

Ravimil on müügiluba lõppenud

LISA I

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Trudexa 40 mg süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

0,8 ml üheannuseline viaal sisaldab 40 mg adalimumabi.

Adalimumab on rekombinantne inimese monoklonaalne antikeha, mis on ekspresseeritud hiina hamstri munasarjarakkudel.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reumatoidartriit

Trudexa kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud:

- mõõduka ja raske ägeda reumatoidartriidi raviks täiskasvanud patsientidel, kui haigust moduleerivate antireumaatiliste ravimite (sh metotreksaadi) toime ei ole piisav.
- raske, aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel, keda ei ole eelnevalt metotreksaadiga ravitud.

Trudexa't võib monoteerapiana kasutada juhul, kui metotreksaat ei ole talutav või kui metotreksaatravi jätkamine on sobimatu.

On tõestatud, et Trudexa vähendab liigeskahjustuse progressioonimäära (mõõdetakse röntgenleiu alusel) ja parandab füüsilist funktsiooni, kui seda kasutatakse kombinatsioonis metotreksaadiga.

Psoriaatiline artriit

Trudexa on näidustatud aktiivse ja progresseeruva psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanutel, kellel eelnev haigust moduleerivate antireumaatiliste ravimitega saavutatud ravivastus on osutunud ebapiisavaks.

Anküloseeriv spondüliit

Trudexa on näidustatud raske aktiivse anküloseeriva spondüliidiga täiskasvanute raviks, kes ei ole adekvaatselt reageerinud konventsionaalsele ravile.

Crohni tõbi

Trudexa on näidustatud raske aktiivse Crohni tõve raviks patsientidel, kellel ravivastus, vaatamata täielikule ja adekvaatsele ravikuurile kortikosteroidi ja/või immunosupressandiga, puudus; või kes ei talu või kellel on meditsiinilised vastunäidustused selliste ravikuuride suhtes.

Ravi alustamisel tuleks Trudexa't manustada kombinatsioonis kortikosteroididega. Trudexa't võib anda monoterapijana juhul, kui patsient ei talu kortikosteroide või kui jätkuv ravi kortikosteroididega on ebasobiv (vt lõik 4.2).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Trudexa-ravi peab alustama ja läbi viima reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi või Crohni tõve diagnoosimise ja ravi kogemusega eriarstide järelevalve all. Trudexa-ravi saavatele patsientidele tuleb anda spetsiaalne infokaart.

Pärast õige süstimistehnika omandamist võivad patsiendid Trudexa't ise süstida, kui arst seda lubab ning vajadusel tagatakse meditsiiniline jälgimine.

Trudexa-ravi ajal tuleb optimiseerida teised samaaegsed ravikuurid (nt kortikosteroidid ja/või immunomoduleerivad ained).

Täiskasvanud

Reumatoidartriit

Trudexa soovitatav annus reumatoidartriidiga täiskasvanud patsientidele on 40 mg adalimumabi, mida manustatakse igal teisel nädalal ühekordse annusena nahaaluse süste teel. Trudexa-ravi ajal tuleb jätkata metotreksaadi manustamist.

Trudexa-ravi ajal võib jätkata glükokortikoidide, salitsülaatide, mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite või analgeetikumide kasutamist. Kombineerimine haigust moduleerivate antireumaatiliste ravimitega peale metotreksaadi, vt lõik 4.4 ja 5.1.

Monoterapia korral võivad mõned vähenenud ravivastusega patsiendid kasu saada adalimumabi annuse suurendamisest 40 mg-ni kord nädalas.

Psoriaatiline artriit ja anküloseeriv spondüliit

Trudexa soovitatav annus psoriaatilise artriidiga ja anküloseeriva spondüliidiga patsientidele on 40 mg adalimumabi, mida manustatakse igal teisel nädalal ühekordse annusena nahaaluse süste teel.

Olemasolevatel andmetel saavutatakse kõikide ülaltoodud näidustuste korral kliiniline vastus tavaliselt 12 ravinädala jooksul. Ravi jätkamist peaks hoolikalt kaaluma patsiendil, kes selle aja jooksul ravile ei reageeri.

Crohni tõbi

Soovitatav annustamisskeem Trudexa ravi alustamisel raske Crohni tõvega täiskasvanud patsientidel on 80 mg 0-nädalal, millele järgneb 40 mg 2. nädalal. Juhul, kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib rakendada skeemi 160 mg 0-nädalal (annus manustatakse nelja süstena ühe päeva jooksul või kahe süstena päevas kahel järjestikusel päeval), 80 mg 2. nädalal, kuid peab olema teadlik, et kõrvaltoimete risk on ravi alustamisel kõrgem.

Pärast ravi alustamist on soovitatav annus 40 mg igal teisel nädalal nahaaluse süstena. Kui patsient on lõpetanud Trudexa kasutamise ning haiguse nähud ja sümptomid taastuvad, võib Trudexa't uuesti manustada. Uuesti manustamisest pärast rohkem kui 8 nädala möödumist eelmisest annusest on vähe kogemusi.

Säilitusravis võib kortikosteroide kasutada vastavalt kliinilise praktika juhenditele.

Mõned patsiendid, kes kogevad ravivastuse langust, võivad saada kasu annuse suurendamisest 40 mg Trudexa't igal nädalal.

Mõned patsiendid, kes ei ole saanud ravivastust 4. nädalaks, võivad saada kasu jätkuvast säilitusravist kuni 12. nädalani. Ravi jätkumist peab hoolikalt kaaluma patsiendil, kes ei ole selle aja jooksul ravile reageerinud.

Eakad patsiendid

Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.

Lapsed ja noorukid

Lastel kasutamise kogemus puudub.

Neeru- ja/või maksafunktsiooni häired

Nendel patsientidel ei ole Trudexa kasutamist uuritud, mistõttu ei saa annustamissoovitusi anda.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

Aktiivne tuberkuloos või muud rasked infektsioonid nagu sepsis ja oportunistlikud infektsioonid (vt lõik 4.4).

Mõõdukas ja raske südamepuudulikkus (NYHA klass III/IV) (vt lõik 4.4).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Infektsioonid

Patsiente tuleb enne ja pärast Trudexa-ravi ning selle ajal hoolikalt jälgida infektsioonide, sealhulgas tuberkuloosi suhtes. Kuna adalimumabi eliminatsioon võib kesta kuni viis kuud, peab jälgimine jätkuma kogu selle perioodi kestel.

Ravi Trudexa'ga ei tohi alustada patsientidel, kellel esinevad ägedad infektsioonid (sealhulgas kroonilised või lokaliseerunud infektsioonid), kuni kontroll nende üle on saavutatud.

Hoolega tuleb jälgida patsiente, kellel tekib Trudexa-ravi ajal uus infektsioon. Kui patsiendil ilmneb uus raskekujuline infektsioon, tuleb Trudexa manustamine katkestada kuni kontrolli saavutamiseni infektsiooni üle. Arstid peavad ettevaatusega kaaluma Trudexa kasutamist patsientidel, kellel on anamneesis retsidiveeruv infektsioon või haigused, mis võivad luua eelsoodumuse infektsioonide tekkeks, sh samaaegne immuunsuppressiivsete ravimite kasutamine.

Trudexa kasutamise ajal on kirjeldatud raskeid infektsioone, sepsist, tuberkuloosi ja teisi oportunistlikke infektsioone, sealhulgas surmajuhte.

Rasked infektsioonid:

Kliinilistes uuringutes suurenes Trudexa't saavatel patsientidel raskete infektsioonide tekkeoht – seda kinnitavad ka turustamisjärgsed andmed. Eriti olulised on siinkohal sellised infektsioonid nagu kopsupõletik, põelonefriit, septiline artriit ja septitseemia.

Tuberkuloos:

Trudexa't saanud patsientidel on täheldatud tuberkuloosi. Tuleks märkida, et enamikel juhtudel oli tegemist kopsuvälise ehk dissemineerunud tuberkuloosiga.

Enne Trudexa-ravi alustamist tuleb kõiki patsiente uurida nii aktiivse kui inaktiivse (latentse) tuberkuloosi suhtes. See peab sisaldama põhjaliku meditsiinilise anamneesi võtmist koos küsimustega põetud tuberkuloosi või võimaliku eelneva kokkupuute kohta aktiivse tuberkuloosiga patsientidega ning eelneva ja/või praeguse immuunsupressiivse ravi kohta. Kõigile patsientidele tuleb teha vajalikud sõeluuringud, näiteks tuberkuliintest ja röntgenülesvõtte rindkerest (kehtida võivad kohalikud soovitusel). Need uuringud soovitatakse kirja panna patsiendi infokaardile. Arstidele tuleb meelde tuletada valenegatiivse tuberkuliintesti ohtu, eriti raskesti haigetel või immuunpuudulikkusega patsientidel.

Aktiivse tuberkuloosi diagnoosimisel ei tohi Trudexa-ravi alustada (vt lõik 4.3).

Latentse tuberkuloosi diagnoosimisel tuleb enne Trudexa-ravi alustamist rakendada sobivat tuberkuloosivastast profülaktikat vastavalt kohalikele soovitustele. Antud olukorras tuleb väga hoolega kaaluda Trudexa-ravist saadava kasu ja võimalike ohtude suhet.

Patsiente tuleb juhendada, et nad pöörduksid arsti poole juhul, kui Trudexa-ravi ajal või pärast seda tekivad tuberkuloosile viitavad nähud/sümptomid (nt püsiv kõha, kõhnumine/kaalulangus, subfebrilne palavik).

Teised oportunistlikud infektsioonid:

Seoses Trudexa-raviga on täheldatud tõsiseid ja raskeid oportunistlikke infektsioone, näiteks *Pneumocystis carinii* pneumoonia, dissemineerunud histoplasmoos, listerioos ja aspergilloos.

Kui Trudexa't saaval patsiendil avalduvad infektsioonide pikaajalised/atüüpilised nähud/sümptomid või tekib seisundi üldine halvenemine, tuleb arvestada valdavate oportunistlike infektsioonide võimalusega.

Hepatiit B reaktivatsioon

Hepatiit B reaktivatsiooni on esinenud TNF-antagoniste, sh Trudexa't saavatel patsientidel, kes on selle viiruse kroonilised kandjad. Mõned juhud on olnud letaalse lõppega. Patsiente, kellel on HBV infektsiooni risk tuleb enne Trudexa-ravi hinnata HBV infektsioonile eelnevate tõendite suhtes. Trudexa-ravi vajavaid HBV kandjaid tuleb kogu ravi jooksul ja mõne kuu jooksul pärast ravi lõppu hoolikalt jälgida aktiivse HBV infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes. Puuduvad piisavad andmed samaaegselt viirusevastast ja TNF-antagonisti ravi saavate patsientide ravimise kohta vältimaks HBV reaktivatsiooni. Patsientidel, kellel areneb HBV reaktivatsioon, tuleb Trudexa-ravi katkestada ja alustada efektiivset viirusevastast ravi koos sobiva toetava raviga.

