

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE 1

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trudexa 40 mg injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 0,8 ml:n kerta-annosinjektiopullo sisältää 40 mg adalimumabia.

Adalimumabi on rekombinantti ihmisen monoklonaalinen vasta-aine, joka on tuotettu kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nivelreuma

Trudexan ja metotreksaatin yhdistelmä on tarkoitettu:

- keskivaikeaa tai vaikeaa, aktiivista nivelreumaa sairastavien aikuispotilaiden hoitoon silloin, kun varsinaisilla taudin kulkuun vaikuttavilla reumalääkkeillä (DMARD = disease-modifying anti-rheumatic drugs), kuten metotreksaatilla, ei ole saatu riittävää vastetta.
- vaikean, aktiivisen ja progressiivisen nivelreuman hoitoon aikuisilla, jotka eivät ole aiemmin saaneet metotreksaattihoitoa.

Trudexaa voidaan antaa myös yksinään, jos potilas ei siedä metotreksaattia tai metotreksaattihoidon jatkaminen ei ole tarkoituksenmukaista.

Trudexan on metotreksaattiin yhdistettynä osoitettu vähentävän nivelvaurion etenemistä röntgenkuvista mitattuna ja parantavan fyysistä toimintakykyä.

Nivelpsoriaasi

Trudexa on tarkoitettu aktiivisen ja progressiivisen nivelpsoriaasin hoitoon aikuisilla, kun potilaan vaste aiemmalle DMARD-hoidolle on ollut riittämätön.

Selkärankareuma

Trudexa on tarkoitettu vaikean aktiivisen selkärankareuman hoitoon aikuisilla, kun potilaan vaste tavanomaisille hoidoille on ollut riittämätön.

Crohnin tauti

Trudexa on tarkoitettu vaikean aktiivisen Crohnin taudin hoitoon potilaille, joilla täysimääräinen ja riittävä kortikosteroidihoito ja/tai immunosuppressiohoito ei ole saanut aikaan hoitovastetta, sekä potilaille, jotka eivät siedä tällaisia hoitoja tai joilla on tällaisille hoidoille jokin lääketieteellinen vasta-aihe.

Hoidon aloitusvaiheessa Trudexaa pitäisi antaa yhdessä kortikosteroidien kanssa. Trudexaa voidaan käyttää myös monoterapiana, jos potilas ei siedä kortikosteroideja tai jos kortikosteroidihoidon jatkaminen on epätarkoituksenmukaista (ks. kohta 4.2).

4.2 Annostus ja antotapa

Trudexa-hoito tulee toteuttaa nivelreuman, nivelpsoriaasin, selkärankareuman tai Crohnin taudin diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen lääkärin aloittamana ja valvonnassa. Trudexa-hoitoa saaville potilaille tulee antaa erityinen potilaskortti.

Kun potilas hallitsee pistämistekniikan kunnolla, hän voi pistää Trudexa-annoksensa itse, jos lääkäri pitää tätä soveliaana ja seuraa tarvittaessa potilaan tilaa.

Muut samanaikaiset hoidot (esim. kortikosteroidit ja/tai immunomoduloivat hoidot) tulee optimoida Trudexa-hoidon aikana.

Aikuiset

Nivelreuma

Trudexan annossuositus aikuisille nivelreumapotilaille on 40 mg adalimumabia kerta-annoksena joka toinen viikko pistoksena ihon alle. Metotreksaattihoidoa tulee jatkaa Trudexa-hoidon aikana.

Glukokortikoidien, salisylaattien, steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden tai kipulääkkeiden käyttöä voidaan jatkaa Trudexa-hoidon aikana. Yhdistäminen muihin taudin kulkuun vaikuttaviin lääkkeisiin metotreksaattia lukuun ottamatta, ks. kohdat 4.4 ja 5.1.

Jos vaste Trudexalle heikkenee monoterapiahoidon aikana, voi antotiheyden lisääminen tasolle 40 mg adalimumabia kerran viikossa hyödyttää osaa potilaista.

Nivelpsoriaasi ja selkärankareuma

Trudexan suositusannos nivelpsoriaasia tai selkärankareumaa sairastaville potilaille on 40 mg adalimumabia kerta-annoksena joka toinen viikko pistoksena ihon alle.

Saatavilla olevien tietojen perusteella hoitovaste saavutetaan kaikissa yllä mainituissa käyttöaiheissa yleensä 12 viikon kuluessa. Jos hoitovastetta ei saavuteta tämän ajan kuluessa, hoidon jatkamista tulee harkita huolellisesti uudelleen.

Crohnin tauti

Vaikeaa Crohnin tautia sairastavien aikuispotilaiden Trudexa-hoito tulisi aloittaa annostuksella 80 mg viikolla 0 ja 40 mg viikolla 2. Jos hoitovaste on saavutettava nopeammin, voidaan hoito aloittaa antamalla potilaalle 160 mg Trudexaa viikolla 0 (joko neljä injektiota samana päivänä tai kaksi injektiota päivässä kahtena peräkkäisenä päivänä) ja 80 mg viikolla 2. Haittatapahtumariskin suureneminen hoidon aloitusvaiheessa on kuitenkin otettava huomioon.

