

BILAG I
PRODUKTRESUME

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Trudexa, 40 mg injektionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert 0,8 ml enkeltdosis hætteglas indeholder 40 mg adalimumab.

Adalimumab er et rekombinant humant monoklonalt antistof fremstillet ved ekspresion i ovarieceller fra kinesiske hamstre.

En liste over alle hjælpestoffer er anført under punkt 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Reumatoid artrit

Trudexa i kombination med methotrexat er indiceret til:

- behandling af moderat til alvorlig aktiv reumatoid artrit hos voksne patienter, hvor responsen på sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler, herunder methotrexat, har været utilstrækkelig.
- behandling af alvorlig, aktiv og progressiv reumatoid artrit hos voksne patienter, som ikke tidligere er blevet behandlet med methotrexat.

Trudexa kan gives som monoterapi i tilfælde af intolerans over for methotrexat eller hvis fortsat behandling med methotrexat er uhensigtsmæssig.

Trudexa har vist sig at hæmme udviklingen af leddestruktion bedømt ved måling med røntgen og at forbedre den fysiske funktion, når det gives i kombination med methotrexat.

Psoriasisartrit

Trudexa er indiceret til behandling af aktiv og progressiv psoriasisartrit hos voksne patienter, hvor responset på forudgående behandling med sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler har været utilstrækkelig.

Ankyloserende spondylitis

Trudexa er indiceret til behandling af voksne med alvorlig aktiv ankyloserende spondylitis, som ikke har responderet tilstrækkeligt på konventionel behandling.

Crohns sygdom

Trudexa er indiceret til behandling af svær, aktiv Crohns sygdom hos patienter, som på trods af en adækvat behandling med glukokortikoid og/eller et andet immunosuppressivum ikke har responderet tilfredsstillende, eller som er intolerante over for eller har medicinske kontraindikationer mod sådanne behandlinger.

Til induktionsbehandling bør Trudexa gives i kombination med kortikosteroider. Trudexa kan gives som monoterapi i tilfælde af intolerance over for kortikosteroider, eller når forsat behandling med kortikosteroider er uhensigtsmæssig (se punkt 4.2).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med Trudexa bør initieres og overvåges af speciallæger med erfaring i diagnosticering og behandling af reumatoid arthritis, psoriasisarthritis, ankyloserende spondylitis eller Crohns sygdom.

Patienter i Trudexa-behandling bør få udleveret et særligt patientkort.

Efter passende oplæring i injektionsteknik kan patienter selv injicere Trudexa, såfremt lægen finder det hensigtsmæssigt, og med nødvendig lægelig opfølgning.

Under behandling med Trudexa, bør andre samtidige behandlinger (f.eks., kortikosteroider og/eller immunmodulerende midler) optimeres.

Voksne

Reumatoid arthritis

Den anbefalede dosis af Trudexa til voksne patienter med reumatoid arthritis er 40 mg adalimumab givet som enkeltdosis ved subkutan injektion hver anden uge. Der fortsættes med methotrexat under behandling med Trudexa.

Der kan fortsættes med glukokortikoider, salicylater, non-steroide antiinflammatoriske eller analgetiske lægemidler under behandling med Trudexa. Se punkt 4.4 og 5.1 vedrørende kombination med andre sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler end methotrexat.

Ved behandling med Trudexa alene kan det være en fordel for visse patienter, der oplever faldende respons, at øge dosis til 40 mg adalimumab hver uge.

Psoriasisarthritis og ankyloserende spondylitis

Den anbefalede dosis af Trudexa til patienter med psoriasisarthritis er 40 mg adalimumab givet som enkeltdosis subkutan injektion hver anden uge.

For alle ovenstående indikationer tyder tilgængelige data på, at det kliniske respons sædvanligvis opnås inden for 12 ugers behandling. Forsat behandling bør overvejes nøje, hvis patienten ikke responderer inden for denne periode.

Crohns sygdom

Det anbefalede Trudexa induktions-dosis-regime til voksne patienter med svær Crohns sygdom er 80 mg i uge 0 efterfulgt af 40 mg i uge 2. I tilfælde, hvor der er brug for et hurtigere respons af behandlingen, kan regimet 160 mg i uge 0 (dosis kan administreres som fire injektioner på en dag eller som to injektioner pr. dag i to på hinanden følgende dage), 80 mg i uge 2, anvendes med erkendelse af, at risikoen for bivirkninger er højere under induktionen.

Efter induktionsbehandling, er den anbefalede dosis 40 mg hver anden uge via subkutan injektion. Alternativt, kan Trudexa gen-administreres, hvis patienten er stoppet behandling med Trudexa, og tegn og symptomer på sygdommen kommer igen. Der er begrænset erfaring med gentagen administration efter mere end 8 uger efter den foregående dosis.

Under vedligeholdelsesbehandling kan kortikosteroider nedtrappes i overensstemmelse med retningslinier for klinisk praksis.

Nogle patienter, som oplever en nedgang i deres respons, kan have fordel af en stigning i dosis til 40 mg Trudexa hver uge.

Nogle patienter, som ikke har responderet ved uge 4, kan have fordel af fortsat vedligeholdelsesbehandling i 12 uger. Fortsat behandling bør nøje overvejes hos patienter, der ikke responderer inden for denne tidsperiode.

Ældre patienter

Dosisjustering er ikke nødvendig.

Børn og unge

Der er ingen erfaring med børn.

Svækket nyre- og/eller leverfunktion

Trudexa er ikke undersøgt i disse patientpopulationer, hvor dosisbefaling ikke kan gives.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for den aktive substans eller over for ét eller flere af hjælpestofferne.

Aktiv tuberkulose eller andre alvorlige infektioner, såsom sepsis og opportunistiske infektioner (se punkt 4.4).

Moderat til alvorlig hjerteinsufficiens (NYHA, klasse III/IV) (se punkt 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Infektioner

Patienter skal monitoreres nøje for infektioner, herunder tuberkulose, før, under og efter behandling med Trudexa. Da udskillelsen af adalimumab kan vare op til fem måneder, bør monitoreringen fortsættes i hele denne periode.

Behandling med Trudexa bør ikke initieres hos patienter med aktive infektioner, herunder kroniske eller lokaliserede infektioner, før infektionerne er under kontrol.

Patienter, der udvikler en ny infektion under behandling med Trudexa, bør monitoreres nøje. Administration af Trudexa bør ophøre, hvis en patient udvikler en ny alvorlig infektion, indtil denne infektion er under kontrol. Læger bør være forsigtige, når de overvejer brug af Trudexa til patienter med anamnese af tilbagevendende infektioner eller med øvrige sygdomstilstande, som kan prædisponere patienterne for infektioner, inklusive samtidig anvendelse af immunsuppressive lægemidler.

Alvorlige infektioner, sepsis, tuberkulose og andre opportunistiske infektioner, herunder dødelige, er rapporteret ved brug af Trudexa.

Alvorlige infektioner:

I kliniske forsøg er der vist en forøget risiko for alvorlige infektioner hos patienter, der modtog Trudexa, og rapporter fra post-marketing støtter disse fund. Af særlig vigtighed er infektioner som pneumoni, pyelonefritis, septisk artrit og sepsis.

Tuberkulose:

Der har været rapporter om tuberkulose hos patienter, der modtog Trudexa. Det bør bemærkes, at i størstedelen af disse rapporter var tuberkulose ekstra-pulmonær, med andre ord dissemineret.