Neuroloogilised reaktsioonid

TNF-antagonistide (sealhulgas Trudexa) kasutamist on harvadel juhtudel seostatud demüeliniseeriva haiguse kliiniliste sümptomite ja/või röntgenleiu uue avaldumise või süvenemisega. Arstid peavad ettevaatusega kaaluma Trudexa kasutamist olemasoleva või hiljuti avaldunud kesknärvisüsteemi demüeliniseeriva haigusega patsientidel.

Allergilised reaktsioonid

Kliinilistes uuringutes ei ole Trudexa subkutaanse manustamise puhul kirjeldatud raskekujulisi allergilisi reaktsioone. Trudexa'ga seotud kergemaid allergilisi reaktsioone täheldati kliinilistes uuringutes harva. Turustamisjärgselt on Trudexa manustamisele järgnevatel tõsistest allergilistest reaktsioonidest, sh anafülaksiast, teateid olnud väga harva. Anafülaktilise reaktsiooni või muu raske allergilise reaktsiooni tekkimisel tuleb Trudexa manustamine koheselt lõpetada ja alustada sobivat ravi.

Süstla nõelakaitse sisaldab looduslikku kummit (lateks). See võib lateksile tundlikel patsientidel põhjustada raskeid allergilisi reaktsioone.

Immunosupressioon

Uuringus, mille käigus Trudexa't manustati 64 reumatoidartriidiga patsiendile, ei leitud hilist tüüpi ülitundlikkuse pärssimist, immuunglobuliinide taseme langust või efektor T- ja B-rakkude ning NK-rakkude, monotsüütide/makrofaagide ja neutrofiilide hulga muutust.

Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed haigused

Kontrollitud arvus TNF-antagonistidega teostatud kliinilistes uuringutes täheldati TNF-antagonisti saavate patsientide hulgas rohkem pahaloomulisi kasvaja, sealhulgas lümfoomijuhte võrreldes kontrollpatsientidega. Siiski oli nende juhtude esinemissagedus harv. Lisaks on pikaajalise, kõrge aktiivsusega, põletikulise reumatoidartriidiga patsientidel tõusnud lümfoomirisk, mis komplitseerib riski hindamist. Praeguste teadmiste juures ei saa TNF-antagonistidega ravitud patsientidel lümfoomide ja teiste pahaloomuliste kasvajate võimalikku tekkeriski välistada.

Uuringuid, kuhu oleksid kaasatud patsiendid pahaloomulise kasvajaga anamneesis või mis jätkavad ravi patsientidel, kellel on Trudexa-ravi ajal tekkinud pahaloomuline kasvaja, ei ole läbi viidud. Seega tuleb nendel patsientidel kaaluda Trudexa-ravi erilise ettevaatusega (vt lõik 4.8).

Uurimuslikus kliinilises katses, kus hinnati teise TNF-i pärssiva ravimi, infliksimabi, kasutamist, täheldati mõõduka kuni raske kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (COPD) patsientidel rohkem pahaloomulisi kasvaja (peamiselt kopsu- või pea- ja kaelapiirkonnas) infliksimab-ravi saanud patsientide hulgas võrreldes kontrollgrupiga. Kõik patsiendid olid minevikus rohkelt suitsetanud. Seetõttu peab olema ettevaatlik TNF-antagonisti määramisel kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidele ning patsientidele, kellel pahaloomuliste kasvajate tekkeoht on suurenenud rohke suitsetamise tõttu.

Hematoloogilised reaktsioonid

TNF blokeerivate ainetega seoses on olnud teateid pantsütopeenia, sh aplastilise aneemia, harvadest juhtudest. Trudexa'ga seoses on hematoloogilise süsteemi kõrvaltoimetest, sh meditsiiniliselt olulisest tsütopeeniast (nt trombotsütopeenia, leukopeenia), teatatud harva. Kõikidel Trudexa't kasutavatel patsientidel tuleb soovitada otsida kohest meditsiinilist abi, kui neil ilmnevad vere düskraasiatega viitavad nähud ja sümptomid (nt püsiv palavik, verevalumid, veritsemine, kahvatus). Trudexa-ravi lõpetamist tuleks kaaluda tõendatud märkimisväärsete hematoloogiliste kõrvalekalletega patsientidel.

Vaktsineerimised

Uuringus, kus 226 reumatoidartriidiga täiskasvanud patsiendile manustati adalimumabi või platseebot, täheldati sarnaseid antikeha vastuseid nii standardse 23-valentse pneumokoki vaktsiini kui trivalentse gripiviiruse vaktsiini manustamisel. Puuduvad andmed elusvaktsiinidest lähtuvate infektsioonide sekundaarse ülekande kohta patsientidel, kellele manustatakse Trudexa't. Patsientidele, kes kasutavad Trudexa't, võib samaaegselt manustada ka vaktsiine (v.a elusvaktsiine).

Südame paispuudulikkus

Ühe teise TNF-antagonistiga teostatud kliinilises uuringus on täheldatud südame paispuudulikkuse süvenemist ja südame paispuudulikkusest tingitud suremuse tõusu. Ka Trudexa't saavatel patsientidel on olnud teateid südame paispuudulikkuse süvenemise juhtudest. Kerge südamepuudulikkusega (NYHA klass I/II) patsientidel peab Trudexa't kasutama ettevaatusega. Mõõduka või raske südamepuudulikkuse korral on Trudexa vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Trudexa-ravi tuleb katkestada patsientidel, kellel ilmnevad südame paispuudulikkuse uued või raskemad sümptomid.

Autoimmuunprotsessid

Ravi Trudexa'ga võib põhjustada autoantikehade teket. Pikaajalise Trudexa-ravi mõju autoimmuunhaiguste tekkele ei ole teada. Kui patsiendil tekivad pärast Trudexa kasutamist

sümptomid, mis viitavad luupusetaolisele sündroomile ja patsiendil on tekkinud antikehad kaheaheelalise DNA suhtes, tuleb Trudexa-ravi katkestada (vt lõik 4.8).

TNF-antagonistide ja anakinra samaaegne manustamine

Anakinra ja teise TNF-antagonisti, etanertsepti, samaaegsel kasutamisel täheldati kliinilistes uuringutes raskekujulisi infektsioone; täiendavat kliinilist kasu võrreldes etanertsepti eraldi manustamisega ei ilmnenud. Etanertsepti ja anakinra kombinatsioonravi korral nähtud kõrvaltoimete iseloomu tõttu võib sarnane toksilisus tekkida anakinra ja teiste TNF-antagonistide kombinatsiooni kasutamisel. Seetõttu ei soovitata adalimumabi ja anakinrat omavahel kombineerida.

Kirurgia

Kogemus kirurgiliste protseduuride ohutusest Trudexa'ga ravitud patsientidel on piiratud. Kirurgilise protseduuri planeerimisel tuleb arvesse võtta adalimumabi pikka poolväärtusaega. Patsienti, kes vajab operatsiooni Trudexa-ravi ajal, tuleb hoolikalt infektsioonide suhtes jälgida ja kasutada kohaseid meetmeid. Kogemus käimasoleva artroplastiaga Trudexa't saavate patsientide ohutusest on piiratud.

Peensoole obstruktsioon

Crohni tõve vastase ravi ebaõnnestumine võib viidata fikseerunud fibrootilise striktuuri olemasolule, mis võib vajada kirurgilist ravi. Olemasolevad andmed viitavad sellele, et Trudexa ei halvenda ega põhjusta striktuure.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidiga patsientidel on uuritud Trudexa kasutamist nii monoterapiana kui koos metotreksaadiga. Kui Trudexa't kasutati koos metotreksaadiga, oli antikehade teke väiksem võrreldes Trudexa monoterapiaga. Trudexa manustamine ilma metotreksaadita viis antikehade suurema tekke, adalimumabi kliirensi suurenemise ja efektiivsuse vähenemiseni (vt lõik 5.1).

4.6 Rasedus ja imetamine

Puuduvad kliinilised andmed Trudexa kasutamise kohta rasedatel.

Ahvidega teostatud arengutoksilisuse uuringus ei ilmnenud toksilist toimet emasloomale, embrüotoksilisust ega teratogeensust. Puuduvad prekliinilised andmed adalimumabi postnataalse toksilisuse ja toime kohta viljakusele (vt lõik 5.3).

TNF α inhibeerimise tõttu võib raseduse ajal manustatud adalimumab mõjutada normaalseid immuunreaktsioone vastsündinul. Adalimumabi ei tohi raseduse ajal kasutada. Fertiilses eas naised peavad kasutama adekvaatseid rasestumisvastaseid vahendeid rasedusest hoidumiseks ning jätkama nende kasutamist vähemalt viie kuu jooksul pärast viimast Trudexa-ravi.

Kasutamine rinnaga toitmise ajal

Ei ole teada, kas adalimumab eritub rinnapiima või imendub pärast sissevõtmist süsteemselt.

Rinnaga toitmine ei ole lubatud vähemalt viie kuu jooksul pärast viimast Trudexa-ravi, kuna inimese immuunglobuliinid erituvad rinnapiima.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

Kliinilised uuringud

Trudexa't uuriti 5293 patsiendil kontrollitud ja avatud uuringutes kuni 60 kuu kestel. Need uuringud hõlmasid lühi- ja pikaajalise reumatoidartriidiga ning samuti psoriaatilise artriidiga, anküloseeriva spondüliidiga ja Crohni tõvega patsiente. Tabelis 1 toodud andmed põhinevad kontrollitud uuringutel (I...IX, CLASSIC I, GAIN ja CHARM) (kirjeldatud lõigus 5.1) ning hõlmavad 3271 Trudexa't ja 1809 kontrollitud perioodi kestel platseebot või aktiivset komparaatorit saanud patsienti.

Uuringute I...IX, CLASSIC I, GAIN ja CHARM kontrollitud topeltpimefaasis katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 5,7% Trudexa ja 5,3% kontrollgrupi patsientidest.

