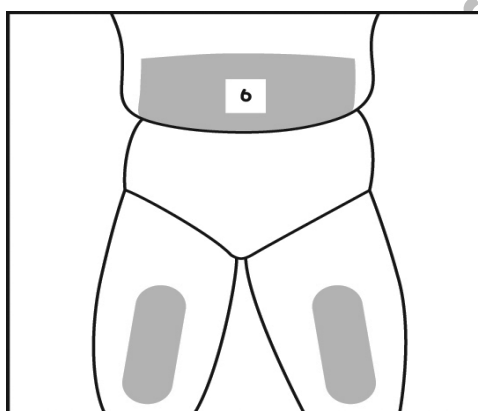
- Rūpīgi nomazgājiet rokas.
- Nolieciet šos priekšmetus uz tīras virsmas:
 - Viena Trudexa pilnšļirce injekcijai.
 - Viena spirta salvete.



- Apskatiet derīguma termiņu uz šļirces. Nelietojiet līdzekli pēc norādītā gada un mēneša.

2) Injekcijas vietas izvēle un sagatavošana

- Izvēlieties vietu uz Jūsu augšstilba vai vēdera.



- Katra jauna injekcija jāveic vismaz 3 cm no iepriekšējās injekcijas vietas:
 - Neinjicējiet vietā, kur āda ir apsārtusi, ar asinsizplūdumu vai sabiezējumu. Tas var liecināt, ka tur ir infekcija.
 - Noslaukiet injekcijas vietu ar pievienoto spirta salveti ar apļveida kustībām.
 - Nepieskarieties šai vietai pirms injekcijas veikšanas.

3) Trudexa injicēšana

- Šļirci NEKRATĪT.
- Noņemiet šļirces adatu uzgali, nepieskaroties adai un neļaujot tai pieskarties kādai virsmai.
- Ar vienu roku maigi saņemiet notīrīto ādas daļu un stingri turiet.



- Ar otru roku turiet šļirci 45 grādu leņķī pret ādu, ar rievoto pusi uz augšu.
- Ar ātru, īsu kustību ieduriet adatu līdz galam ādā.
- Atlaidiet ādu.
- Spiediet ar virzuli injekciju šķīdumu – šļirces iztukšošana aizņem 2 – 5 sekundes.
- Kad šļirce ir tukša, izvelciet adatu no ādas, raugoties, lai tā saglabātu to pašu leņķi kā ievadot.
- Turiet šļirci vienā rokā, ar otru roku uz izmantotās adatas uzlieciet ārējo aizsarguzgali, kamēr tas noklikšķ.
- Ar īkšķi vai marles gabaliņu uzspiediet injekcijas vietai 10 sekundes. Var būt neliela asiņošana. Neberzējiet injekcijas vietu. Ja vēlaties, lietojiet plāksteri.

4) Izmantoto priekšmetu iznīcināšana

- Trudexa šļirci **NEDRĪKST** lietot vēlreiz. **NEKĀDĀ GADĪJUMĀ** nelieciet atpakaļ adatas uzgali.
- Pēc Trudexa injekcijas uzreiz iemetiet izlietoto šļirci speciālā tvertnē, kā Jums paskaidrojis ārsts, medicīnas māsa vai farmaceits.
- Uzglabājiet šo tvertni bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Ja esat lietojis vairāk Trudexa nekā noteikts:

Ja nejauši esat injicējis Trudexa biežāk nekā noteicis Jūsu ārsts, Jums jāsazinās ar ārstu un jāizstāsta, ka esat pārdozējis zāles. Paņemiet līdzi zāļu ārējo iesaiņojumu, pat ja tas ir tukšs.

Ja esat aizmirsis lietot Trudexa:

Ja esat aizmirsis veikt sev injekciju, injicējiet nākamo Trudexa devu uzreiz, kad atceraties. Tad lietojiet nākamo devu pēc sākumā noteiktā grafika, it kā Jūs nebūtu aizmirsis injicēt devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šī produkta lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, arī Trudexa var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Lielākā daļa blakusparādību ir vieglas vai vidēji smagas. Taču dažas var būt tik nopietnas, ka nepieciešama ārstēšana. Blakusparādības var parādīties laikā līdz 5 mēnešiem pēc pēdējās līdzekļa lietošanas reizes.

Nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums ir:

- izteikti izsitumi, nātrene vai citas alerģiskas reakcijas pazīmes;
- pietūkusi seja, rokas, kājas;
- apgrūtināta elpošana, rīšana;

- aizdusa slodzes laikā vai atguļoties, vai kāju pietūkums;
- pazīmes un simptomi, kas liecina par asins sastāva pārmaiņām – piemēram, nepārejošs drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana, bālums.

Konsultējieties ar savu ārstu cik ātri vien iespējams, ja Jums ir:

- infekcijas pazīmes - drudzis, savārgums, brūces, bojāti zobi, dedzinoša sajūta urinējot;
- vājums vai nogurums;
- klepus;
- tirpas;
- stingums;
- redzes dubultošanās;
- roku vai kāju vājums.

Minētie simptomi var būt pazīmes zemāk minētām blakusparādībām, kas novērotas Trudexa lietošanas gadījumā:

Ļoti bieži ($\geq 1/10$ pacientu):

- reakcijas injekcijas vietā (tostarp sāpes, pietūkums, apsārtums vai nieze).