Aloitusvaiheen jälkeen suositusannos on 40 mg injektiona ihon alle joka toinen viikko. Mikäli potilas on keskeyttänyt Trudexa-hoidon ja taudin merkit ja oireet uusiutuvat, Trudexa voidaan aloittaa uudelleen. Hoidon uudelleenaloittamisesta tilanteesta, jossa edellisen annoksen antamisesta on kulunut yli 8 viikkoa, on vain vähän kokemusta.

Kortikosteroidiannosta voidaan pienentää ylläpitohoidon aikana hoitosuositusten mukaisesti.

Trudexa-annosvälin tihentämisestä 40 milligrammaan kerran viikossa voi olla hyötyä joillekin potilaille, joiden hoitovaste osoittaa heikkenemisen merkkejä.

Myös sellaiset potilaat jotka eivät ole saaneet vastetta viikkoon 4 mennessä, voivat hyötyä ylläpito-hoidon jatkamisesta 12 viikkoon asti. Hoidon jatkamista on harkittava huolellisesti uudelleen, jos potilaalla ei saavuteta 12 viikossa hoitovastetta.

Vanhuspotilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Lapset ja nuoret

Valmisteen käytöstä lapsilla ei ole kokemusta.

Munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta

Trudexaa ei ole tutkittu näissä potilasryhmissä. Annossuosituksia ei voida antaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineelle.

Aktiivinen tuberkuloosi tai jokin muu vakava infektio, kuten sepsis, sekä opportunistiset infektiot (ks. kohta 4.4).

Keskivaikea tai vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA III/IV) (ks. kohta 4.4)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Infektiot

Potilaita tulee seurata huolellisesti infektioiden mm. tuberkuloosin varalta ennen Trudexa-hoidon aloittamista, hoidon aikana ja sen jälkeen. Koska adalimumabin eliminoituminen voi viedä viisi kuukautta, seuranta tulee jatkaa siihen saakka.

Trudexa-hoitoa ei tule aloittaa potilailla, joilla on aktiivinen infektio (krooninen tai paikallinen), ennen kuin infektio on hallinnassa.

Potilaita, joille kehittyy uusi infektio Trudexa-hoidon aikana, tulee seurata huolellisesti. Jos potilaalle kehittyy uusi, vakava infektio, tulee Trudexan antaminen keskeyttää välittömästi, kunnes infektio saadaan hallintaan. Lääkärien tulee noudattaa varovaisuutta harkitessaan Trudexan käyttöä potilailla, joilla on ollut toistuvia infektiota tai perussairaus, joka voi altistaa infektiolle mukaanlukien samanaikainen immunosuppressiivisen lääkityksen käyttö.

Trudexan käytön yhteydessä on ilmoitettu vakavista, myös kuolemaan johtaneista infektiosta, sepsiksestä, tuberkuloosista sekä muista opportunistisista infektiosta.

Vakavat infektiot:

Kliinisissä tutkimuksissa vakavien infektioiden riski oli suurempi Trudexa-hoitoa saaneilla potilailla, ja valmisteen markkinoille tulon jälkeiset ilmoitukset tukevat tätä löydöstä. Pneumonian, pyelonefriitin, septisen niveltulehduksen ja sepsiksen kaltaiset infektiot ovat erityisen tärkeässä asemassa.

Tuberkuloosi:

Trudexa-hoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu tuberkuloosia. Tulee ottaa huomioon, että valtaosassa näistä tapauksista kyseessä oli keuhkojen ulkopuolinen eli disseminoitunut tuberkuloosi.

Ennen Trudexa-hoidon aloittamista tulee kaikki potilaat tutkia aktiivisen tai inaktiivisen (latentin) tuberkuloosin varalta. Tähän tutkimukseen tulee kuulua huolellinen esitietojen otto, jotta saadaan selville potilaan aikaisemmin sairastama tuberkuloosi ja aiemmat kontaktit aktiivista tuberkuloosia sairastavan henkilön kanssa sekä aikaisemmat ja/tai käynnissä olevat immunosuppressiiviset hoidot. Asianmukaisia seulontatestejä (tuberkuliinikoe ja keuhkoröntgen) voidaan joutua tekemään kaikille potilaille (paikallisten vaatimusten mukaisesti). Nämä kokeet tulee merkitä potilaskorttiin. Lääkärinä muistutetaan, että tuberkuliinikokeessa saatetaan saada väärä negatiivinen tulos etenkin, jos kyseessä on vaikeasti sairas tai immuunivajavuudesta kärsivä potilas.

Jos todetaan aktiivinen tuberkuloosi, Trudexa-hoitoa ei saa aloittaa (ks. kohta 4.3)

Jos todetaan latentti tuberkuloosi, tulee ennen Trudexa-hoidon käynnistämistä aloittaa paikallisten vaatimusten mukainen tuberkuloosin estolääkitys. Tässä tilanteessa tulee Trudexa-hoidon riski/hyötysuhde punnita erittäin huolella.

Potilaita tulee myös kehottaa kääntymään lääkärin puoleen, jos heillä esiintyy tuberkuloosi-infektioon viittaavia merkkejä/oireita (esim. sitkeää yskää, laihtumista/painon laskua, lämpöilyä) Trudexa-hoidon aikana tai sen jälkeen.

Muut opportunistiset infektiot:

Trudexa-hoidon yhteydessä on ilmoitettu vakavia ja vaikeita opportunistisia infektioita, esimerkiksi *Pneumocystis carinii* -pneumoniaa, disseminoitunutta histoplasmoosia, listerioosia ja aspergilloosia.