Tabelis 1 on organsüsteemide ja esinemissageduse (väga sage $\geq 1/10$; sage $\geq 1/100 < 1/10$; aeg-ajalt $\geq 1/1000$ kuni $\leq 1/100$ ja harv $< 1/1000$) järgi toodud kliinilised ja laboratoorsed kõrvaltoimed, mille põhjuslik seos adalimumabiga uuringutes I...IX, CLASSIC I, GAIN ja CHARM on vähemalt võimalik. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1
Kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed

Organsüsteem	Sagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	alumiste hingamisteede infektsioonid (sh kopsupõletik, bronhiit), viirusinfektsioonid (sh gripisündroom, herpesinfektsioonid), kandidoos, bakteriaalsed infektsioonid (sh kuseteede infektsioonid), ülemiste hingamisteede infektsioon
	Aeg-ajalt	sepsis, oportunistlikud infektsioonid (sh tuberkuloos, histoplasmoos), abstsess, liigeste infektsioon, haava infektsioon, naha infektsioon (sh tselluliit ja impetiigo), pindmised seeninfektsioonid (sh nahk, küüned ja jalad)
	Harv	nekrotiseeruv fastsiit, viraalne meningiit, divertikuliit
Hea- ja pahaloomulised kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Aeg-ajalt	nahapapilloom
	Harv	lümfoom, tahked organite tuumorid (sh rinna-, munasarja-, munandi-), naha lamerakk-kartsinoom
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	lümfopeenia
	Aeg-ajalt	neutropeenia (sh agranulotsütoos), leukopeenia, trombotsütopeenia, aneemia, lümfadenopaatia, leukotsütoos,
	Harv	pantsütopeenia, idiopaatiline trombotsütopeeniline purpur
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	süsteemne erütematoosluupus, angioödem, hüpersensitiivsus ravimitele, sesoonne allergia
	Harv	seerumtõbi
Endokriinsed häired	Harv	kilpnäärmehaigus (sh struuma)

Ainevahetus- ja toitumishäired	Aeg-ajalt	hüpokaleemia, lipiidide taseme tõus, söögiisu häired (sh anoreksia), hüperurikeemia
	Harv	hüperkaltseemia
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	meeleolu häired, rahutus (sh närvilisus ja agitatsioon)
Närvisüsteemi häired	Sage	pearinglus (sh vertigo), peavalu, neuroloogilised tundehäired (sh paresteesiad)
	Aeg-ajalt	sünkoop, migreen, treemor, unehäired
	Harv	hulgikoldekõvastumus
Silma kahjustused	Sage	infektsioon, ärritus või silmapõletik
	Aeg-ajalt	nägemishäire, okulaarsed tundehäired
	Harv	panoftalmiit, iriit, glaukoom
Kõrva ja labürindi kahjustused	Aeg-ajalt	tinnitus, ebamugavustunne kõrvas (sh valu ja paistetus)
	Harv	kuulmiskadu
Südame häired	Aeg-ajalt	ärütmiaid, tahhükardia, palpitatsioonid
	Harv	südameseiskus, koronaararterite puudulikkus, stenokardia, perikardi efusioon
Vaskulaarsed häired	Aeg-ajalt	hüpertensioon, punetus, hematoom
	Harv	vaskulaarne oklusioon, aordistenoos, tromboflebiit, aordi aneurüsm
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	kõha, nasofarüngeaalne valu
	Aeg-ajalt	astma, düspnoe, düsfoonia, nasaalne kongestsioon
	Harv	pulmonaarne ödeem, farüngeaalne ödeem, pleura efusioon, pleuriit
Seedetrakti häired	Sage	kõhulahtisus, kõhuvalu, stomatiit ja suu haavandumine, iiveldus
	Aeg-ajalt	rektaalne hemorraagia, gastriit, oksendamine, düspepsia, kõhupuhitus, kõhukinnisus
	Harv	soolestenoos, koliit, enteriit, ösofagiit
Maksa ja sapiteede häired	Sage	maksaensüümide taseme tõus
	Harv	maksanekroos, hepatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	lööve, dermatiit ja ekseem, pruritus, juuksekadu

	Aeg-ajalt	urtikaaria, psoriaas, ekhümoos ja suurenenud verevalumite teke, purpur
	Harv	multiformne erüteem, pannikuliit
Lihaskoelet, sidekoe ja luu kahjustused	Sage	muskuloskeletaalne valu
	Harv	rabdomüolüüs
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	hematuuria, neerukahjustus, põie ja ureetra sümptomid
	Harv	proteinuuria, neeruvalu
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt	menstruaaltsükli ja emaka veritsemise häired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	süstekoha reaktsioon (sh valu, turse, punetus või pruritus)
	Sage	pürektsia, väsimus (sh asteenia ja haiglane olek)
	Aeg-ajalt	valu rinnas, ödeem, gripilaadne haigus
Uuringud	Aeg-ajalt	vere kreatiinfosfokinaasi taseme tõus, aktiveeritud osalise tromboplastiini aja pikenemine, autoantikehade esinemine
Vigastus ja mürgitus	Aeg-ajalt	juhuslikud vigastused, halvenenud paranemine

Süstekoha reaktsioonid

Kaheteistkümnes kontrollitud uuringus tekkisid süstekoha reaktsioonid (punetus ja/või sügelus, verejooks, valu või turse) 16% Trudexa-ravi saanud patsientidest, võrreldes 10%-ga platseebo või aktiivse kontrolli puhul. Süstekoha reaktsioonide tõttu ei olnud üldjuhul vaja ravi katkestada.

Infektsioonid

Kaheteistkümnes kontrollitud uuringus oli infektsiooni esinemissagedus Trudexa patsientidel 1,49 patsient-aasta kohta ja platseebo ning aktiivse kontroll-raviga patsientidel 1,42 patsient-aasta kohta. Infektsioonid olid põhiliselt ülemiste hingamisteede infektsioonid, bronhiit ja kuseteede infektsioonid. Enamik patsiente jätkas Trudexa-ravi pärast infektsiooni taandumist.

Rasketel infektsioonide esinemissagedus oli Trudexa puhul 0,03 patsient-aasta kohta ja platseebo ning aktiivse kontroll-ravi puhul 0,03 patsient-aasta kohta.

Kontrollitud ja avatud Trudexa-uuringutes on olnud teateid rasketest infektsioonidest (sh harva fataalsed infektsioonid): tuberkuloosijuhud (sh miliaarsed ja ekstrapulmonaarsed lokatsioonid) ja invasiivsed oportunistlikud infektsioonid (nt dissemineerunud histoplasmoos, *Pneumocystis carinii*-kopsupõletik, aspergilloos ja listerioos). Enamik tuberkuloosijuhte ilmnes esimese kaheksa kuu jooksul pärast ravi alustamist ja need võivad peegeldada latentse haiguse uut puhangut.

Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed haigused

Kümne Trudexa-uuringu (I-IX ja CHARM) kontrollitud osades, kestusega vähemalt 12 nädalat, täheldati mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidiga, psoriaatilise artriidiga, anküloseeriva spondüliidiga ja Crohni tõvega patsientidel pahaloomulisi kasvaja (v.a lümfoom või mittemelanoom

nahavähk) sagedusega (95%-usaldusvahemik) 5,7 juhtu (3,3; 10,1) 1000 patsientaasta kohta 2887 Trudexa't saanud patsiendi hulgas versus 4,1 juhtu (1,5; 10,9) 1000 patsientaasta kohta 1570 kontrollgrupi patsiendi hulgas (keskmine ravikestus oli Trudexa't saanud patsientidel 5,7 kuud ja kontrollgrupis 5,5 kuud). Mittemelanoom nahavähkide esinemissagedus (95%-usaldusvahemik) oli 7,6 juhtu (4,7; 12,4) 1000 patsientaasta kohta Trudexa't saanud patsientidel ja 2,0 juhtu (0,5; 8,2) 1000 patsientaasta kohta kontrollgrupi patsientidel. Nendest nahavähkidest täheldati lamerakulisi kartsinoome esinemissagedusega (95%-usaldusvahemik) 2,4 juhtu (1,0; 5,7) 1000 patsientaasta kohta Trudexa't saanud patsientidel ja 0 juhtu 1000 patsientaasta kohta kontrollgrupi patsientidel. Lümfoomide esinemissagedus (95%-usaldusvahemik) oli 1,0 juhtu (0,2; 3,8) 1000 patsientaasta kohta Trudexa't saanud patsientidel ja 1,0 juhtu (0,1; 7,3) 1000 patsientaasta kohta kontrollgrupi patsientidel.

Kui kombineerida kontrollitud osad kümnest (I-IX ja CHARM) kliinilisest uuringust ja käimasolevat laiendatud avatud uuringut, mille keskmiseks kestuseks on ligikaudu 2 aastat ja mis hõlmab 4843 patsienti ning mille ravikestus ületab 13000 patsientaastat, on pahaloomuliste kasvajate (v.a lümfoomid või mittemelanoom nahavähid) esinemissageduseks ligikaudu 13,6 juhtu 1000 patsientaasta kohta. Mittemelanoom nahavähkide esinemissagedus on ligikaudu 9,0 juhtu 1000 patsientaasta kohta ja lümfoomide esinemissagedus ligikaudu 1,2 juhtu 1000 patsientaasta kohta.

Peamiselt reumatoidartriidiga patsientidel põhinevate turustamisjärgsete kogemuste (jaanuarist 2003) põhjal on pahaloomuliste kasvajate (v.a lümfoom või mittemelanoom nahavähk) esinemissagedus ligikaudu 1,7 juhtu 1000 patsientaasta kohta. Mittemelanoom nahavähkide ja lümfoomide esinemissagedused on vastavalt ligikaudu 0,2 ja 0,4 juhtu 1000 patsientaasta kohta (vt lõik 4.4).

Autoantikehad

Autoantikehade leidu seerumiproovides uuriti reumatoidartriidi uuringutes I...V mitmel ajahetkel. Nendes uuringutes täheldati 24. nädalal antinukleaarsete antikehade positiivseid tiitreid 11,9% Trudexa't saanud ja 8,1% platseebot ja kontroll-ravi saanud patsientidest, kellel oli olnud negatiivne lähteväärtus. Kahel Trudexa'ga ravitud patsiendil 3441-st kõigist reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidi uuringutes ravitud patsientidest ilmesid esmaselt tekkinud luupusetaolisele sündroomile viitavad kliinilised nähud. Patsiendid paranesid pärast ravi ärajätmist. Ühelgi patsiendil ei tekkinud luupusnefriiti ega kesknärvisüsteemi sümptomeid.

Maksaensüümide tõusud

Reumatoidartriidi kliinilised uuringud: reumatoidartriidi kontrollitud kliinilistes uuringutes (uuringud I...IV) olid ALAT tõusud adalimumabi või platseebot saavatel patsientidel sarnased. Varajase reumatoidartriidiga patsientidel (haiguse kestus vähem kui 3 aastat) (uuring V) olid ALAT tõusud sagedasemad kombinatsioonravi korral (Trudexa/metotreksaat), võrreldes metotreksaat- või Trudexa monoterapiaga.