Bieži ($\geq 1/100$ un $< 1/10$ pacientu):

- apakšējo elpceļu infekcijas (piemēram bronhīts, pneimonija);
- augšējo elpceļu infekcijas (tai skaitā saaukstēšanās, iesnas, deguna blakusdobumu iekaisumi);
- urīnceļu infekcijas, aukstumpumpas, *Herpes zoster*;
- reibonis, arī vertigo, galvassāpes;
- acu iekaisums;
- klepus, kakla iekaisums;
- slikta dūša, caureja, sāpes vēderā, čūlas mutē;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis;
- izsitumi, nieze, matu izkrišana;
- nogurums;
- drudzis.

Retāk ($\geq 1/1000$ un $< 1/100$ pacientu):

- nopietnas infekcijas (piemēram, sepse [asins saindēšanās]), locītavu infekcijas, sēnīšinfekcijas;
- ādas kārpas;
- anēmija, samazināts balto asinsķermenīšu daudzums;
- alerģiskas reakcijas;
- paaugstināts lipīdu līmenis, ēstgribas traucējumi;
- trauksme, depresija, miega traucējumi un miegainība;
- nervu sistēmas traucējumi (piemēram, multiplā skleroze un acs nerva iekaisums), mainīta garšas sajūta, redzes traucējumi;
- diskomforta sajūta ausī;
- paātrināta sirds darbības sajūta, paaugstināts asinsspiediens;
- astma, elpas trūkums;
- gremošanas traucējumi (piemēram, vemšana, pārtikas nesagremošana, aizcietējumi), rektāla asiņošana;
- ādas bojājumi (piemēram, psoriāze, ekzēma vai infekcijas), niezoši izsitumi, lēna brūču dzīšana;
- muskuļu vājums;
- urinācijas traucējumi (piemēram, asinis urīnā, biežāka urinēšana);
- pastiprināta menstruālā asiņošana;
- gripai līdzīgi simptomi, sāpes krūtīs, kāju pietūkums.

Reti ($< 1/1000$):

- glaukoma;
- ādas vēzis;

- vairogdziedzera traucējumi;
- olbaltumvielas urīnā.

Citas blakusparādības, kas novērotas Trudexa lietojošiem pacientiem:
Tuberkuloze un citas oportūnistiskas infekcijas (infekcijas, kas parādās rezistencei pret slimību pazeminoties);
plaušu slimības.

Ja novērojāt jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT TRUDEXA

Uzglabāt zāles bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietot Trudexa pilnšļirci pēc derīguma termiņa, kas norādīts uz etiķetes/plāksnītes/kasfītes pēc "Der. līdz:". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā. Nesasaldēt.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Trudexa 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē ar adatas aizsarguzgali ir sterila 40 mg adalimumaba šķīduma veidā, kas izšķīdināts 0,8 ml šķīduma.

Ko Trudexa satur

- Aktīvā viela ir adalimumabs.
- Katrā flakonā ir 40 mg adalimumaba.
- Pārējās sastāvdaļas ir mannīts, citronskābes monohidrāts, nātrijs citrāts, nātrijs dihidrogēnfosfāta dihidrāts, dinātrijs fosfāta dihidrāts, nātrijs hlorīds, polisorbāts 80, nātrijs hidroksīds un ūdens injekcijām.

Trudexa pilnšļircu ārējais izskats un iepakojums

Trudexa pilnšļirce ir stikla šļirce ar adatas aizsarguzgali, kas satur adalimumaba šķīdumu. Iepakojumā ir 1 pilnšļirce ar adatas aizsarguzgali lietošanai slimnīcā vai kopējam un 1 spirta salvete.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami. Trudexa ir pieejams arī flakona un pildspalvveida pilnšļirces veidā.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Lielbritānija

Ražotājs

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien

Abbott SA
Parc Scientifique
Rue du Bosquet, 2
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve
Tél/Tel: + 32 10 475311

Luxembourg/Luxemburg

Abbott SA
Parc Scientifique
Rue du Bosquet, 2
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 10 475311

България

Т.П. Абот Лабораторис С.А.
ул. Оборище № 45
София 1504
Тел.: + 359 2 846 8429

Magyarország

Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.
Teve u. 1/a-c.
H-1139 Budapest
Tel.: +36 1 465 2100

Česká republika

Abbott Laboratories s. r. o.
Hadovka Office Park
Evropská 2590/33d
CZ-160 00 Praha 6
Tel: + 420 267 292 111

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
79, Simpson Street,
Marsa HMR 14,
Malta.
Tel: + 356 22983201

Danmark

Abbott Laboratories A/S
Smakkedalen 6
DK-2820 Gentofte
Tlf: + 45 39 77-00-00

Nederland

Abbott BV
Siriusdreef 51
NL-2132 WT Hoofddorp
Tel: + 31 (0) 23 5544400

Deutschland

Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck-Ring 2
D-65205 Wiesbaden
Tel: + 49 (0) 6122 58-0

Norge

Abbott Norge AS
PO Box 1, N-1330 Fornebu
Martin Linges vei 25,
N-1367 Snarøya
Tlf: + 47 81 55 99 20

Eesti

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Riia
Lāti
Tel: + 371 7605580

Österreich

Abbott Ges.m.b.H.
Perfektastrasse 84A
A-1230 Wien
Tel: + 43 1 891-22

Ελλάδα

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ)Α.Β.Ε.Ε.
Λεωφόρος Βουλιαγμένης 512
GR 174 56 Άλιμος, Αθήνα
Τηλ: +30 21 0 9985-222

Polska

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 41
PL-02-672 Warszawa
Tel.: + 48 22 606-10-50

España

Abbott Laboratories, S.A.
Avenida de Burgos, 91
E-28050 Madrid
Tel: + 34 9 1 337-5200