Før behandling med Trudexa påbegyndes, skal alle patienter undersøges for både aktiv og inaktiv (latent) tuberkuloseinfektion. Denne undersøgelse bør omfatte en detaljeret sygdomshistorie med personlig tuberkuloseanamnese eller eventuel tidligere eksponering for patienter med aktiv tuberkulose samt tidligere og/eller samtidig immunsuppressiv behandling. Passende screeningsundersøgelser, dvs. hudtest med tuberkulin og røntgen af thorax, bør foretages for alle patienter (i henhold til lokale anbefalinger). Det anbefales, at disse undersøgelser registreres på patientkortet. Den ordinerende læge bør være opmærksom på risikoen for falsk negative resultater af tuberkulinhudtest, særligt hos patienter, der er alvorligt syge eller immunkompromitterede.

Hvis der diagnosticeres aktiv tuberkulose, må Trudexa-terapi ikke påbegyndes (se punkt 4.3).

Hvis der diagnosticeres latent tuberkulose, skal passende antituberkuloseprofylakse initieres i overensstemmelse med lokale anbefalinger, før behandling med Trudexa påbegyndes. I denne situation bør balancen fordele/ulemper ved behandling med Trudexa overvejes meget nøje.

Patienter bør instrueres i at søge læge, hvis der opstår sygdomstegn/symptomer, der tyder på tuberkuloseinfektion (f.eks. vedvarende hoste, tæring/vægttab, lav temperatur), under eller efter behandling med Trudexa.

Andre opportunistiske infektioner:

Der er rapporteret om alvorlige og svære opportunistiske infektioner associeret med Trudexa behandling, for eksempel pneumocystisk carinii pneumoni, dissemineret histoplasmose, listeria og aspergillose.

Hvis en patient, der modtager Trudexa viser forlængede/atypiske symptomer/tegn på infektion eller almindelig svækkelse, skal en florerende opportunistisk infektion overvejes.

Hepatitis B-reakivering

Der er forekommet reaktivering af hepatitis B hos patienter, der modtog TNF-antagonister inkluderende Trudexa, som er kroniske bærere af denne virus. Nogle tilfælde har haft fatalt udfald. Patienter med risiko for HBV-infektion bør undersøges for tidligere tegn på HBV-infektion inden initiering af behandling med Trudexa. Bærere af HBV, som kræver behandling med Trudexa, bør overvåges tæt for tegn og symptomer på aktiv HBV-infektion gennem behandlingen og i adskillige måneder efter afslutningen af behandlingen. Tilstrækkelige data for behandling af patienter, som er bærere af HBV med anti-viral behandling i forbindelse med TNF-antagonister til forebyggelse af HBV-reaktivering, er ikke tilgængelige. Hos patienter, der udvikler reaktivering af HBV, bør Trudexa stoppes og effektiv anti-viral behandling med passende understøttende behandling bør initieres.

Neurologiske tilfælde

TNF-antagonister, herunder Trudexa, er i sjældne tilfælde blevet forbundet med nyt udbrud eller forværring af kliniske symptomer og/eller radiografiske tegn på demyeliniserende sygdom. Lægen bør udvise forsigtighed, når behandling med Trudexa overvejes til patienter med allerede eksisterende eller nyligt opståede demyeliniserende sygdomme i centralnervesystemet.

Allergiske reaktioner

Alvorlige allergiske reaktioner er ikke rapporteret under de kliniske forsøg ved subkutan administration af Trudexa. Ikkealvorlige allergiske reaktioner relateret til Trudexa var ualmindelige under de kliniske forsøg. Postmarketing er der meget sjældent rapporteret om alvorlige allergiske reaktioner, inklusive anafylaksi, efter administration af Trudexa. Hvis der opstår en anafylaktisk reaktion eller andre alvorlige allergiske reaktioner, bør behandling med Trudexa straks ophøre og egnet behandling påbegyndes.

Kanylens beskyttelseshætte indeholder naturgummi (latex). Dette kan forårsage alvorlige allergiske reaktioner hos patienter, som er overfølsomme over for latex.

Immunsuppression

I et forsøg, hvor 64 patienter med reumatoid artrit blev behandlet med Trudexa, var der ingen tegn på nedsat forsinket hypersensitivitet, nedsatte immunglobulinniveauer eller forandring i antallet af effektor T- og B-celler, NK-celler, monocytter/makrofager og neutrofiler.

Maligniteter og lymfeproliferative sygdomme

I de kontrollerede dele af de kliniske forsøg med TNF-antagonister, blev der observeret flere tilfælde af maligniteter inklusiv lymfomer blandt de patienter, som modtog TNF-antagonister, sammenlignet med kontrol patienterne. Imidlertid, var forekomsten sjælden. Ydermere findes der en forøget baggrundsrisiko for lymfomer hos reumatoid artrit patienter med længerevarende, højaktiv, inflammatorisk sygdom, som komplicerer estimeringen af risiko. Med den nuværende viden, kan det ikke udelukkes, at der findes en mulig risiko for udvikling af lymfomer eller andre maligniteter hos patienter, der behandles med TNF-antagonister.

Der er ikke gennemført nogen forsøg med patienter, der tidligere har haft maligniteter, eller hvor behandling fortsættes af patienter, der udvikler maligniteter under behandling med Trudexa. Der bør derfor udvises ekstra forsigtighed, hvis behandling med Trudexa overvejes til sådanne patienter (se punkt 4.8).

I et eksplorativt klinisk forsøg, hvor anvendelsen af et andet anti-TNF-stof infliximab blev undersøgt hos patienter med moderat til svær kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), blev der rapporteret om flere maligniteter, primært i lunger eller hoved og hals, hos infliximab-behandlede patienter end hos kontrol-patienter. Alle patienterne havde en fortid med massiv rygning. Der bør derfor udvises forsigtighed, når der anvendes TNF-antagonister til KOL-patienter og til patienter med en forøget risiko for malignitet på grund af massiv rygning.

Hæmatologiske reaktioner

Sjældne tilfælde af pancytopeni herunder aplastisk anæmi er rapporteret efter behandling med TNF-antagonister. Hæmatologiske bivirkninger herunder klinisk signifikant cytopeni (f.eks. thrombocytopeni, leukopeni) er rapporteret i sjældne tilfælde efter behandling med Trudexa. Alle patienter bør rådes til at søge læge omgående, hvis de, under behandling med Trudexa, udvikler tegn og symptomer på bloddyskrasi (f.eks. vedvarende feber, blå mærker, blødning, bleghed). Hos patienter med bekræftede signifikante hæmatologiske abnormiteter bør det overvejes at afbryde behandlingen med Trudexa.

Vaccinationer

Der blev observeret et lignende antistof respons på den 23-valente standard pneumokok vaccine og den trivalente influenza virus vaccine i et forsøg med 226 voksne individer med reumatoid artrit, som blev behandlet med adalimumab eller placebo. Der er ingen tilgængelige data vedrørende den sekundære overførsel af infektion med levende vacciner hos patienter, der modtager Trudexa. Patienter i Trudexa behandling kan modtage samtidige vaccinationer, undtagen med levende vacciner.

Hjerteinsufficiens

I et klinisk forsøg med en anden TNF-antagonist er der observeret forværring af hjerteinsufficiens og forøget mortalitet som følge af hjerteinsufficiens. Tilfælde af forværret hjerteinsufficiens er også rapporteret for patienter i behandling med Trudexa. Trudexa bør anvendes med forsigtighed til patienter med let hjerteinsufficiens (NYHA, klasse I/II). Trudexa kontraindikerer ved moderat til

alvorlig hjerteinsufficiens (se punkt 4.3). Behandling med Trudexa skal ophøre hos patienter, som udvikler nye eller får forværrede symptomer på hjerteinsufficiens.