Jos Trudexa-hoitoa saavalla potilaalla havaitaan pitkittyneitä/epätavallisia infektion merkkejä tai oireita tai yleistilan huononemista, opportunististen infektioiden mahdollisuus on otettava huomioon.

B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen

B-hepatiittiviruksen kantajilla on todettu B-hepatiitin uudelleenaktivoitumista TNF-salpaajahoidon (myös Trudexa-hoidon) aikana. Jotkut tapaukset ovat johtaneet kuolemaan. Riskipotilaat on tutkittava aiempaan HBV-tartuntaan viittaavien merkkien varalta ennen TNF-salpaajahoidon (myös Trudexa-hoidon) aloittamista. Jos HBV-kantaja tarvitsee ehdottomasti Trudexa-hoitoa, häntä on seurattava tarkasti aktiiviseen HBV-infektioon viittaavien merkkien ja oireiden varalta koko hoitojakson ajan ja useita kuukausia hoidon päättymisen jälkeen. TNF-salpaajahoidon saavien HBV-kantajien hoitamisesta samanaikaisesti viruslääkkeillä B-hepatiitin uudelleenaktivoitumisen estämiseksi ei ole riittävästi tietoa. Jos potilaan B-hepatiitti aktivoituu uudelleen, on Trudexa-hoito lopetettava ja tehokas viruslääkitys ja asianmukainen tukihoido aloitettava.

Neurologiset tapahtumat

Kuten muihinkin TNF-salpaajiin myös Trudexaan on harvinaisissa tapauksissa liittynyt demyelinoivan sairauden kliinisten oireiden ja/tai röntgenlöydösten ilmeneminen tai paheneminen. Siksi tulee noudattaa varovaisuutta määrättäessä Trudexaa potilaille, joilla on aiemmin tai hiljattain alkanut keskushermoston myeliinikatoa aiheuttava sairaus.

Allergiset reaktiot

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole ilmoitettu yhdestäkään ihonalaisesti annetun Trudexan aiheuttamasta vakavasta allergisesta haitallisesta reaktiosta. Trudexaan liitetyt lievät allergiset reaktiot olivat kliinisissä tutkimuksissa epätavallisia. Markkinoilletulon jälkeen on Trudexa annon yhteydessä raportoitu hyvin harvoin allergisia reaktioita, mukaanlukien anafylaksia. Jos anafylaktinen tai muu vakava allerginen reaktio ilmenee, tulee Trudexan antaminen keskeyttää välittömästi ja aloittaa asianmukainen hoito.

Ruiskun neulansuojus sisältää luonnonkumia (lateksia). Se voi aiheuttaa vaikeita allergisia reaktioita potilaille, joilla on lateksiallergia.

Immunosuppressio

Tutkimuksessa, jossa 64 nivelreumapotilasta sai Trudexa-hoitoa, ei havaittu viivästyneen yliherkkyyshäiriön heikkenemistä, immunoglobuliinipitoisuuden pienenemistä eikä muutoksia efektori T- tai B-solujen, luonnollisten tappajasolujen, monosyyttien/makrofagien eikä neutrofiilien määrässä.

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset häiriöt

TNF-antagonisteilla tehtyjen kliinisten tutkimusten kontrolloiduissa osioissa TNF-antagonistia saaneilla potilailla on havaittu enemmän maligniteetteja, mukaanlukien lymfoomia, kuin verrokeilla. Niitä esiintyi kuitenkin harvoin. Lisäksi lymfooman taustariski on suurentunut nivelreumapotilailla, joilla on hyvin aktiivinen, pitkään kestänyt tulehduksellinen tauti, mikä vaikeuttaa riskin arviointia. Tämänhetkisten tietojen perusteella lymfoomien tai muiden maligniteettien kehittymisriskiä ei voida sulkea pois TNF-antagonistihoidon saavien potilaiden kohdalla.

Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on ollut jokin maligniteetti ennen Trudexa-hoitoa, tai joiden hoitoa olisi jatkettu huolimatta maligniteetin kehittymisestä Trudexa-hoidon aikana. Siksi erityistä varovaisuutta tulee noudattaa harkittaessa Trudexa-hoitoa näille potilaille (ks. kohta 4.8).

Eksploratiivisissa kliinisissä tutkimuksissa, jossa arvioitiin erään toisen TNF-antagonistin, infliksimabin, käyttöä potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea keuhkoastma, infliksimabihoitoa saaneilla potilailla ilmoitettiin enemmän maligniteetteja etenkin keuhkojen, pään ja kaulan alueella kuin verrokeipotilailla. Kaikki potilaat olivat aiemmin tupakoineet runsaasti. Tämän vuoksi varovaisuutta on noudatettava, kun keuhkoastmapotilaita hoidetaan millä tahansa TNF-antagonistilla, samoin kuin potilailla joiden maligniteettiriski on suurentunut runsaan tupakoinnin vuoksi.

Verenkuvamuutokset

Pansytopeniaa mukaanlukien aplastista anemiamia on ilmoitettu harvinaisissa tapauksissa TNF-salpaajien käytön yhteydessä. Hematologiseen järjestelmään kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten lääketieteellisesti merkitsevää sytopeniaa (esim. trombosytopenia, leukopenia) on ilmoitettu Trudexa-hoidon yhteydessä melko harvoin. Kaikkia potilaita tulee kehottaa hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos heille kehittyy Trudexa-hoidon aikana verenkuvamuutoksiin viittaavia merkkejä ja oireita (esim. sitkeä kuume, mustelmanmuodostus, verenvuoto, kalpeus). Trudexa-hoidon keskeyttämistä tulee harkita, jos potilaalla todetaan merkitseviä hematologisia poikkeavuuksia.