Portugal

Abbott Laboratórios, Lda.
Estrada de Alfragide, nº 67
Alfrapark, Edifício D,
P-2610-008 Amadora
Tel: + 351 (0) 21 472 7100

France

Abbott France
10, rue d'Arcueil
BP 90233
F-94528 Rungis Cedex
Tél: + 33 (0) 1 45 60 25 00

Ireland

Abbott Laboratories, Ireland, Ltd
4051 Kingswood Drive
Citywest Business Campus
IRL – Dublin 24,
Tel: + 353 (0) 1 469-1500

Ísland

Vistor hf.
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Tel: +354 535 7000

Italia

Abbott SpA
I-04010 Campoverde di Aprilia
(Latina)
Tel: + 39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Θεοτόκη 4B
1055 Λευκωσία
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Tel: + 371 7605580

Lietuva

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004, Rīga
Latvia
Tel: + 371 7605580

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

Šī lietošanas instrukcija akceptēta {MM/GGGG}

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Trudexa 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē Adalimumab

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Jūsu ārsts Jums iedos arī Pacienta brīdinājuma kartīti, kas satur svarīgu informāciju par drošu lietošanu, ar ko Jums jāiepazīstas pirms Trudexa lietošanas un ārstēšanās laikā ar Trudexa. Glabājiet šo Pacienta brīdinājuma kartīti kopā ar lietošanas instrukciju.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tieši Jums, un tās nedrīkst dot citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Trudexa un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Trudexa lietošanas
3. Kā lietot Trudexa
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Trudexa
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR TRUDEXA UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Trudexa paredzēts reimatoīdā artrīta, psoriātiskā artrīta un ankilozējošā spondilīta ārstēšanai. Tās ir zāles, kas mazina šo slimību iekaisuma procesu. Aktīvā viela, adalimumabs, ir monoklonāla cilvēka anti-viela, ko izstrādā šūnu kultūrā. Monoklonālās anti-vielas ir olbaltumvielas, kas atpazīst un saistās ar citām īpašām olbaltumvielām. Adalimumabs saistās pie specifiskas olbaltumvielas (audzēja nekrozes faktora jeb TNF α), kas tādu iekaisuma slimību kā reimatoīdā artrīta, psoriātiskā artrīta un ankilozējošā spondilīta gadījumā ir palielinātā daudzumā.

Reimatoīdais artrīts

Reimatoīdais artrīts ir iekaisīga locītavu slimība. Ja Jums ir vidējas vai smagas pakāpes aktīvs reimatoīdais artrīts, Jums vispirms būtu jālieto citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja šīs zāles nepalīdz pietiekami labi, lai ārstētu Jūsu reimatoīdo artrītu, Jums tiks dots Trudexa.

Trudexa var lietot, arī lai ārstētu smagu, aktīvu un progresējošu reimatoīdo artrītu, kad iepriekš nav veikta ārstēšana ar metotreksātu.

Ir pierādīts, ka Trudexa aizkavē slimības izraisīto locītavu skrimšļu un kaulu bojājumu attīstību un uzlabo locītavu fizikālās funkcijas.

Parasti Trudexa lieto kopā ar metotreksātu. Ja Jūsu ārsts nosaka, ka metotreksāts nav jālieto, Trudexa var lietot vienu pašu.

Psoriātiskais artrīts

Psoriātiskais artrīts ir locītavu iekaisums, kas saistīts ar psoriāzi.

Ankilozējošais spondilīts

Ankilozējošais spondilīts ir mugurkaula iekaisuma slimība. Ja Jums ir ankilozējošais spondilīts, vispirms Jūs saņemsiet citas zāles. Ja pret šīm zālēm Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija, Jums dos Trudexa, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

Krona slimība

Krona slimība ir gremošanas trakta iekaisuma slimība. Ja Jums ir Krona slimība, vispirms Jums dos citas zāles. Ja šīs zāles Jums neiedarbošies pietiekami labi, Jums parakstīs Trudexa, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

2. PIRMS TRUDEXA LIETOŠANAS

Nelietojiet Trudexa šādos gadījumos:

- Ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret adalimumabu vai kādu citu Trudexa sastāvdaļu.
- Ja Jums ir smaga infekcija, arī aktīva tuberkuloze (skatīt “Īpaša piesardzība, lietojot Trudexa, nepieciešama šādos gadījumos”). Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, nogurums, bojāti zobi.
- Ja Jums ir vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir bijušas vai ir nopietnas problēmas ar sirdi (skatīt “Īpaša piesardzība, lietojot Trudexa, nepieciešama šādos gadījumos”).

Īpaša piesardzība, lietojot Trudexa, nepieciešama šādos gadījumos:

- Ja Jums rodas alerģiskas reakcijas, piemēram, spiedoša sajūta krūškurvī, apgrūtināta elpošana, reibonis, pietūkums vai izsitumi, vairs neinjicējiet Trudexa un nekavējoties konsultējieties ar Jūsu ārstu.
- Šļirces adatas uzgalis satur dabisko gumiju (lateksu). Tas var izraisīt alerģiju pacientiem, kuriem ir palielināta jutība pret lateksu. Pacientiem, kuriem ir jau zināma jutība pret lateksu, jāiesaka nepieskarties iekšējam uzgalim.
- Ja Jums ir infekcija, arī ilgstoša vai lokāla (piemēram, apakšstilba čūla), konsultējieties ar savu ārstu pirms Trudexa lietošanas. Ja šaubāties, lūdzu, vērsieties pie sava ārsta.
- Jūs varat vieglāk iegūt infekciju, piemēram, smagu infekciju, tuberkulozi, oportūnistiskas infekcijas un sepsi, kas retos gadījumos var būt dzīvībai bīstami, kamēr ārstējaties ar Trudexa. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums rodas tādi simptomi kā drudzis, brūces, nogurums vai bojāti zobi.
- Tā kā pacientiem, kas ārstējās ar Trudexa, bijuši saslimšanas gadījumi ar tuberkulozi, Jūsu ārsts pirms ārstēšanas ar Trudexa pārbaudīs, vai Jums nav tuberkulozes pazīmes vai simptomi. Pārbaude ietvers pilnu slimību vēstures ievākšanu, krūšu daļas rentgenuzņēmumu un tuberkulīna testu. Pārbaudes rezultāti jāieraksta Jūsu Pacienta brīdinājuma kartītē. Ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums kādreiz ir bijusi tuberkuloze vai ja Jūs esat bijis ciešā kontaktā ar kādu, kam bijusi tuberkuloze. Ja tuberkulozes simptomi (pastāvīgs klepus, ķermeņa masas samazināšanās, gurdenums, viegls drudzis) vai jebkura cita infekcija rodas ārstēšanas laikā vai pēc tās, nekavējoties pastāstiet par to ārstam.
- Informējiet ārstu, ja Jums bijušas periodiskas infekcijas vai citi stāvokļi, kas palielina infekcijas risku.

- Pasakiet savam ārstam, ja esat B hepatīta vīrusa (HBV) nēsātājs, ja Jums ir aktīvs B hepatīts vai domājat, ka Jums ir risks inficēties ar HBV. Trudexa var izraisīt HBV reaktivāciju cilvēkiem, kuri ir šī vīrusa nēsātāji. Dažos gadījumos, īpaši ja lietojat citas zāles, kas nomāc imūnsistēmu, HBV reaktivācija var apdraudēt dzīvību.
- Ja Jums tiek plānotas operācijas vai stomatoloģiskas procedūras, informējiet ārstu, ka Jūs saņemat Trudexa.
- Ja Jums ir multiplā skleroze, ārsts izlems, vai Jūs varat lietot Trudexa.
- Dažas vakcīnas nedrīkst lietot, kamēr ārstējaties ar Trudexa. Lūdzu, konsultējieties ar ārstu pirms saņemat jebkuru vakcīnu.
- Ja Jums ir viegla sirds mazspēja un Jūs tiek ārstēti ar Trudexa, Jūsu ārstam rūpīgi jāuzrauga Jūsu sirds mazspējas gaita. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir bijušas vai ir nopietnas sirds problēmas. Ja Jums rodas jauni vai pastiprinās sirds mazspējas simptomi (piemēram, aizdusa, kāju pietūkums), nekavējoties sazinieties ar ārstu. Jūsu ārsts izlems, vai Jums jālieto Trudexa.
- Dažiem pacientiem organisms var neveidot pietiekami daudz asins šūnu, kas palīdz Jūsu organismam cīnīties ar infekcijām vai apturēt asiņošanu. Ja Jums sākas drudzis, kas nepāriet, viegli rodas zilumi vai sākas asiņošana, vai arī esat ļoti bāls, nekavējoties pasakiet to ārstam. Ārsts var izlemt pārtraukt ārstēšanu.
- Bijuši ļoti reti noteikta vēža veida rašanās gadījumi pacientiem, kuri lietojuši Trudexa vai citus TNF-blokatorus. Cilvēkiem, kuriem ir smagāks reimatoīdais artrīts jau ilgstoši, var būt lielāks vidējais risks saslimt ar noteikta veida vēzi – limfomu, kas ietekmē limfātisko sistēmu. Ja lietojat Trudexa, risks Jums var palielināties. Turklāt pacientiem, kuri lietojuši Trudexa, novēroti ļoti reti nemelanomas ādas vēža gadījumi.
- Ar citu TNF-blokatoru ārstētiem pacientiem ar specifiska veida plaušu slimību, ko sauc par hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), ziņots par citu vēzi, ne limfomu. Ja Jums ir HOPS vai esat liels smēķētājs, Jums jāapspriež ar ārstu, vai ārstēšana ar TNF-blokatoru Jums ir piemērota.

Citu zāļu lietošana

Trudexa var lietot vienlaikus ar metotreksātu vai zināmiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (sulfasalazīns, hidroksihlorokvīns, leflunomīds un injicējamie zelta preparāti), steroīdiem vai pretsāpju līdzekļiem, arī nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Trudexa nedrīkst lietot kopā ar zālēm, kas satur aktīvo vielu - anakinru. Ja Jums ir jautājumi, lūdzu, uzdodiet tos ārstam.

Trudexa lietošana kopā ar uzturu

Trudexa ievada zemādā, tāpēc uzturam un dzērieniem to nevajadzētu ietekmēt.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Trudexa ietekme uz grūtniecēm nav noskaidrota, tādēļ Trudexa lietošana grūtniecēm nav ieteicama. Jums ieteicams izsargāties no grūtniecības un jālieto piemēroti pretapaugļošanās līdzekļi, kamēr lietojat Trudexa un vēl vismaz 5 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar Trudexa.

Nav noskaidrots, vai adalimumabs nokļūst mātes pienā.

Ja Jūs barojat bērnu ar krūti, ieteicams pārtraukt zīdīšanu ārstēšanas laikā ar Trudexa un vēl vismaz 5 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar Trudexa.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Trudexa neietekmē Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

Svarīga informācija par kādu no Trudexa sastāvdaļām

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

3. KĀ LIETOT TRUDEXA PILDSPAVVEIDA PILNŠĪRCI

Vienmēr lietojiet Trudexa tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam.