Autoimmune processer

Behandling med Trudexa kan medføre dannelse af autoimmune antistoffer. Det vides ikke, hvilken virkning langtidsbehandling med Trudexa har på udviklingen af autoimmune sygdomme. Hvis en patient efter behandling med Trudexa udvikler symptomer, der tyder på et lupus-lignende syndrom, og er positiv for antistoffer mod dobbelt-strengt DNA, bør der ikke gives yderligere behandling med Trudexa (se punkt 4.8).

Samtidig administration af TNF antagonist og anakinra

I kliniske forsøg er der observeret alvorlige infektioner i forbindelse med samtidig administration af anakinra og en anden TNF-antagonist, etanercept, uden yderligere klinisk virkning end ved anvendelse af etanercept alene. På grund af typen af bivirkningerne observeret ved kombinationen af etanercept og anakinra er der risiko for lignende toksicitet ved kombination af anakinra og andre TNF-antagonister. Samtidig administration af adalimumab og anakinra anbefales derfor ikke.

Kirurgi

Der er begrænset erfaring med sikkerhed efter kirurgiske indgreb hos patienter i behandling med Trudexa. Den lange halveringstid for adalimumab bør tages med i overvejelserne, når der planlægges kirurgisk indgreb. En patient, som har behov for et kirurgisk indgreb under behandling med Trudexa, bør monitoreres tæt for infektioner, og der skal tages passende forholdsregler. Der er begrænset erfaring med sikkerhed for patienter, som får artroplastik under behandling med Trudexa.

Tyndtarms-obstruktion

Manglende respons på behandling for Crohns sygdom kan være tegn på tilstedeværelse af en fikseret fibrotisk striktur, som kan kræve kirurgisk behandling. Foreliggende data tyder ikke på, at Trudexa forværrer eller forårsager forsnævninger.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Trudexa er blevet undersøgt hos patienter med reumatoid artrit og psoriasis artrit, der udelukkende blev behandlet med Trudexa, og hos patienter, der også samtidigt tog methotrexat. Antistofdannelsen var lavere ved Trudexa i kombination med methotrexat i forhold til ved behandling med Trudexa alene. Administration af Trudexa uden methotrexat øgede antistofdannelsen, clearance og reducerede effekten af adalimumab (se punkt 5.1).

4.6 Graviditet og amning

Der foreligger ikke kliniske data om eksponering for Trudexa under graviditet.

I et toksicitetsforsøg, hvor man undersøgte udviklinger på aber, var der ingen tegn på maternel toksicitet, embryotoksicitet eller teratogenicitet. Prækliniske data for adalimumab om postnatal toksicitet og virkning på fertilitet findes ikke (se punkt 5.3).

På grund af sin TNF α -hæmmende virkning kan adalimumab administreret under graviditet påvirke normal immunrespons hos nyfødte. Administration af adalimumab kan ikke anbefales under graviditet. Kvinder i den fertile alder anbefales kraftigt at anvende passende kontraktion for at forebygge graviditet og fortsætte med at anvende den i mindst fem måneder efter den sidste Trudexa-behandling.

Anvendelse under amning

Det vides ikke, om adalimumab udskilles i modermælken eller absorberes systemisk efter indgift.

Eftersom humane immunglobuliner udskilles i modermælken, må kvinder dog ikke amme i mindst fem måneder efter den sidste Trudexa-behandling.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af midlets indvirkning på evnen til at føre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Kliniske forsøg

Trudexa blev undersøgt hos 5293 patienter i kontrollerede og åbne forsøg i op til 60 måneder. Disse forsøg omfattede både patienter med reumatoid artrit med kortere og længere sygdomsforløb og patienter med psoriasisartrit, ankyloserende spondylitis og Crohns sygdom. Data i tabel 1 er baseret på de kontrollerede forsøg (I-IX, CLASSIC I, GAIN og CHARM) (beskrevet i punkt 5.1), som omfatter 3271 patienter, der fik Trudexa, og 1809 patienter, der fik enten placebo eller aktiv kontrol i den kontrollerede behandlingsperiode.

Den del af patienterne, som ophørte med behandling på grund af bivirkninger i løbet af den dobbeltblindede, kontrollerede del af forsøg I-IX, CLASSIC I, GAIN og CHARM udgjorde 5.7 % for patienter, der fik Trudexa, og 5.3 % for kontrolbehandlede patienter.

Bivirkninger, hvor kausaliteten er mindst muligt relateret til adalimumab for forsøgte I-IX, CLASSIC I, GAIN og CHARM både klinisk og laboratoriemæssigt, er opført efter organklassesystem og hyppighed (meget almindelig $\geq 1/10$; almindelig $\geq 1/100 < 1/10$; usædvanlig $\geq 1/1.000$ til $\leq 1/100$ og sjælden $< 1/1000$) i tabel 1 nedenfor. Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Tabel 1
Bivirkninger i kliniske forsøg

Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkning
Infektiøse og parasitære sygdomme	Almindelig	nedre luftvejsinfektioner (herunder pneumoni, bronkitis), virusinfektioner (herunder influenza, herpesinfektioner), candidiasis, bakterielle infektioner (herunder urinvejsinfektioner), øvre luftvejsinfektioner
	Usædvanlig	sepsis, opportunistiske infektioner (såsom tuberkulose eller histoplasmose) abscesser, ledinfektion, sårinfektion, hudinfektion (herunder cellulitis og impetigo), , superficielle svampeinfektioner (herunder i hud, negle og fødder)

	Sjælden	nekrotiserende fascitis, viral meningitis, diverticulitis
Godartede, ondartede og uspecificerede svulster (herunder cyster og polypper)	Usædvanlig	Hudpapillom
	Sjælden	lymfomer, faste organtumorer (herunder i bryst, ovarie og testikler), spinocellulært karcinom
Sygdomme i blod- og lymfesystem	Almindelig	lymfopeni
	Usædvanlig	neutropeni (herunder agranulocytosis), leukopeni, trombocytopeni, anæmi, lymfadenopati, leukocytose
	Sjælden	pancytopeni, idiopatisk trombocytopenisk purpura
Forstyrrelser i immunsystemet	Usædvanlig	systemisk lupus erythematosus, angioødem, lægemiddel-allergi, sæsonbestemt allergi
	Sjælden	Serumsyge
Endokrine sygdomme	Sjælden	thyreoideasygdom (herunder struma)
Stofskiftesygdomme og ernæringsbetingede sygdomme	Usædvanlig	hypokaliæmi, forhøjede lipider, appetitforstyrrelser (herunder anorexi), hyperuricaemia
	Sjælden	hypercalcæmi
Psyriske lidelser	Usædvanlig	humørforstyrrelser, angst (herunder nervøsitet og agitation)
Sygdomme i nervesystemet	Almindelig	omtågethed (herunder vertigo), hovedpine, forstyrrelse af nerve-følsomhed (herunder paræstesi)
	Usædvanlig	synkope, migræne, tremor, søvnforstyrrelser
	Sjælden	dissemineret sclerose
Øjensygdomme	Almindelig	infektion, irritation eller inflammation i øjet
	Usædvanlig	synsforstyrrelser, okulære føleforstyrrelser
	Sjælden	panoftalmitis, iritis, glaukom
Sygdomme i det ydre og det	Usædvanlig	tinnitus, øre-ubehag (herunder smerte og

indre øre		hævelse)
	Sjælden	høre-tab
Hjertesygdomme	Usædvanlig	arytmier, takykardi, palpitationer
	Sjælden	hjertestop, koronar arteriel insufficiens, angina pectoris, pericardieekssudat
Karsygdomme	Usædvanlig	Hypertension, rødmen, hæmatom
	Sjælden	vaskulær okklusion, aortastenose, thromboflebitis, aortaaneurisme
Sygdomme i åndedrætsorganer, brysthule og mediastinum	Almindelig	hoste, nasopharyngeal smerte, nasal
	Usædvanlig	astma, dyspnø, dysfoni, nasal kongestion
	Sjælden	lungeødem, pharyngealt ødem, pleuraekssudat, pleuritis
Gastrointestinale sygdomme	Almindelig	diarré, mavesmerter, stomatitis og sår i munden, kvalme
	Usædvanlig	rektal blødning, gastritis, opkastning, dyspepsi, opsvulmet mave, konstipation,
	Sjælden	intestinal stenose, colitis, enteritis, oesophagitis
Sygdomme i lever og galdeveje	Almindelig	forhøjede leverenzzymer
	Sjælden	hepatisk nekrose, hepatitis
Sygdomme i hud og subkutant væv	Almindelig	udslæt, dermatitis og eksem, pruritus, hårtab
	Usædvanlig	urtikaria, psoriasis, ekkymose og øget tendens til blå mærker, purpura
	Sjælden	erythema multiforme, panniculitis
Sygdomme i bevægeapparatet og bindevæv	Almindelig	smerter i skeletmuskulaturen