Rokotukset

Kun 226 aikuista nivelreumapotilasta sai adalimumabi- tai lumelääkehoitoa, havaitut vasta-ainevasteet tavanomaiselle 23-valentille pneumokokkrokotteelle ja trivalentille influenssavirusrokotteelle olivat samankaltaiset. Elävien rokotteiden aiheuttamista infektioiden sekundaarisista siirtymisistä ei ole tietoa Trudexa-hoitoa saaneilla potilailla. Potilaille voidaan antaa rokotuksia Trudexa-hoidon aikana eläviä rokotteita lukuun ottamatta.

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

Erästä toista TNF-salpaajaa koskevassa kliinisessä tutkimuksessa havaittiin kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan pahenemista ja kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta johtuvan kuolleisuuden lisääntymistä. Myös Trudexa-hoidon aikana on raportoitu kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan pahenemista. Trudexan käytössä on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on lievä sydämen vajaatoiminta (NYHA I/II). Keskivaikea ja vaikea sydämen vajaatoiminta ovat Trudexan käytön vasta-

aiheita (ks. kohta 4.3). Trudexa-hoito tulee keskeyttää, jos potilaalle tulee kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan oireita tai jos oireet pahenevat.

Autoimmuuniprosessit

Trudexa-hoito voi johtaa autovasta-aineiden muodostukseen. Pitkäaikaisen Trudexa-hoidon vaikutusta autoimmuunisairauksien kehittymiseen ei tunneta. Jos potilaalle kehittyy lupuksen kaltaiseen oireyhtymään viittaavia oireita Trudexa-hoidon jälkeen ja hänellä todetaan vasta-aineita kaksijuosteiselle DNA:lle, Trudexa-hoitoa ei tule jatkaa (ks. kohta 4.8).

Samanaikainen TNF α -salpaajan ja anakinran antaminen

Kliinisissä tutkimuksissa anakinran ja toisen TNF α salpaajan, etanerseptin, yhteiskäytössä on todettu vakavia infektioita, eikä yhteiskäytöstä ollut lisääntynyttä kliinistä hyötyä verrattuna etanerseptin antamiseen yksinään. Samantyyppiset haittavaikutukset ovat mahdollisia anakinran ja adalimumabin yhteiskäytössä. Siksi adalimumabin ja anakinran yhteiskäyttöä ei suositella.

Leikkaus

Turvallisuustiedot Trudexalla hoidettujen potilaiden leikkaushoidoista ovat rajalliset. Leikkausta suunniteltaessa on otettava huomioon adalimumabin pitkä puoliintumisaika. Leikkaushoitoa vaatineen Trudexa potilaan infektioita on tarkkaan seurattava ja asianmukaisiin toimenpiteisiin on tarvittaessa ryhdyttävä. Turvallisuustiedot artroplastiahoitoa vaativien Trudexa potilaiden hoidosta ovat rajalliset.

Ohutsuolitukos

Jos Crohnin tauti ei reagoi hoitoon, potilaalla saattaa olla kiinteä fibroottinen striktuura, joka saattaa vaatia leikkaushoitoa. Nykyisten tietojen perusteella Trudexa ei pahenna striktuuroita eikä aiheuta niitä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Trudexaa on tutkittu nivelreumapotilailla ja nivelpsoriaasipotilailla sekä yksinään että metotreksaattiin yhdistettynä. Vasta-ainemuodostus oli vähäisempää (<1%) metotreksaatin kanssa annettuna kuin yksinään. Trudexan käyttö ilman metotreksaattia lisäsi vasta-ainemuodostusta, tehosti adalimumabin puhdistumaa ja heikensi sen tehoa (ks. kohta 5.1).

4.6 Raskaus ja imetys

Trudexan käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa.

Apinoilla tehdyssä sikiökehityksen toksisuustutkimuksessa ei havaittu merkkejä emoon eikä alkioon kohdistuvasta toksisuudesta eikä teratogeenisuudesta. Adalimumabin postnataalitoksisuudesta ja vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole tietoa (ks. kohta 5.3).

Koska adalimumabi estää TNF α :aa, sen antaminen raskausaikana voi vaikuttaa vastasyntyneen normaaliin immuunivasteeseen. Trudexan käyttöä raskausaikana ei suositella. Hedelmällisessä iässä olevien naisten on erittäin suositeltava huolehtia raskauden ehkäisystä Trudexa-hoidon aikana ja vähintään viiden kuukauden ajan viimeisen Trudexa-annoksen jälkeen.

Käyttö imetyksen aikana

Ei tiedetä, erittyykö adalimumabi äidinmaitoon tai imeytyykö se imeväiseen systeemisesti.