Psoriaatilise artriidi kliinilised uuringud: ALAT tõusud olid sagedasemad psoriaatilise artriidiga patsientidel (uuringud VI...VII), võrreldes reumatoidartriidi kliiniliste uuringute patsientidega.

Kõikides uuringutes (I...VII) olid suurenenud ALAT-ga patsiendid asümptomaatilised ning enamik tõuse olid pöörduvad ja lahenesid ravi jätkudes.

Crohni tõve kliinilised uuringud: kontrollitud kliinilistes uuringutes olid ALAT tõusud adalimumabi või platseebot saavatel patsientidel sarnased.

Teised turustamisjärgsel järelevalvel ja 4. faasi kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed

Täiendavatest kõrvaltoimetest tabelis 2 on teatatud 4. faasi kliiniliste uuringute käigus või turustamisjärgsel järelevalvel:

Tabel 2

Kõrvaltoimed turustamisjärgsel järelevalvel ja 4. faasi kliinilistes uuringutes

Organsüsteem	Kõrvaltoime
Maksa ja sapiteede häired	hepatiit B reaktivatsioon
Närvisüsteemi häired	demüelinisatsiooni häired (nt optiline neuroit)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	interstitsiaalne kopsuhaigus, sh pulmonaarne fibroos
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	kutaanne vaskuliit
Imuunsüsteemi häired	anafülaksia

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes ei täheldatud annust piiravat toksilisust. Suurim uuritud annus on olnud korduvalt veeni manustatud 10 mg/kg.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: selektiivsed immuunsupressiivsed ained, ATC-kood: L04AA17

Toimemehhanism

Adalimumab seondub spetsiifiliselt TNF-iga ja neutraliseerib TNF-i bioloogilise funktsiooni, blokeerides selle koostoime p55 ja p75 rakupinna TNF-retseptoritega.

Adalimumab moduleerib ka TNF-i poolt indutseeritud või reguleeritud bioloogilisi reaktsioone, sealhulgas leukotsüütide migratsiooni eest vastutavate adhesioonimolekulide taseme muutusi (ELAM-1, VCAM-1 ja ICAM-1: $IC_{50} = 1...2 \times 10^{-10} \text{ M}$).

Farmakodünaamilised toimed

Reumatoidartriidiga patsientidel täheldati pärast Trudexa-ravi ägeda faasi põletikunäitajate (C-reaktiivne valk (CRV) ja erütrotsüütide settimisea (ESR)) ning seerumi tsütokiinide (IL-6) kiiret langust võrreldes lähteväärtustega. Pärast Trudexa manustamist vähenes ka kõhre lagunemise eest vastutavat kudede remodelleerumist põhjustavate maatriks-metalloproteinaaside (MMP-1 ja MMP-3) sisaldus seerumis. Trudexa-ravi saanud patsientidel paranesid tavaliselt kroonilise põletiku verenäitajad.

CRV taseme kiiret langust täheldati ka Crohni tõvega patsientidel.

Kliinilised uuringud

Reumatoidartriit

Reumatoidartriidi kliinilistes uuringutes on Trudexa't uuritud enam kui 3000 patsiendil. Mõnedel patsientidel oli ravi kestus kuni 60 kuud. Trudexa efektiivsust ja ohutust reumatoidartriidi ravis uuriti viies randomiseeritud ja kontrollitud topeltpimeuuringus.

Uuringus I osales 271 mõõduka või raske ägeda reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 eluaasta, kes polnud allunud ravile vähemalt ühe haigust moduleeriva antireumaatilise ravimiga ja kellel

metotreksaadi iganädalaste annuste 12,5...25 mg (10 mg metotreksaadi talumatuse korral) toime oli olnud ebapiisav ja kelle iganädalane metotreksaadi annus olid muutumatu (10...25 mg). Uuringu käigus manustati 20, 40 või 80 mg Trudexa't või platseebot igal teisel nädalal 24 nädala jooksul.

Uuringus II osales 544 mõõduka või raske ägeda reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 eluaasta, kes polnud allunud ravile vähemalt ühe haigust moduleeriva antireumaatilise ravimiga. Igal teisel nädalal manustati naha alla 20 või 40 mg Trudexa't, platseebot manustati vahepealsetel nädalatel või iga nädal 26 nädala jooksul; platseebot manustati kord nädalas sama kaua. Teiste haigust moduleerivate antireumaatiliste ravimite kasutamine ei olnud lubatud.

Uuringus III osales 619 mõõduka või raske ägeda reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 eluaasta, kellel metotreksaadi iganädalaste annuste 12,5...25 mg (10 mg metotreksaadi talumatuse korral) toime oli olnud ebapiisav ja kelle iganädalane metotreksaadi annus olid muutumatu (12,5...25 mg). Selles uuringus oli kolm gruppi. Esimene sai platseebot kord nädalas 52 nädala jooksul. Teine sai 20 mg Trudexa't kord nädalas 52 nädala jooksul. Kolmas grupp sai 40 mg Trudexa't igal teisel nädalal koos platseebo manustamisega vahepealsetel nädalatel. Seejärel lülitati patsiendid avatud disainiga lisafaasi, kus igal teisel nädalal kuni 60 kuu kestel manustati 40 mg Trudexa't.

Uuringus IV hinnati peamiselt ohutust 636 mõõduka või raske ägeda reumatoidartriidiga patsiendil vanuses ≥ 18 eluaasta. Patsiendid võisid olla mitte saanud eelnevat ravi haigust moduleeriva antireumaatilise ravimiga või jätkata eelnevalt saadud ravi eeldusel, et ravi oli muutumatult kestnud vähemalt 28 päeva. Need ravivõimalused on metotreksaat, leflunomiid, hüdroksüklorokiin, sulfasalasiin ja/või kullasoolad. Patsiendid randomiseeriti saama 40 mg Trudexa't või platseebot igal teisel nädalal 24 nädala jooksul.

Uuringus V uuriti 799 täiskasvanud patsienti, kellele ei olnud eelnevalt metotreksaati manustatud ning kellel esines mõõdukas kuni raske aktiivne varajane reumatoidartriit (keskmine haiguse kestus vähem kui 9 kuud). Selles uuringus hinnati 104 nädala jooksul Trudexa (manustatuna annuses 40 mg üle nädala) ja metotreksaadi kombinatsioonravi, Trudexa monoterapia (manustatuna annuses 40 mg üle nädala) ning metotreksaadi monoterapia efektiivsust nähtude ja sümptomite vähenemises ning liigesekahjustuse progresseerumise määras reumatoidartriidi korral.

Uuringute I, II ja III esmane tulemusnäitaja ja uuringu IV teisene tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kes saavutasid ACR 20 vastuse 24. või 26. nädalal. Uuringus V oli esmaseks tulemusnäitajaks patsientide protsent, kes saavutasid ACR 50 vastuse 52. nädalal. Uuringus III ja V oli täiendavaks esmaseks tulemusnäitajaks haiguse progresseerumise aeglustumine (röntgenleiu põhjal). Uuringus III oli esmane tulemusnäitaja ka muutused elukvaliteedis.

ACR vastus

ACR 20, 50 ja 70 vastuse saavutanud Trudexa'ga ravitud patsientide protsent oli ühtiv uuringutes I, II ja III. Tabelis 3 on esitatud 40 mg igal teisel nädalal manustamise tulemused.

**Tabel 3: ACR vastused platseebokontrolliga uuringutes
(patsientide protsent)**

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

^a Uuring I 24. nädalal, uuring II 26. nädalal ja uuring III 24. ja 52. nädalal

^b 40 mg Trudexa manustamine igal teisel nädalal

^c MTX = metotreksaat

**p < 0,01, Trudexa versus platseebo

Uuringutes I-IV olid 24. või 26. nädalal paranenud kõik ACR vastuse üksikkomponendid (valulike ja turses liigeste arv, arsti ja patsiendi hinnang haiguse aktiivsusele ja valule, puude indeksi (HAQ) skoor ja CRV (mg/dl) väärtused) platseeboga võrreldes. Uuringus III jäid paranenud näitajad püsima 52 nädala kestel. Lisaks jäid ACR vastuse määrad enamusel patsientidel püsima ka järgnevas avatud disainiga lisafaasis kuni 104. nädalani. 114 patsienti 207-st said 40 mg Trudexa't igal teisel nädalal 60 kuu kestel. Nendest 86, 72 ja 41 patsiendil oli ACR vastus 60. kuul vastavalt 20/50/70.

Uuringus IV oli Trudexa't ja tavaravi saanud patsientide ACR 20 vastus statistiliselt oluliselt parem kui patsientidel, kes said platseebot koos tavaraviga (p < 0,001).

Uuringutes I-IV saavutasid Trudexa'ga ravitud patsiendid platseeboga võrreldes statistiliselt olulised ACR 20 ja 50 vastused juba 1...2 nädalat pärast ravi alustamist.

Uuringus V, mis viidi läbi varajase reumatoidartriidiga patsientidel, kellele ei olnud eelnevalt metotreksaati manustatud, saavutati Trudexa ja metotreksaadi kombinatsioonraviga kiiremini märkimisväärselt suuremad ACR vastused kui metotreksaadi monoterapia ja Trudexa monoterapia korral 52. nädalal ning saavutatud vastused püsisid stabiilsetena 104. nädalani (vt tabel 4).

**Tabel 4: ACR vastused uuringus V
(protsent patsientidest)**

Vastus	MTX n=257	Trudexa n=274	Trudexa/MT X n=268	p- väärtus ^a	p- väärtus ^b	p-väärtus ^c
ACR 20						
52. nädal	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	< 0,001	0,043
104. nädal	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
52. nädal	45,9%	41,2%	61,6%	< 0,001	< 0,001	0,317
104. nädal	42,8%	36,9%	59,0%	< 0,001	< 0,001	0,162

ACR 70						
52. nädal	27,2%	25,9%	45,5%	< 0,001	< 0,001	0,656
104. nädal	28,4%	28,1%	46,6%	< 0,001	< 0,001	0,864

a. p-väärtus on leitud pärast metotreksaadi monoterapia ja Trudexa/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U testi.

b. p-väärtus on leitud pärast Trudexa monoterapia ja Trudexa/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U testi.

c. p-väärtus on leitud pärast Trudexa monoterapia ja metotreksaadi monoterapia tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U testi.