	Sjælden	rhabdomyolysis
Sygdomme i nyre og urinveje	Usædvanlig	haematuri, nyresvækkelse, blære- og urinrørs-symptomer
	Sjælden	proteinura, nyresmerter
Lidelser i det reproduktive system og brystsygdomme	Usædvanlig	forstyrrelser i menstruationscyklus og blødning fra livmoder
Almene lidelser og reaktioner på indgivelsesstedet	Meget almindelig	reaktioner på injektionsstedet (herunder smerter, hævelser, rødme eller kløe)
	Almindelig	pyreksi, træthed (herunder asteni og utilpashed)
	Usædvanlig	brystmerter, ødem, influenzalignende sygdom
Undersøgelser	Usædvanlig	forhøjet blod-keratin-fosforkinase, forlænget aktiveret partiel thromboplastin tid, tilstedeværelse af autoantistoffer
Skader, forgiftninger	Usædvanlig	tilfældige skader, nedsat helingstendens

Reaktioner ved injektionsstedet

I de tolv kontrollerede forsøg havde 16% af de patienter, som blev behandlet med Trudexa, reaktioner ved injektionsstedet (erythem og/eller kløe, blødning, smerter eller hævelse) sammenlignet med 10% af de patienter, som fik placebo eller aktiv kontrol. Reaktioner ved injektionsstedet gjorde det normalt ikke nødvendigt at indstille behandlingen med lægemidlet.

Infektioner

I de tolv kontrollerede forsøg var infektionshyppigheden 1,49 pr. patientår hos Trudexa-behandlede patienter og 1,42 pr. patientår hos placebo- og aktiv kontrolbehandlede patienter. Infektionerne var primært øvre luftvejsinfektioner, bronkitis, og urinvejsinfektioner. De fleste patienter fortsatte med Trudexa, efter infektionen var overstået.

Incidensen af alvorlige infektioner var 0,03 pr. patientår hos Trudexa-behandlede patienter og 0,03 pr. patientår hos placebo- og aktiv kontrolbehandlede patienter.

I kontrollerede og åbne forsøg med Trudexa blev der rapporteret alvorlige infektioner (herunder dødelige infektioner, som forekom sjældent), inklusive rapporter om tuberkulose (herunder miliærtuberkulose og ekstra-pulmonær tuberkulose) og invasive opportunistiske infektioner (f.eks. histoplasmose, pneumocystis carinii pneumoni, aspergillose og nocardiose). De fleste tuberkulose tilfælde forekom inden for de første otte måneder efter behandlingens påbegyndelse og kan skyldes udbrud af latent sygdom.

Maligniteter og lymfeproliferative sygdomme

I de kontrollerede dele af ti Trudexa-forsøg af mindst 12 ugers varighed (I-IX og CHARM) hos patienter med moderat til svær aktiv reumatoid artrit, psoriasis artrit, ankyloserende spondylitis og Crohns sygdom blev der observeret maligniteter, fraset lymfomer eller ikke-melanom hudkræft, med en hyppighed (95 % konfidensinterval) på 5,7 (3,3, 10,1) pr. 1000 patient-år blandt 2887 Trudexabehandlede patienter mod en hyppighed på 4,1 (1,5, 10,9) pr. 1000 patient-år blandt 1570 kontrolpatienter (gennemsnitlig varighed af behandlingen var 5.7 måneder for Trudexa og 5.5 måneder for de kontro-lbehandlede patienter). Hyppigheden (95 % konfidensinterval) af ikke-melanom hudkræft var 7,6 (4,7, 12,4) pr. 1000 patient-år blandt Trudexa-behandlede patienter og 2,0 (0,5, 8,2) pr. 1000 patient-år blandt kontrolpatienterne. Hos disse hudkræfttilfælde forekom planocellulært karcinom med en hyppighed (95 % konfidensinterval) på 2,4 (1,0, 5,7) pr. 1000 patient-år blandt de Trudexa-behandlede patienter og 0 pr. 1000 patient-år blandt kontrolpatienterne. Hyppigheden (95 % konfidensinterval) af lymfomer var 1,0 (0,2, 3,8) pr. 1000 patient-år blandt de Trudexa-behandlede patienter og 1,0 (0,1, 7,3) pr. 1000 patient-år blandt kontrolpatienterne.

Når de kontrollerede dele af ti forsøg (I-IX og CHARM) og igangværende åbne opfølgingsforsøg kombineres med en gennemsnitlig varighed på omkring 2 år, inklusive 4843 patienter og over 13000 patient-års behandling, er den observerede hyppighed af maligniteter, fraset lymfomer og ikke-melanom hudkræft, cirka 13.6 pr. 1000 patient år. Den fundne hyppighed af ikke-melanom hudkræft er cirka 9,0 pr. 1000 patient-år og den fundne hyppighed af lymfomer er cirka 1,2 pr. 1000 patient-år.

Der er ved post-marketing erfaring fra januar 2003, hovedsageligt hos patienter med reumatoid artrit rapporteret en hyppighed af andre maligniteter end lymfomer og ikke-melanom hudkræft på cirka 1,7 pr. 1000 patient-år. Den rapporterede hyppighed af ikke-melanom hudkræft og lymfomer er henholdsvis cirka 0,2 og 0,4 pr. 1000 patient-år (se pkt. 4.4).

Autoantistoffer

Patienter fik testet serumprøver for autoantistoffer på forskellige tidspunkter i reumatoid artrit forsøgene I-V. I disse havde 11,9% af de Trudexa-behandlede patienter og 8,1% af de placebo- og aktiv kontrolbehandlede patienter med negative antinukleære antistofititers ved baseline positive titere efter 24 uger. To patienter ud af 3441, som blev behandlet med Trudexa i alle reumatoid artrit og psoriasisartrit forsøg, udviklede kliniske tegn, der tydede på et nyopstået lupuslignende syndrom. Patienternes tilstand forbedredes efter ophør med behandlingen. Ingen patienter udviklede lupus nefrit eller symptomer i centralnervesystemet.

Forhøjelse af leverenzzymer

Reumatoid artrit-forsøg: I de kontrollerede kliniske reumatoid artrit-forsøg (forsøg I-IV) var forhøjelsen i ALAT-værdierne hos patienter behandlet med adalimumab og placebo ens. Hos patienter med tidlig reumatoid artrit (sygdomsvarighed på mindre end 3 år) (forsøg 5) forekom forhøjede ALAT-værdier oftere i kombinationsarmen (Trudexa/methotrexat) end i methotrexat-monoterapiarmen eller Trudexa-monoterapiarmen.

Psoriasisartritforsøg: Forhøjede ALAT-værdier forekom oftere hos patienter med psoriasisartrit (forsøg VI-VII) end hos patienter med reumatoid artrit i kliniske forsøg.