Koska ihmisen immunoglobuliinit kuitenkin erittyvät äidinmaitoon, imettämisestä tulee pidättäytyä vähintään viisi kuukautta viimeisen Trudexa-annoksen jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Kliiniset tutkimukset

Trudexaa on tutkittu kontrolloiduissa ja avoimissa tutkimuksissa 5 293 potilaalla 60 kuukauden ajan. Näihin tutkimuksiin osallistui nivelreumapotilaita, joiden tauti oli kestänyt lyhyen tai pitkän aikaa, sekä nivelpsoriaasi- ja selkärankareumapotilaita ja Crohnin tautia sairastavia potilaita. Taulukossa I esitetyt tiedot perustuvat kontrolloituihin tutkimuksiin (I–IX, CLASSIC I, GAIN ja CHARM) (kuvattu kohdassa 5.1), joissa 3 271 potilasta sai Trudexaa ja 1 809 potilasta sai plaseboa tai vaikuttavaa vertailuvalmistetta kontrolloidun vaiheen aikana.

Kontrolloiduissa kaksoissokkotutkimuksissa (I–IX, CLASSIC I, GAIN ja CHARM) hoidon keskeytti häiritävahtumien vuoksi 5,7% Trudexaa ja 5,3% vertailuhoitoa saaneista potilaista.

Alla olevassa taulukossa 1 on lueteltu kliiniset ja laboratoriokeissa havaitut häiritävahtumat, joiden syy-yhteys adalimumabiin tutkimuksissa I–IX, CLASSIC I, GAIN ja CHARM oli vähintään mahdollinen, elinryhmittäin ja esiintyvyyden perusteella (hyvin yleiset $\geq 1/10$; yleiset $\geq 1/100$, $< 1/10$; melko harvinaiset $\geq 1/1\,000$ ja $\leq 1/100$ sekä harvinaiset $< 1/1\,000$). Kunkin yleisyysluokan häiritävahtumat on esitetty vakavuuden mukaisessa järjestyksessä vakavimmasta häiritävahtumasta alkaen.

Taulukko 1
Kliinisissä tutkimuksissa esiintyneet häiritävahtumat

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Häiritävahtumus
Infektiot	Yleiset	Alahengitystieinfektiot (esim. keuhkokuume, keuhkoputkentulehdus), virusinfektiot (esim. influenssa, herpesinfektiot), kandidiaasi, bakteeri-infektiot (esim. virtsatieinfektiot), ylähengitystieinfektiot
	Melko harvinaiset	Sepsis, opportunistiset infektiot (esim. tuberkuloosi, histoplasmoosi), paise, nivelinfektio, haavainfektio, ihoinfektio (esim. selluliitti ja märkärupi), pinnalliset sieninfektiot (esim. ihon, kynsien ja jalkojen sieninfektiot)
	Harvinaiset	Nekrotisoiva faskiitti, virusperäinen meningiitti, divertikuliitti
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Melko harvinaiset	Ihon papilloomat
	Harvinaiset	Lymfoomat, kiinteät kasvaimet (esim. rinta-, munasarja- ja kiveskasvaimet), ihon levyepiteelisyöpä
Veri ja imukudos	Yleiset	Lymfopenia
	Melko harvinaiset	Neutropenia (esim. agranulosytoosi), leukopenia, trombosytopenia, anemia,

		lymfadenopatia, leukosytoosi
	Harvinaiset	Pansytopenia, idiopaattinen trombosytopenia, purppura
Immuunijärjestelmä	Melko harvinaiset	Lupus erythematosus disseminatus, angioedeema, lääkeyliherkkyys, kausiluonteinen allergia
	Harvinaiset	Seerumitauti
Umpieritys	Harvinaiset	Kilpirauhashäiriöt (esim. struuma)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Melko harvinaiset	Hypokalemia, kohonneet lipidiarvot, syömishäiriöt (esim. anoreksia) hyperurikemia
	Harvinaiset	Hyperkalsemia
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinaiset	Mielialahäiriöt, ahdistuneisuus (esim. hermostuneisuus ja kiihtymys)
Hermosto	Yleiset	Huimaus (myös kierto huimaus), päänsärky, neurologiset tuntohäiriöt (esim. parestesiat)
	Melko harvinaiset	synkopee, migreeni, vapina, unihäiriöt
	Harvinaiset	MS-tauti
Silmät	Yleiset	Silmän infektio, ärsytys tai inflammaatio
	Melko harvinaiset	Näköhäiriöt, silmän tuntohäiriöt
	Harvinaiset	Panoftalmiitti, värikalvotulehdus, glaukooma
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinaiset	Korvien soiminen, korvan alueen haitat (mm. kipu ja turvotus)
	Harvinaiset	Kuulon häviäminen
Sydän	Melko harvinaiset	Sydämen rytmihäiriöt, takykardia, sydämentykytys
	Harvinaiset	Sydänpysähdys, sepelvaltimoiden toiminnanvajausta, angina pectoris, perikardiaalinen effuusio
Verisuonisto	Melko harvinaiset	Hypertensio, punastelu, hematooma
	Harvinaiset	Verisuonitukos, aorttaläpän stenoosi, tromboflebiitti, aortan aneurysma
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleiset	Yskä, nenänielun kipu
	Melko	Astma, hengenahdistus, dysfonia, nenän