52. nädalaks saavutasid kliinilise remissiooni (DAS28 < 2,6) 42,9% patsientidest, kes said Trudexa/metotreksaadi kombinatsioonravi, võrrelduna 20,6% patsientidest, kes said monoterapiana metotreksaati ning 23,4% patsientidest, kes said Trudexa monoterapiat. Trudexa/metotreksaadi kombinatsioonravi oli nii kliiniliste kui statistiliste näitajate poolest üle metotreksaadi ($p < 0,001$) ja Trudexa monoterapiast ($p < 0,001$), saavutades madala haiguse taseme patsientidel, kellel oli hiljuti diagnoositud mõõdukas kuni raske reumatoidartriit. Vastus kahele monoterapiavormile oli sarnane ($p = 0,447$).

Radiograafiline vastus

Uuringus III, kus Trudexa'ga ravitud patsientidel oli keskmine reumatoidartriidi kestus umbes 11 aastat, hinnati struktuurilist liigesekahjustust radiograafiliselt ja väljendati muutusena modifitseeritud Sharp koguskooris (*modified total Sharp score*) ja tema komponentides, erosiivsuse astmes (*erosion score*) ja liigesepilu kitsenemise skooris (*joint space narrowing score*). Trudexa/metotreksaadi patsientidel täheldati 6. ja 12. ravikuul märkimisväärselt vähem radiograafilist progressiooni kui patsientidel, kes said ainult metotreksaati (vt tabel 5). Avatud lisafaasi andmed näitasid, et liigesekahjustuse progressiooni vähenenud määr säilitatakse grupil patsientidel 60 kuu jooksul. 113 patsienti 207-st, keda raviti 40 mg Trudexa'ga igal teisel nädalal, hinnati radiograafiliselt 5. aastal. Nendest 66 patsiendil ei täheldatud liigesekahjustuse progressiooni (muutus Sharp koguskooris 0 või vähem).

Tabel 5: Keskmised radiograafilised muutused 12 kuu jooksul uuringus III

	Platseebo/ MTX ^a	TRUDEXA/MTX 40 mg igal teisel nädalal	Platseebo/MTX- TRUDEXA/MTX (95% usaldusvahemik ^b)	P-väärtus
Sharp koguskoor	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0.001 ^c
Erosiivsuse aste	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0.001
JSN ^d skoor	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^ametotreksaati

^b95% metotreksaadi ja Trudexa tulemuste muutuse erinevuste usaldusvahemik

^cpõhineb *rank* analüüsil

^dliigesepilu kitsenemine

Uuringus V hinnati struktuurilist liigesekahjustust radiograafiliselt ja väljendati muutusena modifitseeritud Sharp koguskooris (vt tabel 6).

Tabel 6: Keskmised radiograafilised muutused 52. nädalal uuringus V

	MTX n=257 (95% usaldusvahemik)	Trudexa n=274 (95% usaldusvahemik)	Trudexa/MTX n=268 (95% usaldusvahemik)	p- väärtus ^a	p- väärtus ^b	p- väärtus ^c
Sharp koguskoor	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Erosiivsuse aste	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 skoor	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

- a. p-väärtus on leitud pärast metotreksaadi monoterapia ja Trudexa/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U testi.
- b. p-väärtus on leitud pärast Trudexa monoterapia ja Trudexa/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U testi.
- c. p-väärtus on leitud pärast Trudexa monoterapia ja metotreksaadi monoterapia tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U testi.

Pärast 52 nädalat ja 104 nädalat kestnud ravi oli haiguse progressioonita (muutus algväärtusest modifitseerituna Sharp koguskooris $\leq 0,5$) patsientide protsent märkimisväärselt suurem Trudexa/metotreksaadi kombinatsioonravi saanud patsientide hulgas (vastavalt 63,8% ja 61,2%), võrrelduna metotreksaadi monoterapiat saanutega (vastavalt 37,4% ja 33,5%, $p < 0,001$) ning Trudexa monoterapiat saanud patsientidega (vastavalt 50,7%, $p < 0,002$ ja 44,5%, $p < 0,001$).

Elukvaliteet ja füüsiline funktsioon

Neljas originaalses, adekvaatses ja kontrollitud uuringus kasutati tervisega seotud elukvaliteedi ja füüsilise funktsiooni hindamiseks tervise hindamise küsimustiku (*Health Assessment Questionnaire – HAQ*) puude indeksi, mis oli III uuringu 52. nädala eelnevalt määratletud esmane tulemusnäitaja. Kõik Trudexa annused/skeemid kõigis neljas uuringus näitasid platseeboga võrreldes HAQ puude indeksi statistiliselt oluliselt suuremat paranemist lähteväärtusest 6. kuuni ning uuringus III täheldati sama 52. nädalal. Tervise lühiküsimustiku (SF 36) tulemused toetavad neid leide Trudexa kõigi annuste/skeemide puhul kõigis neljas uuringus koos statistiliselt olulise füüsilise komponendi koondskoori ning statistiliselt oluliste valu ja vitaalsuse skooridega igal teisel nädalal manustatud 40 mg annuse puhul. Väsimuse statistiliselt olulist vähenemist, mida mõõdeti kroonilise haiguse ravi funktsionaalse hinnangu skoori põhjal, täheldati kõigis kolmes uuringus, kus seda hinnati (uuringud I, II ja III).

Uuringus III püsis füüsilise funktsiooni paranemine avatud ravi 260 nädala (60 kuu) kestel. Elukvaliteedi paranemist mõõdeti kuni 156. nädalani (36 kuud) ja paranemine püsis selle aja jooksul.

Uuring V näitas HAQ puude indeksi ja SF 36 füüsilise osa oluliselt suuremat paranemist ($p < 0,001$) Trudexa/metotreksaadi kombinatsioonravi korral, võrrelduna metotreksaadi monoterapiaga ja Trudexa monoterapiaga. Mõlemal juhul mõõdeti vastavaid näitajaid 52. nädalal ning need säilisid 104. nädalani.

Psoriaatiline artriit

Mõõduka kuni raske aktiivse psoriaatilise artriidiga patsientidele manustati Trudexa't annuses 40 mg üle nädala kahe platseebokontrollitud uuringu käigus (uuringud VI ja VII). Uuring VI kestis 24 nädalat ning hõlmas 313 täiskasvanud patsienti, kelle vastus ravile mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega jäi ebapiisavaks (ligikaudu 50% nendest patsientidest kasutasid metotreksaati). Uuring VII kestis 12 nädalat ning hõlmas 100 patsienti, kelle vastus ravile haigust moduleerivate antireumaatiliste ravimitega jäi ebapiisavaks.

Tänu väikesele uuritud patsientide arvule puuduvad küllaldased tõendid Trudexa efektiivsusest anküloseeriva spondüliidi-laadse psoriaatilise artropaatiaga patsientidel (vt tabel 7).

Tabel 7: ACR vastus platseebokontrollitud psoriaatilise artriidi uuringutes (protsent patsientidest)

Vastus	Uuring VI		Uuring VII	
	Platseebo N=162	Trudexa N=151	Platseebo N=49	Trudexa N=51
ACR 20				
12. nädal	14%	58%***	16%	39%*
24. nädal	15%	57%***	N/A	N/A
ACR 50				
12. nädal	4%	36%***	2%	25%***
24. nädal	6%	39%***	N/A	N/A
ACR 70				
12. nädal	1%	20%***	0%	14%*
24. nädal	1%	23%***	N/A	N/A

*** p < 0,001 kõigi Trudexa ja platseebo vaheliste võrdluste korral

* p < 0,05 kõigi Trudexa ja platseebo vaheliste võrdluste korral

N/A - ei ole kohaldatav

ACR vastused uuringus VI olid sarnased nii samaaegse metotreksaat-ravi korral kui ilma selleta.

Trudexa't saanud patsientidel paranes HAQ ja tervise lühiküsimustiku (SF 36) alusel hinnatud füüsiline funktsioon lähteväärtusest kuni 24. nädalani.

Anküloseeriv spondüliit

Aktiivse anküloseeriva spondüliidiga 393 patsiendil, kelle vastus konventsionaalsele ravile oli olnud ebapiisav, hinnati Trudexa toimet (40 mg üle nädala) kahes randomiseeritud, 24-nädalases topelt-pimedas, platseebokontrollitud uuringus [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) oli kõikides gruppides 6,3]. 79 (20,1%) patsienti raviti samaaegselt haigust modifitseerivate antireumaatiliste ainetega ja 37 (9,4%) patsienti glükokortikoididega. Pimedale perioodile järgnes avatud periood, mille jooksul said patsiendid üle nädala subkutaanselt 40 mg Trudexa't täiendava 28 nädala jooksul. Isikud (n = 215, 54,7%), kes ei saavutanud 12., 16. või 20. nädalal ASAS-i 20, said üle nädala varajases avatud uuringus subkutaanselt 40 mg adalimumabi ja järgnevates topelt-pimedates statistilistes analüüsides käsitleti neid kui ravile mittevastanuid. 315 patsiendiga suurema uuringu (VIII) tulemused näitasid, et võrreldes platseeboga toimus Trudexa'ga ravitud patsientidel statistiliselt oluline anküloseeriva spondüliidi nähtude ja sümptomite paranemine. Esmalt täheldati olulist vastust 2. nädalal ning see püsis läbi 24 nädala (Tabel 8).

**Tabel 8 – Tõhususe vastused platseebokontrollitud AS uuringus – Uuring VIII
Nähtude ja sümptomite vähenemine**

Vastus	Platseebo N=107	Trudexa N=208
ASAS ^a 20		
2. nädal	16%	42%***
12. nädal	21%	58%***
24. nädal	19%	51%***
ASAS 50		
2. nädal	3%	16%***
12. nädal	10%	38%***
24. nädal	11%	35%***
ASAS 70		
2. nädal	0%	7%**
12. nädal	5%	23%***

24.nädal	8%	24%***
BASDAI ^b 50		
2. nädal	4%	20%***
12. nädal	16%	45%***
24. nädal	15%	42%***

***, ** Statistiliselt oluline $p < 0,001$, $< 0,01$ korral kõikide võrdluste jaoks Trudexa ja platseebo vahel 2., 12. ja 24. nädalal.

^a Anküloseeriva spondüliidi hinnangud

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Nii SF36 kui ka Anküloseeriva Spondüliidi Elukvaliteedi Küsimustiku (ASQoL) põhjal toimus Trudexa'ga ravitud patsientidel märkimisväärselt suurem paranemine 12. nädalal, mis jäi püsima kuni 24. nädalani.

Sarnaseid arengusuundi (kõik ei olnud statistiliselt olulised) võis täheldada ka 82 aktiivse anküloseeriva spondüliidiga täiskasvanul läbi viidud väiksemas, randomiseeritud, topelt-pimedas, platseebokontrollitud uuringus (IX).