I alle forsøg (I-VII) var patienter med forhøjede ALAT-værdier asymptomatiske, og i de fleste tilfælde var forhøjelserne forbigående og forsvandt ved fortsat behandling.

Kliniske forsøg med Crohns sygdom: i kontrollerede kliniske forsøg var forhøjelse af ALAT sammenlignelig hos patienter, der modtog adalimumab eller placebo.

Yderligere bivirkninger fra overvågning efter markedsføring og kliniske fase IV-forsøg

I tabel 2 ses de yderligere bivirkninger, som er rapporteret fra overvågning efter markedsføring eller kliniske fase IV-forsøg:

Tabel 2**Uønskede virkninger i overvågning efter markedsføring og kliniske fase IV-forsøg**

Systemorganklasse	Bivirkning
Sygdomme i lever og galdeveje	reakivering af hepatitis B
Sygdomme i nervesystemet	demyeliniserende sygdomme (f.eks. optisk neuritis)
Sygdomme i åndedrætsorganer, brysthule og mediastinum	interstitiel lungesygdom, herunder pulmonal fibrose
Sygdomme i hud og subkutant væv	kutan vaskulitis
Forstyrrelser i immunsystemet	Anafylaksi

4.9 Overdosering

Der blev ikke observeret nogen dosisbegrænsende toksicitet i kliniske undersøgelser. Det højeste dosisniveau, som er evalueret, har været adskillige intravenøse doser på 10 mg/kg.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Selektive immunsuppressive stoffer. ATC-kode: L04AA17

Virkningsmekanisme

Adalimumab binder specifikt til TNF og neutraliserer dennes biologiske funktion ved at blokere dens interaktion med celleoverflade-TNF-receptorerne p55 og p75.

Adalimumab modulerer også de biologiske responser, som induceres eller reguleres af TNF, herunder ændringer i niveauerne af de adhæsionsmolekyler, som er ansvarlige for leukocytmigrationen (ELAM-1, VCAM-1 og ICAM-1 med en IC_{50} på $1-2 \times 10^{-10}$ M).

Farmakodynamiske virkninger

Efter behandling med Trudexa blev der hos patienter med reumatoid arthritis observeret et hurtigt fald i niveauet af inflammatoriske akutfasereaktanter (C-reaktivt protein (CRP) og erythrocytsænkningshastighed (ESR)) og serumcytokiner (IL-6) sammenholdt med baseline. Serumniveauer af matrixmetalloproteinaser (MMP-1 og MMP-3), som forårsager vævsdannelse, der er ansvarlig for bruskdestruktionen, var også nedsatte efter Trudexa-administration. Hæmatologiske tegn på kronisk inflammation forbedredes sædvanligvis hos patienter behandlet med Trudexa.

Der blev også fundet et hurtigt fald i CRP hos patienter med Crohns sygdom.

Kliniske forsøgReumatoid arthritis

Trudexa er vurderet hos mere end 3000 patienter i de kliniske reumatoid arthritis forsøg. Nogle patienter blev behandlet i op til 60 måneder. Trudexas virkning og bivirkningsprofil ved behandling af reumatoid arthritis blev vurderet i fem randomiserede, dobbeltblindede og velkontrollerede forsøg.

Forsøg I evaluerede 271 patienter, der var ≥ 18 år, med moderat til alvorlig aktiv reumatoid artrit, hvor behandling var mislykket med mindst ét sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel, hvor methotrexat i doser på 12,5 til 25 mg (10 mg ved methotrexat-intolerans) hver uge havde haft utilstrækkelig effekt, og hvor methotrexat-dosen forblev konstant på 10 til 25 mg hver uge. Doser på 20, 40 eller 80 mg Trudexa eller placebo blev givet hver anden uge i 24 uger.

Forsøg II evaluerede 544 patienter, der var ≥ 18 år, med moderat til alvorlig aktiv reumatoid artrit, hvor behandling var mislykket med mindst ét sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel. Doser på 20 eller 40 mg Trudexa blev givet ved subkutan injektion hver anden uge med placebo i de øvrige uger eller hver uge i 26 uger; placebo blev givet hver uge i samme periode. Ingen andre sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler blev tilladt.

Forsøg III evaluerede 619 patienter, der var ≥ 18 år, med moderat til alvorlig aktiv reumatoid artrit, hvor methotrexat i doser på 12,5 til 25 mg (10 mg ved methotrexat-intolerans) hver uge havde haft utilstrækkelig effekt, og hvor methotrexat-dosen forblev konstant på 12,5 til 25 mg hver uge. Der var tre grupper i dette forsøg. Den første fik placeboinjektioner hver uge i 52 uger. Den anden fik 20 mg Trudexa hver uge i 52 uger. Den tredje gruppe fik 40 mg Trudexa hver anden uge og placeboinjektioner i de øvrige uger. Derefter blev patienterne optaget i et åbent forlængelsesforsøg hvor 40 mg Trudexa blev administreret hver anden uge i op til 60 måneder.

Forsøg IV vurderede primært sikkerheden hos 636 patienter, der var ≥ 18 år, med moderat til alvorlig aktiv reumatoid artrit. Det var tilladt for patienterne at være enten fri for sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel eller at forblive i deres allerede eksisterende reumatologiske terapi, forudsat at terapien havde været stabil i mindst 28 dage. Disse terapier omfatter methotrexat, leflunomid, hydroxychloroquine, sulfasalazin og/eller guldsalte. Patienterne blev randomiseret til 40 mg Trudexa eller placebo hver anden uge i 24 uger.

Forsøg V vurderede 799 methotrexat-naive voksne patienter med moderat til alvorlig aktiv reumatoid artrit i tidligt stadium (gennemsnitlig sygdomsvarighed på mindre end 9 måneder). Dette forsøg vurderede virkningen af Trudexa 40 mg hver anden uge/methotrexat-kombinationsterapi, Trudexa monoterapi 40 mg hver anden uge og methotrexat-monoterapi med hensyn til reduktion af tegn, symptomer og hastigheden af progressionen af ledskeer ved reumatoid artrit i 104 uger.

Det primære end-point i forsøg I, II og III og det sekundære end-point i forsøg IV var den procentdel af patienter, som fik ACR 20-respons i uge 24 eller 26. Det primære end-point i forsøg V var procentdelen af patienter, som opnåede et ACR 50 respons i uge 52. Forsøgene III og V havde yderligere primære end-points i uge 52 med forsinket sygdomsprogression (bestemt ud fra røntgenresultater). Forsøg III havde også et primært end-point, som var ændringer i livskvalitet.

ACR respons

Den procent af Trudexa-behandlede patienter, der fik ACR 20-, 50- og 70-respons, var konsistent mellem forsøg I, II og III. Resultaterne for 40 mg hver anden uge er opstillet i tabel 3.