	harvinaiset Harvinaiset	tukkoisuus Keuhkoödeema, nieluturvotus, pleuraneste, keuhkopussitulehdus
Ruoansulatuselimistö	Yleiset Melko harvinaiset Harvinaiset	Ripuli, vatsakipu, suutulehdus, suun haavaumat, pahoinvointi Verenvuoto peräaukosta, gastriitti, oksentelu, dyspepsia, vatsan turvotus, ummetus Suolen ahtauma, koliitti, enteriitti, esofagiitti
Maksa ja sappi	Yleiset Harvinaiset	Kohonneet maksaentsyymiarvot Maksanekroosi, hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudos	Yleiset Melko harvinaiset Harvinaiset	Ihottuma, dermatiitti ja ekseema, kutina, hiustenlähtö Nokkosihottuma, psoriaasi, mustelmat ja lisääntynyt mustelmanmuodostus, purppura Erythema multiforme, pannikuliitti (ihonalaisen rasvakudoksen tulehdus)
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleiset Harvinaiset	Luu- ja lihaskipu Rabdomyolyysi
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinaiset Harvinaiset	Hematuria, munuaistoiminnan häiriöt, rakon ja virtsaputken oireet Proteinuria, munuaiskipu
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinaiset	Kuukautiskierron ja kohtuvuodon häiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleiset Yleiset Melko harvinaiset	Pistoskohdan reaktio (esim. kipu, turvotus, punoitus tai kutina) Kuume, väsymys (esim. voimattomuus ja huonovointisuus) Rintakipu, turvotus, influenssan kaltaiset oireet
Tutkimukset	Melko harvinaiset	Veren kreatiniinifosfokinaasiarvon suureneminen, aktivoituneen osittaisen tromboplastiiniajan piteneminen, autovasta-aineiden esiintyminen
Vammat ja myrkytykset	Melko harvinaiset	Tapaturmat, huonontunut paraneminen

Pistoskohdan reaktiot

Kahdessatoista kontrolloidussa tutkimuksessa pistoskohdan reaktioita (punoitus ja/tai kutina, verenvuoto, kipu tai turvotus) ilmeni 16%:lla Trudexaa ja 10%:lla plaseboa tai vaikuttavaa vertailuvalmistetta saaneista potilaista. Pistoskohdan reaktioiden yhteydessä ei lääkityksen keskeyttäminen yleensä ollut tarpeen.

Infektiot

Kahdessatoista kontrolloidussa tutkimuksessa infektioiden esiintyvyys oli Trudexaa saaneilla 1,49 tapausta ja plaseboa tai vaikuttavaa vertailuvalmistetta saaneilla 1,42 tapausta potilasvuotta kohti. Valtaosa infektiosta oli ylähengitystieinfektioita, keuhkoputkentulehduksia ja virtsatieinfektioita. Useimmat potilaat jatkoivat Trudexa-lääkitystä infektion parannuttua.

Vakavien infektioiden esiintyvyys oli Trudexaa saaneilla 0,03 tapausta ja plaseboa tai vaikuttavaa vertailuvalmistetta saaneilla 0,03 tapausta potilasvuotta kohti.

Trudexalla tehdyissä kontrolloiduissa ja avoimissa tutkimuksissa on ilmoitettu vakavia infektiota (myös kuolemaan johtaneita infektiota, joita esiintyi harvoin), esim. tuberkuloosia (esim. miliaarituberkuloosia ja keuhkojen ulkopuolella esiintyvää tuberkuloosia) ja invasiivisia opportunistisia infektiota (esim. disseminoitunutta histoplasmoosia, *pneumocystis carinii* -keuhkokuumetta, aspergilloosia ja listerioosia). Valtaosa tuberkuloositapauksista kehittyi kahdeksan kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta, mikä saattaa viitata latentin sairauden uudelleen aktivoitumista.

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset häiriöt

Kymmeneen vähintään 12 viikkoa kestäneeseen Trudexa-tutkimukseen (I–IX ja CHARM) osallistui potilaita, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen nivelreuma, nivelpsoriaasi, selkärankareuma tai Crohnin tauti. Näiden tutkimusten kontrolloiduissa osissa 2 887 Trudexa-hoitoa saaneella potilaalla havaittiin 5,7 maligniteettia (lukuun ottamatta lymfoomia ja muita ihosyöpiä kuin melanoomia) 1 000 potilasvuotta kohti (95% luottamusväli 3,3–10,1), kun taas 1 570 verrokkipotilaalla todettiin 4,1 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti (95% luottamusväli 1,5–10,9). Hoidon mediaanikesto oli 5,7 kk Trudexa-ryhmässä ja 5,5 kk verrokkipotilailla. Muiden ihosyöpien kuin melanooman esiintymistiheys (95% luottamusväli) oli Trudexa-hoitoa saaneilla potilailla 7,6 tapausta (4,7–12,4) 1 000 potilasvuotta kohti ja verrokkipotilailla 2,0 tapausta (0,5–8,2) 1 000 potilasvuotta kohti. Näistä ihosyöivistä levyepiteelikarsinoomien esiintymistiheys (95% luottamusväli) oli Trudexa-hoitoa saaneilla potilailla 2,4 tapausta (1,0–5,7) 1 000 potilasvuotta kohti ja verrokkipotilailla 0 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti. Lymfoomien esiintymistiheys (95% luottamusväli) oli Trudexa-hoitoa saaneilla potilailla 1,0 tapausta (0,2–3,8) 1 000 potilasvuotta kohti ja verrokkiryhmässä 1,0 tapausta (0,1–7,3) 1 000 potilasvuotta kohti.