Crohni tõbi

Trudexa ohutust ja efektiivsust hinnati rohkem kui 1400-l mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõvega patsiendil (Crohni tõve aktiivsuse indeks (*Crohn's Disease Activity Index* - CDAI) ≥ 220 ja ≤ 450) randomiseeritud topelpimedates platseebokontrollitud uuringutes. 478-l registreeritud patsiendil (32%) oli raske haigus (CDAI tase > 300 ja samaaegne kortikosteroid ja/või immunosupressant) vastavalt näidustuses määratletud populatsioonile (vt lõik 4.1). Samaaegne aminosalitsülaatide, kortikosteroidide, ja/ või immunomoduleerivate ainete stabiilsete annuste kasutamine oli lubatud ja 79% patsientidest jätkas vähemalt ühe sellise ravimi võtmist.

Kliinilise paranemise algust (defineeritud kui CDAI < 150) hinnati kahes uuringus, CLASSIC 1 ja GAIN. CLASSIC 1 uuringus randomiseeriti 299 TNF-antagoniste varem mitte saanud patsiendid ühte neljast ravigrupist; platseebo 0- ja 2. nädalal, 160 mg Trudexa't 0-nädalal ja 80 mg 2. nädalal, 80 mg 0-nädalal ja 40 mg 2. nädalal ning 40 mg 0-nädalal ja 20 mg 2. nädalal. Uuringus GAIN randomiseeriti 325 patsienti, kellel oli ravivastus kadunud või kes ei talunud infliximabi; manustati kas 160 mg Trudexa't 0-nädalal ja 80 mg 2. nädalal või platseebot 0- ja 2. nädalal. Esmast ravivastust mitteandnud patsiendid arvati uuringutest välja ja seetõttu neid patsiente edasi ei hinnatud.

Kliinilise paranemise jätkumist hinnati uuringus CHARM. CHARM'is said 854 patsienti 80 mg 0-nädalal ja 40 mg 2. nädalal, 4. nädalal said patsiendid juhuslikkuse alusel 40 mg igal teisel nädalal, 40 mg igal nädalal või platseebot, kogu uuringu kestus oli 56 nädalat. Patsiendid, kes said kliinilise vastuse (vähenemine CDAI ≥ 70) 4. nädalal stratifitseeriti ja analüüsiti eraldi nendest, kellel 4. nädalaks ei olnud kliinilist vastust. Kortikosteroidi lubati kasutada pärast 8. nädalat.

CLASSIC I ja GAIN uuringutes saavutatud paranemise induktsioon ja vastuse määrad on toodud tabelis 9.

**Tabel 9: Kliinilise paranemise induktsioon ja ravivastus
(Patsientide protsent)**

	CLASSIC I: Infliximabi mittekasutanud patsiendid			GAIN: Infliximabi varem kasutanud patsiendid	
	Platseebo N=74	Trudexa 80/40 mg N = 75	Trudexa 160/80 mg N=76	Platseebo N=166	Trudexa 160/80 mg N=159
4. nädal					
Kliiniline paranemine	12%	24%	36%*	7%	21%*
Kliiniline ravivastus (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Kõik p-väärtused on paariviisilised proportsioonide võrdlused Trudexa versus platseebo

* p < 0,001

* p < 0,01

Sarnaseid paranemise määrasid täheldati 160/80 mg ja 80/40 mg induktsiooniskeemide puhul 8. nädalal ja kõrvaltoimeid esines rohkem grupil 160/80 mg.

Uuringus CHARM esines 4. nädalal 58% (499/854) patsientidest kliiniline vastus ja neid hinnati primaaranalüüsiga. Nendest, kellel ilmnes ravivastus 4. nädalaks, olid 48% eelnevalt saanud teist anti-TNF ravi. Paranemise ja ravivastuse määrade säilimine on toodud tabelis 10. Kliinilise paranemise tulemused jäävad suhteliselt konstantseks olenemata eelnevast TNF antagonistide manustamisest.

**Tabel 10: Kliinilise paranemise ja ravivastuse säilimine
(Patsientide protsent)**

	Platseebo	40 mg Trudexa't igal teisel nädalal	40 mg Trudexa't igal nädalal
26. nädal	N=170	N=172	N=157
Kliiniline paranemine	17%	40%*	47%*
Kliiniline vastus (CR-100)	27%	52%*	52%*
Patsiendid steroididevabal paranemisel >=90 päeva ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
56. nädal	N=170	N=172	N=157
Kliiniline paranemine	12%	36%*	41%*
Kliiniline vastus (CR-100)	17%	41%*	48%*
Patsiendid steroididevabal paranemisel >=90 päeva ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* p < 0.001 Trudexa versus platseebo paariviisiline proportsioonide võrdlus

** p < 0.02 Trudexa versus platseebo paariviisiline proportsioonide võrdlus

^a Nendest, kes saavad ka kortikosteroide

Patsientide hulgast, kellel ei olnud vastust 4. nädalal, saavutas 43% Trudexa't saavat patsienti, võrreldes 30% platseebogrupi patsientidega, ravivastuse 12. nädalaks. Need tulemused näitavad, et mõned patsiendid, kes ei saavutanud ravivastust 4. nädalaks, võivad saada kasu ravi jätkamisest 12. nädalani. Ravi, mis kestis kauem kui 12 nädalat, ei andnud tulemuseks märkimisväärselt rohkem ravivastuseid (vt lõik 4.2).

Elukvaliteet

Uuringutes CLASSIC I ja GAIN saadi statistiliselt oluline paranemine haigus-spetsiifilise põletikulise soolehaiguse küsimustiku (IBDQ) kogusummas 4. nädalal patsientidel, kellele manustati juhuslikkuse alusel kas Trudexa 80/40 mg või 160/80 mg võrreldes platseeboga; sama tulemus saadi ka 26. ja 56. nädalal uuringus CHARM, kui adalimumab-ravi saanud gruppi võrreldi platseebo-grupiga.

Immunogeensus

Adalimumabivastaste antikehade moodustumine on seotud adalimumabi suurenenud kliirensi ja vähenenud efektiivsusega. Puudub ilmne korrelatsioon adalimumabivastaste antikehade olemasolu ja kõrvaltoimete vahel.

Uuringutes I, II ja III osalenud patsiente uuriti 6...12-kuulise perioodi jooksul mitmel ajahetkel adalimumabivastaste antikehade suhtes. Kesketes uuringutes leiti adalimumabivastaseid antikehi 5,5% (58/1053) adalimumabi saanud patsientidest, võrreldes 0,5%-ga (2/370) platseebo puhul. Patsientidel, kes ei saanud samaaegselt metotreksaati, oli esinemissagedus 12,4%, võrreldes 0,6%-ga, kui adalimumabi kasutati lisaks metotreksaadile.

Psoriaatilise artriidiga patsientidel leiti adalimumabivastaseid antikehi 10% (38/376) adalimumabi saanud patsientidest. Patsientidel, kes ei saanud samaaegselt metotreksaati, oli esinemissagedus 13,5% (24/178), võrreldes 7%-ga (14/198), kui adalimumabi kasutati lisaks metotreksaadile.

Anküloseeriva spondüliidiga patsientidel leiti adalimumabivastaseid antikehi 8,3% (17/204) adalimumabi saanud patsientidest. Patsientidel, kes ei saanud samaaegselt metotreksaati, oli esinemissagedus 8,6% (16/185), võrreldes 5,3%-ga (1/19), kui adalimumabi kasutati lisaks metotreksaadile.

Crohni tõvega patsientidel identifitseeriti adalimumabi antikehade olemasolu 7 adalimumabiga ravitud isikul 269-st (2,6%).

Kuna immunogeensus analüüsid on preparaadi-spetsiifilised, ei saa võrrelda antikehade teket erinevate ravimite puhul.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast ühekordse 40 mg annuse subkutaanset manustamist olid adalimumabi imendumine ja jaotumine aeglased; maksimaalne kontsentratsioon seerumis saabus umbes 5 päeva pärast manustamist. Kolme uuringu põhjal leitud adalimumabi keskmine absoluutne biosaadavus pärast ühekordse 40 mg subkutaanse annuse manustamist oli 64%. Pärast ühekordsete intravenoossete annuste (0,25...10 mg/kg) manustamist olid kontsentratsioonid proportsionaalsed annusega. Pärast 0,5 mg/kg (u 40 mg) annuste manustamist oli kliirens 11...15 ml/tunnis, jaotusruumala (V_{ss}) 5...6 liitrit ja keskmine terminaalne poolväärtusaeg ligikaudu 2 nädalat. Raske reumatoidartriidiga patsientidelt võetud sünoviaalvedelikus oli adalimumabi kontsentratsioon 31...96% kontsentratsioonist seerumis.

Pärast 40 mg Trudexa subkutaanset manustamist igal teisel nädalal reumatoidartriidiga (RA) patsientidele oli keskmine minimaalne püsikontsentratsioon ligikaudu 5 µg/ml (ilma samaaegse metotreksaadita) ja 8...9 µg/ml (koos metotreksaadiga). Adalimumabi minimaalne püsikontsentratsioon seerumis suurenes peaaegu proportsionaalselt annusega pärast 20, 40 ja 80 mg manustamist igal teisel nädalal või iganädalast subkutaanset manustamist.

Crohni tõvega patsientidel saavutatakse sissejuhatava perioodi jooksul küllastusannusega 80 mg Trudexa't 0-nädalal, millele järgneb annus 40 mg Trudexa't 2. nädalal, adalimumabi minimaalsed seerumi kontsentratsioonid ligikaudu 5,5 µg/l. Sissejuhatava perioodi jooksul saavutatakse küllastusannusega 160 mg Trudexa't 0-nädalal, millele järgneb annus 80 mg Trudexa't 2. nädalal, adalimumabi minimaalsed seerumi kontsentratsioonid ligikaudu 12 µg/l. Keskmist püsikontsentratsiooni minimaalset taset ligikaudu 7 µg/l täheldati Crohni tõvega patsientidel, kes said säilitusannust 40 mg Trudexa't igal teisel nädalal.

Enam kui 1300 RA patsiendilt saadud andmetega teostatud populatsiooni farmakokineetika analüüsid näitasid adalimumabi suuremat kliirensit suurema kehakaalu puhul. Pärast kehakaalu erinevuste korrigeerimist tundus sool ja vanusel olevat minimaalne mõju adalimumabi kliirensile. Vaba adalimumabi (mis ei ole seondunud adalimumabivastaste antikehadega, AAA) sisaldus seerumis oli madalam määratavate antikehadega patsientidel. Trudexa kasutamist ei ole uuritud lastel või maksa- või neerukahjustusega patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ühekordse annuse toksilisuse, kroonilise toksilisuse ja genotoksilisuse mitte-kliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Embrüo-loote arenguhäirete/perinataalse arengu uuring on teostatud ahvidel, kellele manustati 0, 30 ja 100 mg/kg (9...17 ahvi/grupis) ning ei ilmnenu adalimumabist tingitud kahjulikku toimet loodetele. Adalimumabiga ei ole kartsinogeensuuringuid ega viljakuse ja postnataalse toksilisuse hindamist teostatud, kuna puuduvad sobivad antikehamudelid, millel oleks vähene ristuv reaktiivsus närilise TNF-iga ja kuna närilistel tekivad neutraliseerivad antikehad.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool
Sidrunhappe monohüdraat
Naatriumtsitraat
Naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat
Dinaatriumfosfaatdihüdraat
Naatriumkloriid
Polüsorbaat 80
Naatriumhüdrosiid
Süstevesi.