**Tabel 3: ACR-respons i placebokontrollerede forsøg
(Procent af patienter)**

Respons	Forsøg I ^{a**}		Forsøg II ^{a**}		Forsøg III ^{a**}	
	Placebo/ MTX ^c n=60	Trudexa ^b / MTX ^c n=63	Placebo n=110	Trudexa ^b n=113	Placebo/ MTX ^c n=200	Trudexa ^b / MTX ^c n=207
ACR 20						
6 måneder	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 måneder	NA	NA	NA	NA	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 måneder	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 måneder	NA	NA	NA	NA	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 måneder	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 måneder	NA	NA	NA	NA	4,5%	23,2%

^a Forsøg I efter 24 uger, Forsøg II efter 26 uger og Forsøg III efter 24 og 52 uger

^b 40 mg Trudexa givet hver anden uge

^c MTX = methotrexat

**p < 0,01, Trudexa over for placebo

I forsøg I-IV forbedredes alle individuelle komponenter af ACR-responskriterierne (antal af ømme og hævede led, læge- og patientvurderinger af sygdomsaktivitet og smerter, fysisk funktionsevneindeksværdier (HAQ) og CRP (mg/dl)-værdier) efter 24 eller 26 uger sammenlignet med placebo. I forsøg III holdt disse forbedringer sig i 52 uger. I tillæg hertil blev behandlingseffekt bedømt ved ACR-respons opretholdt hos størstedelen af patienterne, som blev fulgt i det åbne forlængelsesforsøg til uge 104. Der var 114 ud af 207 patienter, som fortsatte med Trudexa 40 mg hver anden uge i 60 måneder. Blandt disse havde 86, 72 og 41 patienter ACR response på henholdsvis 20/50/70 ved 60 måneder.

I forsøg IV var ACR 20-respons for patienter behandlet med Trudexa plus standardpleje statistisk signifikant bedre end for patienter behandlet med placebo plus standardpleje (p < 0,001).

I forsøgene I-IV opnåede Trudexa-behandlede patienter statistisk signifikant ACR 20- og 50-respons sammenlignet med placebo allerede én til to uger efter behandlingsstart.

I forsøg V med patienter med reumatoid artrit på et tidligt stadium, som var methotrexat-naive, førte kombinationsbehandlingen med Trudexa og methotrexat til hurtigere og signifikant større ACR respons end methotrexat-monoterapi og Trudexa-monoterapi i uge 52, og effekten blev opretholdt i 104 uger (se tabel 4).

**Tabel 4: ACR Respons i studie V
(Procentdel af patienter)**

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

Uge 104	42,8%	36,9%	59,0%	<0,001	<0,001	0,162
ACR 70						
Uge 52	27,2%	25,9%	45,5%	<0,001	<0,001	0,656
Uge 104	28,4%	28,1%	46,6%	<0,001	<0,001	0,864
a. p-værdi for den parvise sammenligning af methotrexat-monoterapi og Trudexa/methotrexat-kombinationsterapi ved anvendelse af Mann-Whitney U test. b. p-værdi for den parvise sammenligning af Trudexa-monoterapi og Trudexa/methotrexat-kombinationsterapi ved anvendelse af Mann-Whitney U test c. p-værdi for den parvise sammenligning af Trudexa-monoterapi og methotrexat-monoterapi ved anvendelse af Mann-Whitney U test						

I uge 52 opnåede 42,9% af patienterne, som fik Trudexa/methotrexat-kombinationsterapi, klinisk remission (DAS28 < 2,6) sammenlignet med 20,6 % af patienterne, som fik methotrexat-monoterapi og 23,4% af patienterne, som fik Trudexa-monoterapi. Trudexa/methotrexat-kombinationsterapi var klinisk og statistisk bedre end methotrexat-monoterapi (p<0,001) og Trudexa-monoterapi (p<0,001) i opnåelsen af lav sygdomstilstand hos patienter med nylig diagnosticeret moderat til alvorlig reumatoid artrit. Responset i de to monoterapi-arme var ens (p=0,447).

Radiografisk respons

I forsøg III, hvor de Trudexa-behandlede patienter havde haft reumatoid artrit gennemsnitlig i 11 år, blev den strukturelle ødelæggelse af leddene vurderet radiografisk og udtrykt som ændringer i den totale modificerede Sharp score og dennes delkomponenter, erosions score og ledspalteforsnævring (JSN). Der blev observeret en significant mindre radiografisk progression hos Trudexa-/methotrexat-patienter end hos patienter som alene fik methotrexat efter 6 måneder og 12 måneder (se Tabel 5). Data fra det åbne forlængelsesforsøg indikerer, at reduktionen i hastigheden af progression af strukturel ødelæggelse opretholdes i 60 måneder i en delmængde af patienterne. 133/127 patienter, der oprindeligt blev behandlet med 40 mg Trudexa hver anden uge, blev radiografisk evalueret ved 5 år. Blandt disse viste 66 patienter ingen af progression af strukturel ødelæggelse defineret som ændring af TSS på nul eller mindre.

Tabel 5: Gennemsnitlige radiografiske ændringer gennem 12 måneder i Forsøg III

	Placebo/ MTX ^a	TRUDEXA/MTX 40 mg hver anden uge	Placebo/MTX- TRUDEXA/MTX (95% konfidensinterval ^b)	P-værdi
Total Sharp-score	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Erosion score	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
JSN ^d score	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^amethotrexat

^b95% Konfidensintervaller for forskellen i ændring af score mellem methotrexat og Trudexa.

^cBaseret på ranganalyse

^dLedspalteforsnævring

I forsøg V blev strukturel ledske vurderet radiografisk og udtrykt som ændringer i den modificerede totale Sharp score (se tabel 6).

Tabel 6: Gennemsnitlige radiografiske ændringer i uge 52 i forsøg V

	MTX n=257 (95% konfidens- interval)	Trudexa n=274 (95% konfidens- interval)	Trudexa/MT X n=268 (95% konfidens- interval)	p-værdi ^a	p-værdi ^b	p-værdi ^c
Total Sharp	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001

score						
Erosion score	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 score	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

- p-værdien for den parvise sammenligning af methotrexat-monoterapi og Trudexa/methotrexat-kombinationsbehandling ved anvendelse af Mann-Whitney U test.
- p-værdien for den parvise sammenligning af Trudexa monoterapi og Trudexa/methotrexat-kombinationsbehandling ved anvendelse af Mann-Whitney U test
- p-værdien for den parvise sammenligning af Trudexa monoterapi og methotrexat- monoterapi ved anvendelse af Mann-Whitney U test

Efter henholdsvis 52 ugers og 104 ugers behandling, var procentdelen af patienter uden progression (ændring fra baseline i den modificerede totale Sharp score $\leq 0,5$) signifikant højere med Trudexa/methotrexat-kombinationsterapi (henholdsvis 63,8% og 61,2%) sammenlignet med methotrexat-monoterapi (henholdsvis 37,4% og 33,5%, $p < 0,001$) og Trudexa monoterapi (henholdsvis 50,7%, $p < 0,002$ og 44,5%, $p < 0,001$).

Livskvalitet og fysisk funktion

Helbredsrelateret livskvalitet og fysisk funktion blev evalueret ud fra et fysisk funktionsevneindeks fra *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) i de fire originale adækvate og velkontrollerede forsøg, som var et allerede specificeret primært end-point ved uge 52 i forsøg III. Alle doser/skemaer for Trudexa i alle fire forsøg viste statistisk signifikant større forbedring ifølge HAQ's fysiske funktionsevneindeks fra baseline til 6. måned sammenlignet med placebo, og i forsøg III blev det samme set efter 52 uger. Resultater fra *Short Form Health Survey* (SF 36) for alle doser/skemaer for Trudexa i alle fire forsøg understøtter disse resultater med statistisk signifikant værdi for *physical component summary* (PCS) såvel som med statistisk signifikant værdi for smerte- og vitalitetsområde for 40 mg dosering hver anden uge. Et statistisk signifikant fald i værdierne for træthed, målt ved funktional vurdering af kronisk sygdomsbehandling (FACIT), blev set i alle tre forsøg (forsøg I, III, IV).

I forsøg III blev forbedringer i fysisk funktion opretholdt gennem 260 uger (60 måneder) med åben behandling. Forbedring af livskvalitet blev målt op til uge 156 (36 måneder) og forbedringen blev opretholdt gennem hele denne tidsperiode.