Trudexa injicē zem ādas (subkutāni). Parastā deva pieaugušajiem ar reimatoīdo artrītu, psoriātisko artrītu un ankilozējošo spondilītu ir pa vienai 40 mg adalimumaba devai katru otro nedēļu. Parastā dozēšanas shēma Krona slimības gadījumā ir 80 mg 0. nedēļā un pēc tam 40 mg katru otro nedēļu sākot no 2. nedēļas. Gadījumos, kad nepieciešama ātrāka iedarbība, Jūsu ārsts var parakstīt 160 mg devu 0. nedēļā (4 injekciju veidā vienā dienā vai 2 injekciju veidā dienā divas dienas pēc kārtas), 80 mg (2 injekcijas) 2. nedēļā un pēc tam 40 mg (1 injekciju) katru otro nedēļu. Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas, ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu. Jums jāturpina injicēt Trudexa tik ilgi, cik ārsts Jums teicis.

Reimatoīdā artrīta gadījumā metotreksāta lietošana tiek turpināta, kamēr tiek lietots Trudexa. Ja Jūsu ārsts noteicis, ka metotreksāts nav jālieto, Trudexa var lietot vienu pašu.

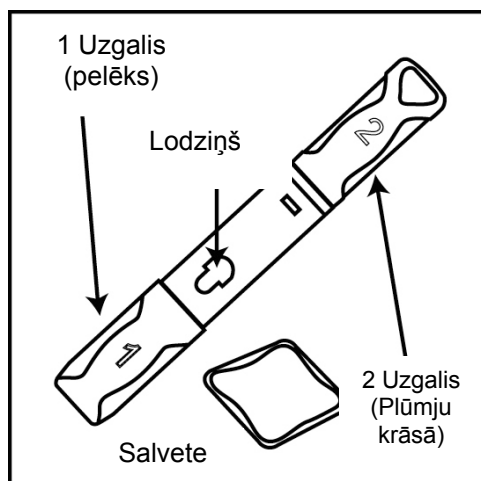
Ja Jums ir reimatoīdais artrīts un Jūs nesaņemat metotreksātu vienlaikus ar Trudexa, Jūsu ārsts var izlemt dot 40 mg adalimumaba katru nedēļu.

Trudexa injekcijas veikšana sev

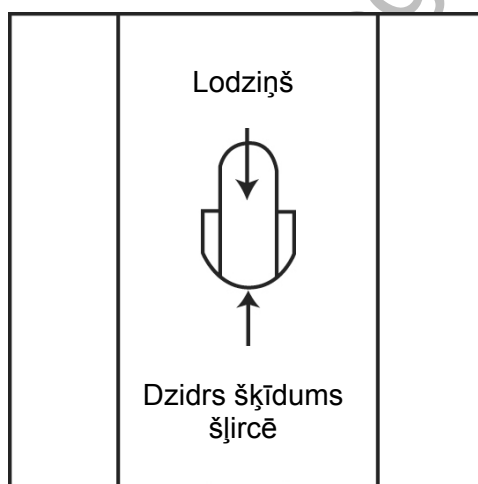
Turpmākie norādījumi paskaidro, kā sev injicēt Trudexa ar pildspalvveida pilnšļirci. Lūdzu, uzmanīgi izlasiet instrukciju un rīkojieties tai atbilstoši soli pa solim. Ārsts vai viņa palīgs apmācīs, kā pašam sev veikt injekciju. Nemēģiniet injicēt sev zāles, kamēr neesat pārliecināts, ka saprotat, kā tās sagatavot un injicēt. Pēc atbilstošas apmācības injekciju var veikt pats vai cita persona, piemēram, ģimenes loceklis vai draugs.

Kas jādara pirms Trudexa injicēšanas sev zemādā?

1. Rūpīgi nomazgājiet rokas.
2. Paņemiet vienas devas paplāti ar Trudexa pildspalvveida pilnšļirci no ledusskapja.
3. Nekratiet pildspalvveida pilnšļirci un nemetiet to zemē.
4. Nolieciet šos priekšmetus uz tīras virsmas:
 - Viena Trudexa pildspalvveida pilnšļirce.
 - Viena spirta salvete.

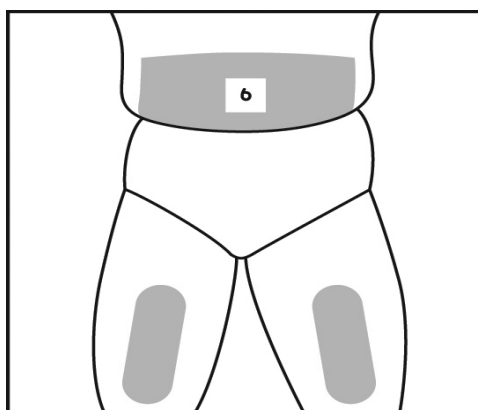


5. Apskatiet derīguma termiņu uz pildspalvveida pilnšīrces etiķetes ("Der. līdz:"). Nelietojiet līdzekli pēc norādītā gada un mēneša.
6. Turiet pildspalvveida pilnšīrci ar pelēko uzgali (apzīmēts ar '1') uz augšu. Caur lodziņiem pildspalvveida pilnšīrces malās pārbaudiet Trudexa šķīduma izskatu. Tam jābūt dzidram un bezkrāsainam. Ja tas ir duļķains, mainījies krāsu vai redzamas pārslas vai daļiņas, to nedrīkst ievadīt. Nelietojiet pildspalvveida pilnšīrci, kas bijusi sasalusi vai atstāta tiešos saules staros.



Kur man ievadīt injekciju?