Kymmenen tutkimuksen (I–IX ja CHARM) kontrolloitujen osien ja parhaillaan tehtävien avointen jatkotutkimusten mediaanikesto oli noin 2 vuotta, ja niihin osallistui 4 843 potilasta yhteensä yli 13 000 potilashoitovuoden ajan. Kun näiden tutkimusten tulokset yhdistetään, havaittujen maligniteettien esiintymistiheydeksi saadaan noin 13,6 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti (lymfoomia ja muita ihosyöpiä kuin melanoomaa lukuun ottamatta). Muiden ihosyöpien kuin melanooman havaittu esiintymistiheys on noin 9,0 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti, ja lymfoomien havaittu esiintymistiheys noin 1,2 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti.

Markkinoille tulon jälkeen tammikuusta 2003 alkaen pääasiassa nivelreumapotilailla ilmoitettujen maligniteettien esiintymistiheys (lymfoomia ja muita ihosyöpiä kuin melanoomaa lukuun ottamatta) on noin 1,7 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti. Muiden ihosyöpien kuin melanooman ilmoitettu esiintymistiheys on noin 0,2 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti ja lymfoomien ilmoitettu esiintymistiheys noin 0,4 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti (ks. kohta 4.4).

Autovasta-aineet

Potilaiden seeruminäytteistä määritettiin nivelreumatutkimuksissa I–V autovasta-aineet useana ajankohtana. Näissä tutkimuksissa 11,9%:lla Trudexaa ja 8,1%:lla plaseboa tai vaikuttavaa vertailuvalmistetta saaneista potilaista lähtötason negatiivinen tumavasta-ainetitteri muuttui positiiviseksi viikolla 24. Kaikissa nivelreuma- ja nivelpsoriaasitutkimuksissa kahdella 3 441:stä Trudexaa saaneesta potilaasta havaittiin kliinisiä merkkejä lupuksen kaltaisen oireiston kehittymisestä. Tila korjaantui hoidon keskeyttämisen jälkeen. Yhdellekään potilaalle ei kuitenkaan tullut lupuksesta johtuvaa nefriittiä eikä keskushermosto-oireita.

Maksaentsyymiarvojen nousu

Kliiniset nivelreumatutkimukset: kontrolloiduissa kliinisissä nivelreumatutkimuksissa (tutkimukset I–IV) ALAT-arvojen nousut olivat adalimumabia ja plaseboa saaneilla potilailla samankaltaiset. Potilailla, joilla oli varhaisvaiheen nivelreuma (taudin kesto alle 3 vuotta) (tutkimus V) ALAT-arvojen nousut olivat yleisempiä yhdistelmähoitoa (Trudexa/metotreksaatti) saaneilla kuin pelkkää metotreksaattia tai pelkkää Trudexaa saaneilla potilailla.

Kliiniset nivelpsoriaasitutkimukset: ALAT-arvojen nousut olivat yleisempiä nivelpsoriaasipotilailla (tutkimukset VI–VII) kuin kliinisiin nivelreumatutkimuksiin osallistuneilla potilailla.

Kaikissa tutkimuksissa (I–VII) potilaat, joiden ALAT-arvot olivat koholla, olivat oireettomia, ja useimmissa tapauksissa ALAT-arvojen nousut olivat ohimeneviä ja korjaantuivat hoidon jatkuessa.

Kliiniset Crohnin taudin tutkimukset: kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ALAT-arvojen kohoamista esiintyi samassa määrin sekä adalimumabia että lumelääkettä saaneilla potilailla.

Haittavaikutusten seuranta markkinoilletulon jälkeen tai faasi IV kliinisistä tutkimuksista

Taulukossa 2 lueteltuja ylimääräisiä haittavaikutuksia on ilmoitettu markkinoilletulon jälkeen tai faasi IV kliinisissä tutkimuksissa:

Taulukko 2
Markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa ja faasi IV kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
Maksa ja sappi	B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen
Hermosto	Demyelinisoiva sairaus (esim. optinen neuriitti)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Interstitiaalinen keuhkosairaus, esim. keuhkofibroosi
Iho ja ihonalainen kudος	Ihovaskuliitti
Immuunijärjestelmä	Anafylaksia

4.9 Yliannostus

Annosta rajoittavaa toksisuutta ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa. Suurin tutkittu annos on 10 mg/kg laskimonsisäisesti useana annoksena.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Selektiiviset immunosuppressiiviset lääkkeaineet

ATC-koodi: L04AA17

Vaikutusmekanismi

Adalimumabi sitoutuu spesifisesti tuumorinekroositekijään (TNF) ja neutraloi TNF:n biologisen toiminnan estämällä sen vaikutuksen solukalvon TNF-reseptoreihin (p55 ja p75). Adalimumabi säätelee myös TNF:n indusoimia tai säätelemiä biologisia vasteita, mm. leukosyyttien migraatiosta vastaavien adheesiomolekyylien määrän muutoksia (ELAM-1, VCAM-1 ja ICAM-1, joilla IC₅₀ on 1-2 x 10⁻¹⁰ M).

Farmakodynaamiset vaikutukset

Trudexa-hoidon jälkeen todettiin, että nivelreumapotilailla tulehduksen akuutin vaiheen osoittajien (C-reaktiivinen proteiini ja lasko) ja seerumin sytokiinien (IL-6) määrät pienenevät lähtötasoon verrattuna nopeasti. Myös rustotuhoa aiheuttavaa kudosten uudismuodostusta tuottavien matriksin metalloproteiinaasientsyymien (MMP-1 ja MMP-3) pitoisuudet seerumissa pienenevät Trudexan antamisen jälkeen. Trudexaa saaneilla potilailla havaittiin usein kroonisen tulehduksen hematologisten merkkien parantumista.