I forsøg V var forbedringen i HAQ funktionsevneindeks og den fysiske komponent fra SF 36 større ($p < 0,001$) for Trudexa/methotrexat-kombinationsterapi end for methotrexat-monoterapi og Trudexa-monoterapi efter 52 uger. Effekten blev opretholdt i 104 uger.

Psoriasisartrit

Trudexa givet i doser af 40 mg hver anden uge blev undersøgt hos patienter med moderat til alvorlig aktiv psoriasisartrit i to placebokontrollerede forsøg, forsøgene VI og VII. I forsøg VI blev 313 voksne patienter, som havde et utilstrækkeligt respons over for nonsteroid anti-inflammatorisk behandling, behandlet i 24 uger, af disse patienter tog ca. 50% methotrexat. I forsøg VII blev 100 patienter, som havde utilstrækkelig respons over for DMARD-terapi, behandlet i 12 uger.

Der foreligger ikke tilstrækkelig dokumentation for virkningen af Trudexa hos patienter med ankyloserende spondylitis-lignende psoriasis arthropati, da kun få patienter er blevet undersøgt (se tabel 7).

Tabel 7: ACR respons i placebokontrollerede psoriasisartrit forsøg (Procentdel af patienter)

Respons	Forsøg VI		Forsøg VII	
	Placebo N=162	Trudexa N=151	Placebo N=49	Trudexa N=51
ACR 20				
Uge 12	14%	58%***	16%	39%*

ACR 50	Uge 24	15%	57%***	N/A	N/A
	Uge 12	4%	36%***	2%	25%***
	Uge 24	6%	39%***	N/A	N/A
ACR 70	Uge 12	1%	20%***	0%	14%*
	Uge 24	1%	23%***	N/A	N/A

*** p<0,001 for alle sammenligninger mellem Trudexa og placebo

* p<0,05 for alle sammenligninger mellem Trudexa og placebo

N/A not applicable

ACR respons i forsøg VI var det samme med og uden methotrexat-kombinationsbehandling. Hos patienter behandlet med Trudexa var der signifikant større bedring ifølge HAQ's fysiske funktionsevneindeks og *Short Form Health Survey* (SF 36) fra baseline til uge 24.

Ankyloserende spondylitis

Trudexa 40 mg hver anden uge blev undersøgt i to randomiserede, 24 ugers dobbelt-blindede placebo-kontrollerede forsøg med 393 patienter med aktiv ankyloserende spondylitis (gennemsnits score ved baseline for sygdomsaktivitet [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] var 6,3 i alle grupper), som ikke havde responderet tilstrækkeligt på konventionel behandling. Nioghalvfjerds (20,1%) af patienterne blev samtidigt behandlet med sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler, og 37 (9,4 %) af patienterne med glukokortikoider. Den blindede periode blev efterfulgt af en åben periode, hvor patienterne modtog Trudexa 40 mg hver anden uge subkutant op til yderligere 28 uger. Forsøgspersoner (n=215, 54,7%), som ikke opnåede ASAS 20 ved uge 12, eller 16 eller 20 fik tidligere adgang til åben adalimumab 40 mg subkutant hver anden uge og blev efterfølgende behandlet som non-respondere i de dobbeltblindede statistiske analyser. I det største forsøg (VIII) med 315 patienter, viste resultaterne statistisk signifikant forbedring af tegn og symptomer på ankyloserende spondylitis hos patienter behandlet med Trudexa sammenlignet med placebo. Første signifikante respons blev observeret ved uge 2 og blev opretholdt frem til uge 24 (Tabel 8).

Tabel 8 - Effekt respons i placebo-kontrolleret AS forsøg – forsøg VIII
Reduktion af tegn og symptomer

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

***, ** Statistisk signifikant på <0,001, <0,01 for alle sammenligninger mellem Trudexa og placebo ved uge 2, 12 og

24

^a Assessment in Ankylosing Spondylitis

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Patienter i behandling med Trudexa havde signifikant større forbedringer ved uge 12, som blev opretholdt frem til uge 24, i både SF36 og ankyloserende spondylitis livskvalitetsspørgeskema (ASQoL).

Lignende tendenser (ikke alle statistisk signifikante) blev set i det mindre, randomiserede, dobbelt-blindede, placebokontrollerede forsøg (IX) på 82 voksne patienter med aktiv ankyloserende spondylitis.

Crohns sygdom

Sikkerhed og effekt af Trudexa er undersøgt i randomiserede, dobbelt-blindede, placebo-kontrollerede forsøg i over 1400 patienter med moderat til svær aktiv Crohns sygdom (Crohns sygdoms-aktivitetsindeks (CDAI) ≥ 220 og ≤ 450). Af de tilmeldte patienter blev 478 (32%) defineret som havende en svær sygdom (CDAI score > 300 og samtidig kortikosteroid og/eller immunosuppressiva) svarende til populationen defineret i indikationen (se pkt. 4.1). Samtidige faste doser af aminosalicylater, kortikosteroider, og/eller immunmodulerende-midler var tilladt, og 79 % af patienterne fortsatte med at modtage mindst et af disse lægemidler.

Induktion af klinisk remission (defineret som CDAI < 150) blev undersøgt i to forsøg, CLASSIC I og GAIN. In CLASSIC I, blev 299 TNF-antagonist-naive patienter randomiseret til en af fire behandlingsgrupper; placebo i uge 0 og 2, 160 mg Trudexa i uge 0 og 80 mg i uge 2, 80 mg i uge 0 og 40 mg i uge 2, og 40 mg i uge 0 og 20 mg i uge 2. I GAIN, blev 325 patienter, der ikke længere responderede eller var intolerante over for infliximab, randomiseret til at modtage enten 160 mg Trudexa i uge 0 og 80 mg i uge 2 eller placebo i uge 0 og 2. De oprindelige non-responders blev ekskluderet fra forsøgene, og derfor blev disse patienter ikke yderligere undersøgt.

Vedligeholdelse af klinisk remission blev undersøgt i CHARM. I CHARM modtog 854 patienter open-label 80 mg i uge 0 og 40 mg i uge 2. Ved uge 4 blev patienterne randomiseret til 40 mg hver anden uge, 40 mg hver uge, eller placebo gennem hele forsøgsforløbet på 56 uger. Patienter i klinisk respons (nedgang i CDAI ≥ 70) i uge 4 blev stratificeret og analyseret adskilt fra dem, som ikke havde klinisk respons ved uge 4. Nedtrapning af kortikosteroid var tilladt efter uge 8.

Tabel 9 viser rater for induktion af remission og respons i CLASSIC I og GAIN.

**Table 9: Induktion af Klinisk Remission og Respons
(Procent af Patienterne)**

	CLASSIC I: Infliximab Naive Patienter			GAIN: Infliximab Erfarne Patienter	
	Placebo N=74	Trudexa 80/40 mg N = 75	Trudexa 160/80 mg N=76	Placebo N=166	Trudexa 160/80 mg N=159
Uge 4					
Klinisk remission	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klinisk respons (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Alle p-værdier er parvise sammenligninger af forholdet for Trudexa vs. placebo

* p<0,001

** p<0,01

Lignende remissions-rater sås for 160/80 mg og 80/40 mg induktionsregimerne ved uge 8, mens bivirkninger oftere sås i gruppen med 160/80 mg.

I CHARM var 58% (499/854) af patienterne i klinisk respons i uge 4 og blev vurderet i den primære analyse. Blandt patienter med klinisk respons i uge 4 havde 48% tidligere været eksponeret for anden anti-TNF-behandling. Vedligeholdelse af remission- og respons-raterne er vist i Tabel 10. Raterne for klinisk remission forblev forholdvis konstante uanset tidligere TNF-antagonist-eksposition.