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumisel ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

18 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).
Hoida viaali välispakendis.
Mitte lasta külmuda.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Trudexa 40 mg süstelahus üheannuselises viaalis (I tüüpi klaas), mis on suletud kummikorgi, alumiiniumkinniti ja plastmassist kattekorgiga.

Pakend:

1 viaal (0,8 ml steriilset lahust), 1 tühi steriilne süstal kotikeses ja 2 alkoholipadjakest, kõik blisterpakendis.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/03/256/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

8. september 2003

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

{KK/AAAA}

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Trudexa 40 mg süstelahus eeltäidetud süstlas

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

0,8 ml üheannuseline eeltäidetud süstal sisaldab 40 mg adalimumabi.

Adalimumab on rekombinantne inimese monoklonaalne antikeha, mis on ekspresseeritud hiina hamstri munasarjarakkudel.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus eeltäidetud süstlas

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reumatoidartriit

Trudexa kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud:

- mõõduka ja raske ägeda reumatoidartriidi raviks täiskasvanud patsientidel, kui haigust moduleerivate antireumaatiliste ravimite (sh metotreksaadi) toime ei ole piisav.
- raske, aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel, keda ei ole eelnevalt metotreksaadiga ravitud.

Trudexa't võib monoteerapiana kasutada juhul, kui metotreksaat ei ole talutav või kui metotreksaatravi jätkamine on sobimatu.

On tõestatud, et Trudexa vähendab liigesekahjustuse progressioonimäära (mõõdetakse röntgenleiu alusel) ja parandab füüsilist funktsiooni, kui seda kasutatakse kombinatsioonis metotreksaadiga.

Psoriaatiline artriit

Trudexa on näidustatud aktiivse ja progresseeruva psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanutel, kellel eelnev haigust moduleerivate antireumaatiliste ravimitega saavutatud ravivastus on osutunud ebapiisavaks.

Anküloseeriv spondüliit

Trudexa on näidustatud raske aktiivse anküloseeriva spondüliidiga täiskasvanute raviks, kes ei ole adekvaatselt reageerinud konventsionaalsele ravile.

Crohni tõbi

Trudexa on näidustatud raske aktiivse Crohni tõve raviks patsientidel, kellel ravivastus, vaatamata täielikule ja adekvaatsele ravikuurile kortikosteroidi ja/või immunosupressandiga, puudus; või kes ei talu või kellel on meditsiinilised vastunäidustused selliste ravikuuride suhtes.

Ravi alustamisel tuleks Trudexa't manustada kombinatsioonis kortikosteroididega. Trudexa't võib anda monoterapijana juhul, kui patsient ei talu kortikosteroide või kui jätkuv ravi kortikosteroididega on ebasobiv (vt lõik 4.2).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Trudexa-ravi peab alustama ja läbi viima reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi või Crohni tõve diagnoosimise ja ravi kogemusega eriarstide järelevalve all. Trudexa-ravi saavatele patsientidele tuleb anda spetsiaalne infokaart.

Pärast õige süstimistehnika omandamist võivad patsiendid Trudexa't ise süstida, kui arst seda lubab ning vajadusel tagatakse meditsiiniline jälgimine.

Trudexa-ravi ajal tuleb optimiseerida teised samaaegsed ravikuurid (nt kortikosteroidid ja/või immunomoduleerivad ained).

Täiskasvanud

Reumatoidartriit

Trudexa soovitatav annus reumatoidartriidiga täiskasvanud patsientidele on 40 mg adalimumabi, mida manustatakse igal teisel nädalal ühekordse annusena nahaaluse süste teel. Trudexa-ravi ajal tuleb jätkata metotreksaadi manustamist.

Trudexa-ravi ajal võib jätkata glükokortikoidide, salitsülaatide, mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite või analgeetikumide kasutamist. Kombineerimine haigust moduleerivate antireumaatiliste ravimitega peale metotreksaadi, vt lõik 4.4 ja 5.1.

Monoterapia korral võivad mõned vähenenud ravivastusega patsiendid kasu saada adalimumabi annuse suurendamisest 40 mg-ni kord nädalas.

Psoriaatiline artriit ja anküloseeriv spondüliit

Trudexa soovitatav annus psoriaatilise artriidiga ja anküloseeriva spondüliidiga patsientidele on 40 mg adalimumabi, mida manustatakse igal teisel nädalal ühekordse annusena nahaaluse süste teel.

Olemasolevatel andmetel saavutatakse kõikide ülaltoodud näidustuste korral kliiniline vastus tavaliselt 12 ravinädala jooksul. Ravi jätkamist peaks hoolikalt kaaluma patsiendil, kes selle aja jooksul ravile ei reageeri.

Crohni tõbi

Soovitatav annustamisskeem Trudexa ravi alustamisel raske Crohni tõvega täiskasvanutel patsientidel on 80 mg 0-nädalast, millele järgneb 40 mg 2. nädalal. Juhul, kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib rakendada skeemi 160 mg 0-nädalal (annus manustatakse nelja süstena ühe päeva jooksul või kahe süstena päevas kahel järjestikusel päeval), 80 mg 2. nädalal, kuid peab olema teadlik, et kõrvaltoimete risk on ravi alustamisel kõrgem.

Pärast ravi alustamist on soovitatav annus 40 mg igal teisel nädalal nahaaluse süstina. Kui patsient on lõpetanud Trudexa kasutamise ning haiguse nähud ja sümptomid taastuvad, võib Trudexa't uuesti manustada. Uuesti manustamisest pärast rohkem kui 8 nädala möödumist eelmisest annusest on vähe kogemusi.

Säilitusravis võib kortikosteroide kasutada vastavalt kliinilise praktika juhenditele.

Mõned patsiendid, kes kogevad ravivastuse langust, võivad saada kasu annuse suurendamisest 40 mg Trudexa't igal nädalal.

Mõned patsiendid, kes ei ole saanud ravivastust 4. nädalaks, võivad saada kasu jätkuvast säilitusravist kuni 12. nädalani. Ravi jätkumist peab hoolikalt kaaluma patsendil, kes ei ole selle aja jooksul ravile reageerinud.

Eakad patsiendid

Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.

Lapsed ja noorukid

Lastel kasutamise kogemus puudub.

Neeru- ja/või maksafunktsiooni häired

Nendel patsientidel ei ole Trudexa kasutamist uuritud, mistõttu ei saa annustamissoovitusi anda.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

Aktiivne tuberkuloos või muud rasked infektsioonid nagu sepsis ja oportunistlikud infektsioonid (vt lõik 4.4).

Mõõdukas ja raske südamepuudulikkus (NYHA klass III/IV) (vt lõik 4.4).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Infektsioonid

Patsiente tuleb enne ja pärast Trudexa-ravi ning selle ajal hoolikalt jälgida infektsioonide, sealhulgas tuberkuloosi suhtes. Kuna adalimumabi eliminatsioon võib kesta kuni viis kuud, peab jälgimine jätkuma kogu selle perioodi kestel.

Ravi Trudexa'ga ei tohi alustada patsientidel, kellel esinevad ägedad infektsioonid (sealhulgas kroonilised või lokaliseerunud infektsioonid), kuni kontroll nende üle on saavutatud.

Hoolega tuleb jälgida patsiente, kellel tekib Trudexa-ravi ajal uus infektsioon. Kui patsiendil ilmneb uus raskekujuline infektsioon, tuleb Trudexa manustamine katkestada kuni kontrolli saavutamiseni infektsiooni üle. Arstid peavad ettevaatusega kaaluma Trudexa kasutamist patsientidel, kellel on anamneesis retsidiveeruv infektsioon või haigused, mis võivad luua eelsoodumuse infektsioonide tekkeks, sh samaaegne immuunsupressiivsete ravimite kasutamine.

Trudexa kasutamise ajal on kirjeldatud raskeid infektsioone, sepsist, tuberkuloosi ja teisi oportunistlikke infektsioone, sealhulgas surmajuhte.

Rasked infektsioonid:

Kliinilistes uuringutes suurenes Trudexa't saavatel patsientidel raskete infektsioonide tekkeoht – seda kinnitavad ka turustamisjärgsed andmed. Eriti olulised on siinkohal sellised infektsioonid nagu kopsupõletik, põelonefriit, septiline artriit ja septitseemia.

Tuberkuloos:

Trudexa't saanud patsientidel on täheldatud tuberkuloosi. Tuleks märkida, et enamikel juhtudel oli tegemist kopsuvälise ehk dissemineerunud tuberkuloosiga.

Enne Trudexa-ravi alustamist tuleb kõiki patsiente uurida nii aktiivse kui inaktiivse (latentse) tuberkuloosi suhtes. See peab sisaldama põhjaliku meditsiinilise anamneesi võtmist koos küsimustega põetud tuberkuloosi või võimaliku eelneva kokkupuute kohta aktiivse tuberkuloosiga patsientidega ning eelneva ja/või praeguse immuunsupressiivse ravi kohta. Kõigile patsientidele tuleb teha vajalikud sõeluuringud, näiteks tuberkuliintest ja röntgenülesvõtte rindkerest (kehtida võivad kohalikud soovitusel). Need uuringud soovitatakse kirja panna patsiendi infokaardile. Arstidele tuleb meelde tuletada valenegatiivse tuberkuliintesti ohtu, eriti raskesti haigetel või immuunpuudulikkusega patsientidel.

Aktiivse tuberkuloosi diagnoosimisel ei tohi Trudexa-ravi alustada (vt lõik 4.3).

Latentse tuberkuloosi diagnoosimisel tuleb enne Trudexa-ravi alustamist rakendada sobivat tuberkuloosivastast profülaktikat vastavalt kohalikele soovitustele. Antud olukorras tuleb väga hoolega kaaluda Trudexa-ravist saadava kasu ja võimalike ohtude suhet.