1. Izvēlieties vietu uz Jūsu augšstilba vai vēdera (izņemot apvidu ap nabu).



2. Mainiet injekcijas vietu katru reizi, lai pārāk nesavainotu ādu. Katra jauna injekcija jāveic vismaz 3 cm no iepriekšējās injekcijas vietas.

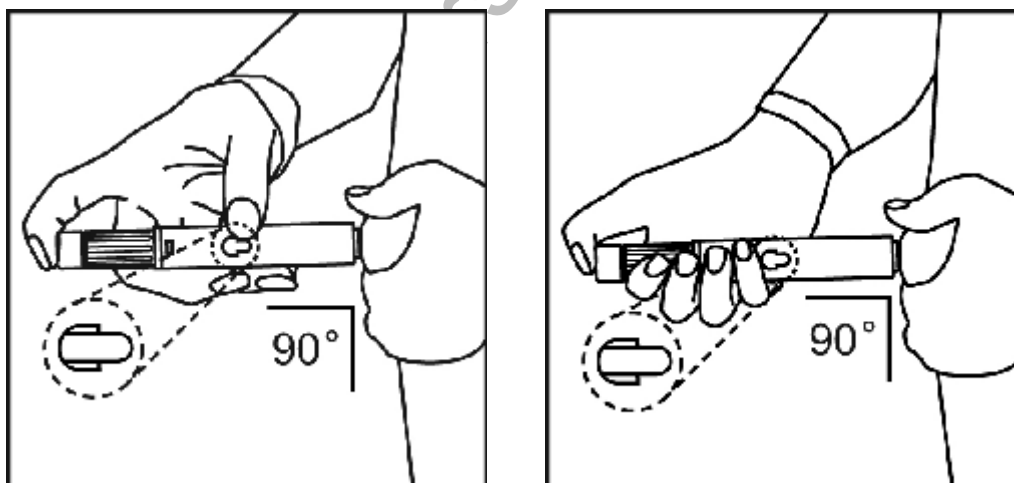
3. Neinjicējiet vietā, kur āda ir apsārtusi, ar asinsizplūdumu vai sabiezējumu. Tas var liecināt, ka tur ir infekcija.

Kā man veikt injekciju?

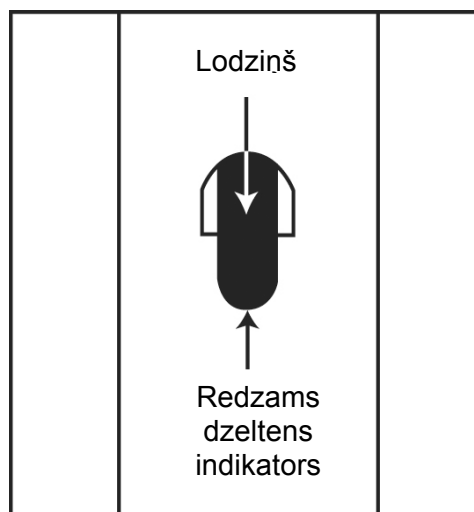
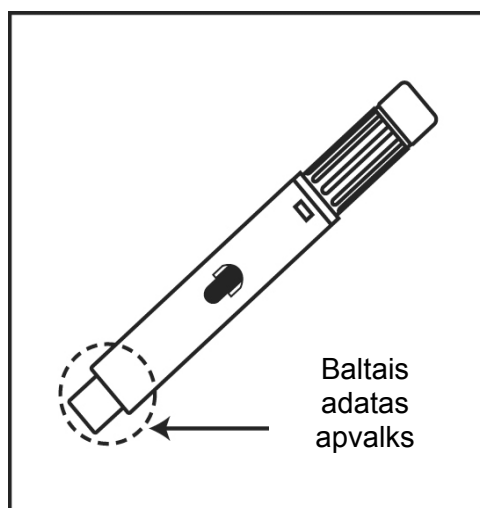
1. Noslaukiet ādu ar apļveida kustību ar iepakojumā esošo spirta salveti. Pirms injicēšanas vairs nepieskarieties šim apvidum.
2. Turiet pildspalvveida pilnšļirci vienā rokā ar pelēko uzgali (1) uz augšu. Ar otru roku noņemiet pelēko uzgali (1) un izmetiet. Pārbaudiet, vai ar uzgali ir noņemts mazais pelēkais šļirces adatas uzgalis. Baltajam adatas apvalkam jābūt redzamam. Nemēģiniet pieskarties adatai cilindrā. **NELIECIET UZGALI ATPAKAĻ,** jo tā varat sabojāt adatu, kas atrodas iekšā.
3. Novelciet drošības uzgali (apzīmēts ar '2'), lai būtu redzama plūmju krāsas aktivācijas poga galā. Tagad pildspalvveida pilnšļirce ir gatava lietošanai. Nespiediet plūmju krāsas aktivācijas pogu, līdz tā nav savā vietā, jo tā var izliet zāles. **NELIECIET UZGALI ATPAKAĻ, jo tas var izraisīt zāļu izvadi no ierīces.**

Injekcijas veikšana

1. Ar brīvo roku viegli saņemiet notīrītās ādas kroku injekcijas vietā un stingri turiet (skatīt zīmējumā).
2. Pielieciet pildspalvveida pilnšļirces balto galu taisnā leņķī (90 grādu) pie ādas – tā, lai varētu redzēt lodziņu.
3. Turot pildspalvveida pilnšļirces korpusu, viegli piespiediet injekcijas vietai (turot vietā un nekustinot).
4. Ar rādītājpirkstu vai īkšķi vienu reizi nospiediet plūmju krāsas pogu galā, kad esat gatavs sākt injekciju (skatīt zīmējumu). Jūs izdzirdēsiet 'klikšķi', kad adata atbrīvosies, un sajūtīsiet nelielu dūrienu, kad izvirzīsies adata.
5. Turiet pogu nospiestu un turpiniet nekustinot turēt pildspalvveida pilnšļirci aptuveni **10 sekundes, lai injekcija tiktu veikta pilnībā.** Injekcijas veikšanas laikā neizkustiniet pildspalvveida pilnšļirci.