**Tabel 10: Vedligeholdelse af Klinisk Remission og Respons
(Procent af Patienter)**

	Placebo	40 mg Trudexa hver anden uge	40 mg Trudexa hver uge
Uge 26	N=170	N=172	N=157
Klinisk remission	17%	40%*	47%*
Klinisk respons (CR-100)	27%	52%*	52%*
Patienter i steroid-fri remission i ≥ 90 dage ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Uge 56	N=170	N=172	N=157
Klinisk remission	12%	36%*	41%*
Klinisk respons (CR-100)	17%	41%*	48%*
Patienter i steroid-fri remission i ≥ 90 dage ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* $p < 0,001$ for Trudexa vs. placebo parvise sammenligninger af forholdet

** $p < 0,02$ for Trudexa vs. placebo parvise sammenligninger af forholdet

^a Af dem som modtog kortikosteroider ved baseline

Blandt de patienter, som ikke havde respons i uge 4, responderede 43 % af patienterne i Trudexa vedligeholdelsesbehandling ved uge 12 sammenlignet med 30 % af patienter i placebogruppen. Disse resultater tyder på, at nogle patienter, som ikke har responderet ved uge 4, har fordel af fortsat vedligeholdelsesbehandling til og med uge 12. Behandling længere end uge 12 resulterede ikke i signifikant flere respondere (se pkt. 4.2).

Livskvalitet

I CLASSIC I og GAIN, blev der opnået statistisk signifikante forbedringer i total score i det sygdoms-specifikke tarm-sygdoms-spørgeskema (IBDQ) ved uge 4 for patienter randomiseret til Trudexa 80/40 mg og 160/80 mg sammenlignet med placebo, og i CHARM blev det set ved uge 26 og 56, såvel som blandt den adalimumab-behandlede-grupper sammenlignet med placebo-gruppen.

Immunogenicitet

Dannelse af adalimumab-antistoffer er forbundet med øget clearance og reduceret effekt af adalimumab. Der er ikke nogen tydelig sammenhæng mellem tilstedeværelse af antistoffer og bivirkninger.

Patienterne i forsøg I, II og III blev testet på forskellige tidspunkter for antistoffer mod adalimumab fra 6. til 12. måned. I de pivotale forsøg blev der identificeret anti-adalimumab-antistoffer hos 58/1.053 (5,5%) af de patienter, der blev behandlet med adalimumab, sammenlignet med 2/370 (0,5%) af de patienter, der fik placebo. Hos patienter, som ikke fik methotrexat samtidig, var incidensen 12,4% sammenlignet med 0,6%, når adalimumab blev givet i kombination med methotrexat.

Hos patienter med psoriasis artrit blev der påvist adalimumab antistoffer hos 38/376 patienter (10 %) behandlet med adalimumab. Hos patienter, der ikke samtidig fik methotrexat, var forekomsten 13,5 %

(24/178 patienter), sammenlignet med 7 % (14 ud af 198 patienter), når adalimumab blev anvendt som tillæg til methotrexat.

Hos patienter med ankyloserende spondylitis blev der påvist antistoffer hos 17/204 patienter (8,3 %) behandlet med adalimumab. Hos patienter, der ikke samtidig fik methotrexat, var forekomsten 16/185 (8,6 %), sammenlignet med 1/19 (5,3 %), når adalimumab blev anvendt som tillæg til methotrexat.

Hos patienter med Crohns sygdom, blev der identificeret adalimumab-antistoffer hos 7/269 individer (2,6%) behandlet med adalimumab.

Eftersom immunogenicitetsanalyser er produktspecifikke, giver det ikke nogen mening at sammenligne antistofhyppigheden med andre produkter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter subkutan administration af en enkelt 40 mg dosis var absorption og distribution af adalimumab langsom, og maksimal serumkoncentration blev nået omkring 5 dage efter administration. Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed af adalimumab, estimeret ud fra tre forsøg efter en enkelt 40 mg subkutan dosis, var 64%. Efter enkeltvise intravenøse doser på mellem 0,25 og 10 mg/kg var koncentrationerne dosisrelaterede. Efter doser på 0,5 mg/kg (~ 40 mg) var clearance 11-15 ml/time, fordelingsvolumen (V_{ss}) var mellem 5 og 6 liter, og den gennemsnitlige terminale halveringstid var cirka to uger. Koncentrationen af adalimumab i synovialvæsken fra adskillige reumatoid artrit-patienter målt i serum var 31–96%.

Efter subkutan administration af 40 mg Trudexa hver anden uge hos patienter med reumatoid artrit (RA) var middel steady-state-koncentrationerne på henholdsvis cirka 5 µg/ml (uden kombination med methotrexat) og 8-9 µg/ml (i kombination med methotrexat). Adalimumab-niveauet i serum ved steady-state-lavpunktet blev forøget omtrent proportionalt med doser på 20, 40 og 80 mg hver anden uge og hver uge ved subkutan dosering.

Hos patienter med Crohns sygdom, blev der i induktionsperioden med induktionsregime på 80 mg Trudexa i uge 0 fulgt af 40 mg Trudexa i uge 2, opnået laveste serum-adalimumab koncentrationer på ca. 5, µg/ml. Ved et induktionsregime på 160 mg Trudexa i uge 0 fulgt af 80 mg Trudexa i uge 2 blev opnået laveste serum-adalimumab-koncentrationer på ca. 12 µg/ml i induktions-perioden.

Gennemsnitlige steady-state laveste niveauer på omtrent 7 µg/ml blev set hos patienter med Crohns sygdom, som modtog vedligeholdelsesdosis på 40 mg Trudexa hver anden uge.

Farmakokinetiske populationsanalyser med data fra flere end 1300 RA patienter viste en tendens til en tilsyneladende højere clearance af adalimumab med stigende legemsvægt. Efter justering for vægtforskelle viste køn og alder sig kun at have minimal effekt på clearance af adalimumab.

Serumniveauet i frit adalimumab (dvs. ikke bundet til anti-adalimumab-antistoffer, AAA) blev målt til at være lavere hos patienter med målbare anti-adalimumab-antistoffer. Trudexa er ikke undersøgt hos børn eller hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen særlig fare for mennesker på basis af forsøg af toksicitet efter enkelt-dosering, gentagen dosistoksicitet og genotoksicitet.

Et embryoføtal udviklingstoksicitet-/perinatalt udviklingsforsøg foretaget på cynomolgusaber med 0,30 og 100 mg/kg (9-17 aber/gruppe) viste ingen tegn på fosterskader på grund af adalimumab. Karcinogenicitetsforsøg og standardvurdering af fertilitet og postnatal toksicitet blev ikke udført med adalimumab, da der ikke findes passende modeller for et antistof med begrænset krydsreaktivitet over for gnaver-TNF og udviklingen af neutraliserende antistoffer hos gnavere.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Mannitol
Citronsyremonohydrat
Natriumcitrat
Natriumdihydrogenfosfatdihydrat
Dinatriumfosfatdihydrat
Natriumchlorid
Polysorbat 80
Natriumhydroxid
Vand til injektionsvæske.

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler..

6.3 Opbevaringstid

18 måneder

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 – 8°C). Hætteglasset opbevares i den ydre karton. Må ikke nedfryses

6.5 Emballage (art og indhold)

Trudexa, 40 mg injektionsvæske, opløsning i engangshætteglas (type 1-glas) med gummiprop, aluminiumklemmer og letaftagelig forsegling.

Pakning:

En blisterpakning indeholdende et hætteglas (0,8 ml steril opløsning), 1 tom steril injektionssprøjte i pose og 2 alkoholservietter.

6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel eller affald heraf bør bortskaffes i overensstemmelse med lokale bestemmelser.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
England

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/257/001

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

1 september 2003

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{ MM/ÅÅÅÅ }

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