Patsiente tuleb juhendada, et nad pöörduksid arsti poole juhul, kui Trudexa-ravi ajal või pärast seda tekivad tuberkuloosile viitavad nähud/sümptomid (nt püsiv kõha, kõhnumine/kaalulangus, subfebrilne palavik).

Teised oportunistlikud infektsioonid:

Seoses Trudexa-raviga on täheldatud tõsiseid ja raskeid oportunistlikke infektsioone, näiteks *Pneumocystis carinii* pneumoonia, dissemineerunud histoplasmoos, listerioos ja aspergilloos.

Kui Trudexa't saaval patsiendil avalduvad infektsioonide pikaajalised/atüüpilised nähud/sümptomid või tekib seisundi üldine halvenemine, tuleb arvestada valdavate oportunistlike infektsioonide võimalusega.

Hepatiit B reaktivatsioon

Hepatiit B reaktivatsiooni on esinenud TNF-antagoniste, sh Trudexa't saavatel patsientidel, kes on selle viiruse kroonilised kandjad. Mõned juhud on olnud letaalse lõppega. Patsiente, kellel on HBV infektsiooni risk tuleb enne Trudexa-ravi hinnata HBV infektsioonile eelnevate tõendite suhtes. Trudexa-ravi vajavaid HBV kandjaid tuleb kogu ravi jooksul ja mõne kuu jooksul pärast ravi lõppu hoolikalt jälgida aktiivse HBV infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes. Puuduvad piisavad andmed samaaegselt viirusevastast ja TNF-antagonisti ravi saavate patsientide ravimise kohta vältimaks HBV reaktivatsiooni. Patsientidel, kellel areneb HBV reaktivatsioon, tuleb Trudexa-ravi katkestada ja alustada efektiivset viirusevastast ravi koos sobiva toetava raviga.

Neuroloogilised reaktsioonid

TNF-antagonistide (sealhulgas Trudexa) kasutamist on harvadel juhtudel seostatud demüeliniseeriva haiguse kliiniliste sümptomite ja/või röntgenleiu uue avaldumise või süvenemisega. Arstid peavad ettevaatusega kaaluma Trudexa kasutamist olemasoleva või hiljuti avaldunud kesknärvisüsteemi demüeliniseeriva haigusega patsientidel.

Allergilised reaktsioonid

Kliinilistes uuringutes ei ole Trudexa subkutaanse manustamise puhul kirjeldatud raskekujulisi allergilisi reaktsioone. Trudexa'ga seotud kergemaid allergilisi reaktsioone täheldati kliinilistes uuringutes harva. Turustamisjärgselt on Trudexa manustamisele järgnevatel tõsistest allergilistest reaktsioonidest, sh anafülaksiast, teateid olnud väga harva. Anafülaktilise reaktsiooni või muu raske allergilise reaktsiooni tekkimisel tuleb Trudexa manustamine koheselt lõpetada ja alustada sobivat ravi.

Süstla nõelakaitse sisaldab looduslikku kummit (lateks). See võib lateksile tundlikel patsientidel põhjustada raskeid allergilisi reaktsioone.

Immunosupressioon

Uuringus, mille käigus Trudexa't manustati 64 reumatoidartriidiga patsiendile, ei leitud hilist tüüpi ülitundlikkuse pärssimist, immuunglobuliinide taseme langust või efektor T- ja B-rakkude ning NK-rakkude, monotsüütide/makrofaagide ja neutrofiilide hulga muutust.

Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed haigused

Kontrollitud arvus TNF-antagonistidega teostatud kliinilistes uuringutes täheldati TNF-antagonisti saavate patsientide hulgas rohkem pahaloomulisi kasvaja, sealhulgas lümfoomijuhte võrreldes kontrollpatsientidega. Siiski oli nende juhtude esinemissagedus harv. Lisaks on pikaajalise, kõrge aktiivsusega, põletikulise reumatoidartriidiga patsientidel tõusnud lümfoomirisk, mis komplitseerib riski hindamist. Praeguste teadmiste juures ei saa TNF-antagonistidega ravitud patsientidel lümfoomide ja teiste pahaloomuliste kasvaja võimalikku tekkeriski välistada.

Uuringuid, kuhu oleksid kaasatud patsiendid pahaloomulise kasvaja anamneesis või mis jätkavad ravi patsientidel, kellel on Trudexa-ravi ajal tekkinud pahaloomuline kasvaja, ei ole läbi viidud. Seega tuleb nendel patsientidel kaaluda Trudexa-ravi erilise ettevaatusega (vt lõik 4.8).

Uurimuslikus kliinilises katses, kus hinnati teise TNF-i pärssiva ravimi, infliksimabi, kasutamist, täheldati mõõduka kuni raske kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (COPD) patsientidel rohkem pahaloomulisi kasvaja (peamiselt kopsu- või pea- ja kaelapiirkonnas) infliksimab-ravi saanud patsientide hulgas võrreldes kontrollgrupiga. Kõik patsiendid olid minevikus rohkelt suitsetanud. Seetõttu peab olema ettevaatlik TNF-antagonisti määramisel kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidele ning patsientidele, kellel pahaloomuliste kasvaja tekkeoht on suurenenud rohke suitsetamise tõttu.

Hematoloogilised reaktsioonid

TNF blokeerivate ainete seoses on olnud teateid pantsütopeenia, sh aplastilise aneemia, harvadest juhtudest. Trudexa'ga seoses on hematoloogilise süsteemi kõrvaltoimetest, sh meditsiiniliselt olulisest tsütopeeniast (nt trombotsütopeenia, leukopeenia), teatatud harva. Kõikidel Trudexa't kasutavatel patsientidel tuleb soovitada otsida kohest meditsiinilist abi, kui neil ilmnevad vere düskraasiatega viitavad nähud ja sümptomid (nt püsiv palavik, verevalumid, veritsemine, kahvatus). Trudexa-ravi lõpetamist tuleks kaaluda tõendatud märkimisväärsete hematoloogiliste kõrvalekalletega patsientidel.

Vaktsineerimised

Uuringus, kus 226 reumatoidartriidiga täiskasvanud patsiendile manustati adalimumabi või platseebot, täheldati sarnaseid antikeha vastuseid nii standardse 23-valentse pneumokoki vaktsiini kui trivalentse gripiviiruse vaktsiini manustamisel. Puuduvad andmed elusvaktsiinidest lähtuvate infektsioonide sekundaarse ülekande kohta patsientidel, kellele manustatakse Trudexa't. Patsientidele, kes kasutavad Trudexa't, võib samaaegselt manustada ka vaktsiine (v.a elusvaktsiine).

Südame paispuudulikkus

Ühe teise TNF-antagonistiga teostatud kliinilises uuringus on täheldatud südame paispuudulikkuse süvenemist ja südame paispuudulikkusest tingitud suremuse tõusu. Ka Trudexa't saavatel patsientidel on olnud teateid südame paispuudulikkuse süvenemise juhtudest. Kerge südamepuudulikkusega (NYHA klass I/II) patsientidel peab Trudexa't kasutama ettevaatusega. Mõõduka või raske südamepuudulikkuse korral on Trudexa vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Trudexa-ravi tuleb katkestada patsientidel, kellel ilmnevad südame paispuudulikkuse uued või raskemad sümptomid.

Autoimmuunprotsessid

Ravi Trudexa'ga võib põhjustada autoantikehade teket. Pikaajalise Trudexa-ravi mõju autoimmuunhaiguste tekkele ei ole teada. Kui patsiendil tekivad pärast Trudexa kasutamist sümptomid, mis viitavad luupusetaolisele sündroomile ja patsiendil on tekkinud antikehad kaheaheelise DNA suhtes, tuleb Trudexa-ravi katkestada (vt lõik 4.8).

TNF-antagonistide ja anakinra samaaegne manustamine

Anakinra ja teise TNF-antagonisti, etanertsepti, samaaegsel kasutamisel täheldati kliinilistes uuringutes raskekujulisi infektsioone; täiendavat kliinilist kasu võrreldes etanertsepti eraldi manustamisega ei ilmnenud. Etanertsepti ja anakinra kombinatsioonravi korral nähtud kõrvaltoimete iseloomu tõttu võib sarnane toksilisus tekkida anakinra ja teiste TNF-antagonistide kombinatsiooni kasutamisel. Seetõttu ei soovitata adalimumabi ja anakinrat omavahel kombineerida.

Kirurgia

Kogemus kirurgiliste protseduuride ohutusest Trudexa'ga ravitud patsientidel on piiratud. Kirurgilise protseduuri planeerimisel tuleb arvesse võtta adalimumabi pikka poolväärtusajaga. Patsienti, kes vajab operatsiooni Trudexa-ravi ajal, tuleb hoolikalt infektsioonide suhtes jälgida ja kasutada kohaseid meetmeid. Kogemus käimasoleva artroplastiaga Trudexa't saavate patsientide ohutusest on piiratud.

Peensoole obstruktsioon

Crohni tõve vastase ravi ebaõnnestumine võib viidata fikseerunud fibrootilise striktuuri olemasolule, mis võib vajada kirurgilist ravi. Olemasolevad andmed viitavad sellele, et Trudexa ei halvenda ega põhjusta striktuure.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidiga patsientidel on uuritud Trudexa kasutamist nii monoterapiana kui koos metotreksaadiga. Kui Trudexa't kasutati koos metotreksaadiga, oli antikehade teke väiksem võrreldes Trudexa monoterapiaga. Trudexa manustamine ilma metotreksaadita viis antikehade suurema tekke, adalimumabi kliirensi suurenemise ja efektiivsuse vähenemiseni (vt lõik 5.1).

4.6 Rasedus ja imetamine

Puuduvad kliinilised andmed Trudexa kasutamise kohta rasedatel.

Ahvidega teostatud arengutoksilisuse uuringus ei ilmnenud toksilist toimet emasloomale, embrüotoksilisust ega teratogeensust. Puuduvad prekliinilised andmed adalimumabi postnataalse toksilisuse ja toime kohta viljakusele (vt lõik 5.3).

TNF α inhibeerimise tõttu võib raseduse ajal manustatud adalimumab mõjutada normaalseid immuunreaktsioone vastündinul. Adalimumabi ei tohi raseduse ajal kasutada. Fertiilses eas naised peavad kasutama adekvaatseid rasestumisvastaseid vahendeid rasedusest hoidumiseks ning jätkama nende kasutamist vähemalt viie kuu jooksul pärast viimast Trudexa-ravi.

Kasutamine rinnaga toitmise ajal

Ei ole teada, kas adalimumab eritub rinnapiima või imendub pärast sissevõtmist süsteemselt.

Rinnaga toitmine ei ole lubatud vähemalt viie kuu jooksul pärast viimast Trudexa-ravi, kuna inimese immuunglobuliinid erituvad rinnapiima.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