6. Injekcijas laikā Jūs redzēsiet, kā lodziņā pārvietojas dzeltens indikators. Injekcija ir pabeigta, kad dzeltenais indikators apstājas.
7. Noņemiet pildspalvveida pilnšļirci no injekcijas vietas. Baltais adatas apvalks pārklās adatu un aizvērsies pār adatas galu. Nemēģiniet aizskart adatu. Baltais adatas apvalks paredzēts, lai Jūs nepieskartos adatai.



8. Jūs varat ievērot asins lāsi injekcijas vietā. Jūs varat piespiest vates picīņu vai marles gabaliņu injekcijas vietai uz 10 sekundēm. Neberziet injekcijas vietu. Ja vēlaties, varat izmantot plāksteri.

Izmantoto priekšmetu iznīcināšana

- Nelieciet atpakaļ uz pildspalvveida pilnšļirces uzgaļus.
- Nekavējoties izmantoto pildspalvveida pilnšļirci ielieciet īpaša tvertnē, kā Jums norādījis ārsts, medicīnas māsa vai farmaceits.
- Uzglabājiet šo tvertni bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.
- Nekādā gadījumā neizmetiet izmantoto pildspalvveida pilnšļirci sadzīves atkritumu tvertnē.
- Katru pildspalvveida pilnšļirci izmantojiet tikai vienai injekcijai.

Ja esat lietojis vairāk Trudexa nekā noteikts:

Ja nejauši esat injicējis Trudexa biežāk nekā noteicis Jūsu ārsts, Jums jāsaazinās ar ārstu un jāizstāsta, ka esat pārdozējis zāles. Paņemiet līdzi zāļu ārējo iesaiņojumu vai pildspalvveida pilnšļirci, pat ja tā ir tukša.

Ja esat aizmirsis lietot Trudexa:

Ja esat aizmirsis veikt sev injekciju, injicējiet nākamo Trudexa devu uzreiz, kad atceraties. Tad lietojiet nākamo devu pēc sākumā noteiktā grafika, it kā Jūs nebūtu aizmirsis injicēt devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šī produkta lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, arī Trudexa var izraisīt blakusparādības, lai arī ne visiem tās izpaužas. Lielākā daļa blakusparādību ir vieglas vai vidēji smagas. Taču dažas var būt tik nopietnas, ka nepieciešama ārstēšana. Blakusparādības var parādīties laikā līdz 5 mēnešiem pēc pēdējās līdzekļa lietošanas reizes.

Nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums ir:

- izteikti izsitumi, nātrene vai citas alerģiskas reakcijas pazīmes;
- pietūkusi seja, rokas, kājas;
- apgrūtināta elpošana, rīšana;
- aizdusa slodzes laikā vai atguļoties, vai kāju pietūkums;
- pazīmes un simptomi, kas liecina par asins sastāva pārmaiņām – piemēram, nepārejošs drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana, bālums.

Konsultējieties ar savu ārstu cik ātri vien iespējams, ja Jums ir:

- infekcijas pazīmes - drudzis, savārgums, brūces, bojāti zobi, dedzinoša sajūta urinējot;
- vājums vai nogurums;
- klepus;
- tirpas;
- stingums;
- redzes dubultošanās;
- roku vai kāju vājums.

Minētie simptomi var būt pazīmes zemāk minētām blakusparādībām, kas novērotas Trudexa lietošanas gadījumā:

Ļoti bieži ($\geq 1/10$ pacientu):

- reakcijas injekcijas vietā (tostarp sāpes, pietūkums, apsārtums vai nieze).

Bieži ($\geq 1/100$ un $< 1/10$ pacientu):

- apakšējo elpceļu infekcijas (piemēram bronhīts, pneimonija);
- augšējo elpceļu infekcijas (tai skaitā saaukstēšanās, iesnas, deguna blakusdobumu iekaisumi);
- urīnceļu infekcijas, aukstumpumpas, *Herpes zoster*;
- reibonis, arī vertigo, galvassāpes;
- acu iekaisums;
- klepus, kakla iekaisums;
- slikta dūša, caureja, sāpes vēderā, čūlas mutē;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis;
- izsitumi, nieze, matu izkrišana;
- nogurums;
- drudzis.

Retāk ($\geq 1/1000$ un $< 1/100$ pacientu):

- nopietnas infekcijas (piemēram, sepse [asins saindēšanās]), locītavu infekcijas, sēnīšinfekcijas;
- ādas kārpas;
- anēmija, samazināts balto asinsķermenīšu daudzums;
- alerģiskas reakcijas;
- paaugstināts lipīdu līmenis, ēstgribas traucējumi;
- trauksme, depresija, miega traucējumi un miegainība;
- nervu sistēmas traucējumi (piemēram, multiplā skleroze un acs nerva iekaisums), mainīta garšas sajūta,
- redzes traucējumi;
- diskomforta sajūta ausī;
- paātrinātas sirds darbības sajūta paaugstināts asinsspiediens;
- astma, elpas trūkums;
- gremošanas traucējumi (piemēram, vemšana, pārtikas nesagremošana, aizcietējumi), rektāla asiņošana;
- ādas bojājumi (piemēram, psoriāze, ekzēma vai infekcijas), niezoši izsitumi, lēna brūču dzīšana;
- muskuļu vājums;
- urinācijas traucējumi (piemēram, asinis urīnā, biežāka urinēšana);
- pastiprināta menstruālā asiņošana;
- gripai līdzīgi simptomi, sāpes krūtīs, kāju pietūkums.

Reti ($< 1/1000$):

- glaukoma;
- ādas vēzis;
- vairogdziedzera traucējumi;
- olbaltumvielas urīnā.

Citas blakusparādības, kas novērotas Trudexa lietojošiem pacientiem:
Tuberkuloze un citas oportūnistiskas infekcijas (infekcijas, kas parādās rezistencei pret slimību pazeminoties);
plaušu slimības.

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT TRUDEXA

Uzglabāt zāles bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietot Trudexa pildspalvveida pilnšļirci pēc derīguma termiņa, kas norādīts uz etiķetes/plāksnītes/kastītes pēc "Der. līdz:". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci ārējā iepakojumā. Nesasaldēt.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Trudexa 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē ir sterila 40 mg adalimumaba šķīduma veidā, kas izšķīdināts 0,8 ml šķīduma.

Ko Trudexa satur

- Aktīvā viela ir adalimumabs.
- Katrā flakonā ir 40 mg adalimumaba.
- Pārējās sastāvdaļas ir mannīts, citronskābes monohidrāts, nātrijs citrāts, nātrijs dihidrogēnfosfāta dihidrāts, dinātrijs fosfāta dihidrāts, nātrijs hlorīds, polisorbāts 80, nātrijs hidroksīds un ūdens injekcijām.

Trudexa pildspalvveida pilnšļircu ārējais izskats un iepakojums

Trudexa pildspalvveida pilnšļirce ir vienreiz lietojama pelēka un plūmju krāsas pildspalvveida ierīce, kas satur stikla šļirci ar Trudexa. Ir divi uzgaļi – viens pelēks, apzīmēts ar "1", un otrs plūmju krāsas, apzīmēts ar "2". Katrā pildspalvveida ierīces pusē ir lodziņš, caur kuru Jūs varat redzēt Trudexa šķīdumu šļirci iekšpusē.

Trudexa pildspalvveida pilnšļirce ir pieejama iepakojumā pa 1, 2, 4 un 6 pildspalvveida pilnšļircēm. Katrai pildspalvveida pilnšļircei ir 1 spirta salvete. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami. Trudexa ir pieejams arī flakona un pilnšļirci veidā.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Lielbritānija

Ražotājs

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien

Abbott SA
Parc Scientifique
Rue du Bosquet, 2
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve
Tél/Tel: + 32 10 475311

Luxembourg/Luxemburg

Abbott SA
Parc Scientifique
Rue du Bosquet, 2
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 10 475311

България

Т.П. Абот Лабораторис С.А.
ул. Оборище № 45
София 1504
Тел.: + 359 2 846 8429

Magyarország

Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.
Teve u. 1/a-c.
H-1139 Budapest
Tel.: +36 1 465 2100

Česká republika

Abbott Laboratories s. r. o.
Hadovka Office Park
Evropská 2590/33d
CZ-160 00 Praha 6
Tel: + 420 267 292 111

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
79, Simpson Street,
Marsa HMR 14,
Malta.
Tel: + 356 22983201

Danmark

Abbott Laboratories A/S
Smakkedalen 6
DK-2820 Gentofte
Tlf: + 45 39 77-00-00

Nederland

Abbott BV
Siriusdreef 51
NL-2132 WT Hoofddorp
Tel: + 31 (0) 23 5544400

Deutschland

Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck-Ring 2
D-65205 Wiesbaden
Tel: + 49 (0) 6122 58-0

Norge

Abbott Norge AS
PO Box 1, N-1330 Fornebu
Martin Linges vei 25,
N-1367 Snarøya
Tlf: + 47 81 55 99 20

Eesti

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Riia
Lāti
Tel: + 371 7605580

Österreich

Abbott Ges.m.b.H.
Perfektastrasse 84A
A-1230 Wien
Tel: + 43 1 891-22

Ελλάδα

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ)Α.Β.Ε.Ε.
Λεωφόρος Βουλιαγμένης 512
GR 174 56 Άλιμος, Αθήνα
Τηλ: +30 21 0 9985-222

Polska

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 41
PL-02-672 Warszawa
Tel.: + 48 22 606-10-50

España

Abbott Laboratories, S.A.
Avenida de Burgos, 91
E-28050 Madrid
Tel: + 34 9 1 337-5200

Portugal

Abbott Laboratórios, Lda.
Estrada de Alfragide, nº 67
Alfrapark, Edifício D,
P-2610-008Amadora
Tel: + 351 (0) 21 472 7100

France

Abbott France
10, rue d'Arcueil
BP 90233
F-94528 Rungis Cedex
Tél: + 33 (0) 1 45 60 25 00

Ireland

Abbott Laboratories, Ireland, Ltd
4051 Kingswood Drive
Citywest Business Campus
IRL – Dublin 24,
Tel: + 353 (0) 1 469-1500

Ísland

Vistor hf.
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Tel: +354 535 7000

Italia

Abbott SpA
I-04010 Campoverde di Aprilia
(Latina)
Tel: + 39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Θεοτόκη 4B
1055 Λευκωσία
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Tel: + 371 7605580

Lietuva

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004, Rīga
Latvia
Tel: + 371 7605580

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

Šī lietošanas instrukcija akceptēta {MM/GGGG}