Crohnin tautia sairastavilla havaittiin myös CRP-arvojen nopeaa alenemista.

Kliiniset tutkimukset

Nivelreuma

Trudexaa on kliinisissä tutkimuksissa arvioitu yhteensä yli 3 000:lla nivelreumapotilaalla. Osa potilaista sai hoitoa 60 kuukauden ajan. Trudexan tehokkuutta ja turvallisuutta nivelreuman hoidossa on arvioitu viidessä satunnaistetussa, hyvin kontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa.

Tutkimuksessa I arvioitiin 271 vähintään 18-vuotiasta kohtalaisen aktiivista tai hyvin aktiivista nivelreumaa sairastavaa potilasta, joilla hoito vähintään yhdellä taudin kulkuun vaikuttavalla reumalääkkeillä oli epäonnistunut ja joilla metotreksaatti ei ollut riittävän tehokas annostasolla 12,5 - 25 mg/vko (10 mg/vko jos potilas ei siedä metotreksaattia) annoksen pysyessä vakiona 10 - 25 mg/vko. Trudexaa tai plaseboa annettiin 20, 40 tai 80 mg:n annoksina joka toinen viikko 24 viikon ajan.

Tutkimuksessa II arvioitiin 544 vähintään 18-vuotiasta kohtalaisen aktiivista tai hyvin aktiivista nivelreumaa sairastavaa potilasta, joilla hoito vähintään yhdellä taudin kulkuun vaikuttavalla reumalääkkeellä oli epäonnistunut. Trudexaa annettiin ihonalaisina injektioina 20 tai 40 mg annoksina siten, että Trudexaa annettiin yksinään joko viikoittain tai vuoroviikoin plasebon kanssa 26 viikon ajan; plaseboa annettiin viikoittain samanmittaisen ajanjakson verran. Muiden taudin kulkuun vaikuttavien reumalääkkeiden käyttö ei ollut sallittua.

Tutkimuksessa III arvioitiin 619 vähintään 18-vuotiasta kohtalaisen aktiivista tai hyvin aktiivista nivelreumaa sairastavaa potilasta, joilla metotreksaatti ei ollut riittävän tehokas annostasolla 12,5 - 25 mg/vko (10 mg/vko, jos potilas ei siedä metotreksaattia) annoksen pysyessä vakiona 12,5 - 25 mg/vko. Tutkimuksessa oli kolme ryhmää. Ensimmäinen ryhmä sai plaseboa viikoittain pistoksena 52 viikon ajan. Toinen ryhmä sai 20 mg Trudexaa viikoittain 52 viikon ajan. Kolmas ryhmä sai vuoroviikoin 40 mg Trudexaa ja vuoroviikoin plaseboa. Tämän jälkeen potilaat siirrettiin avoimeen jatkovaiheeseen, jossa Trudexaa annettiin 40 mg joka toinen viikko 60 kuukauden ajan.

Tutkimuksessa IV arvioitiin lähinnä turvallisuutta 636 vähintään 18-vuotiaalla kohtalaisen aktiivista tai hyvin aktiivista nivelreumaa sairastavalla potilaalla. Potilailla ei ollut aikaisempaa reumalääkitystä tai he saivat jatkaa nykyistä reumalääkitystään, kunhan hoito pysyi samana vähintään 28 päivän ajan. Lääkitys oli metotreksaatti, leflunomidi, hydroksiklorokiini, sulfasalatsiini ja/tai kultasuolat. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko 40 mg Trudexaa tai plaseboa joka toinen viikko 24 viikon ajan.

Tutkimuksessa V arvioitiin 799 aikuispotilasta, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen varhaisvaiheen nivelreuma (taudin kesto keskimäärin alle 9 kuukautta) ja jotka eivät olleet saaneet aiemmin metotreksaattihoitoa. Tässä tutkimuksessa arvioitiin Trudexa 40 mg joka toinen viikko/

metotreksaatti kombinaatiohoitoa, Trudexa 40 mg joka toinen viikko monoterapiaa sekä metotreksaatti monoterapiaa nivelreuman oireiden ja löydösten sekä nivelvaurioiden etenemisen estämisen suhteen nivelreumapotilailla 104 viikon ajan.

Ensisijainen päätetapahtuma tutkimuksissa I, II ja III ja toissijainen päätetapahtuma tutkimuksessa IV oli niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, jotka saavuttivat ACR 20-vasteen viikolla 24 tai 26. Ensisijainen päätetapahtuma tutkimuksessa V oli niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, jotka saavuttivat ACR 50-vasteen viikolla 52. Ensisijaisena päätetapahtumana tutkimuksissa III ja V oli lisäksi taudin etenemisen hidastuminen (röntgentutkimuksella todettuna) viikolla 52. Ensisijaisena päätetapahtumana tutkimuksessa III oli lisäksi elämänlaadussa tapahtunut muutos.

ACR-vaste

Prosentuaaliset osuudet niistä Trudexaa saaneista potilasta, jotka saavuttivat ACR 20, 50 ja 70 -vasteet, olivat yhdenmukaiset tutkimuksissa I, II ja III. Yhteenveto annostasolla 40 mg joka toinen viikko saaduista tuloksista on esitetty Taulukossa 3.

Taulukko 3: ACR-vasteet plasebokontrolloiduissa tutkimuksissa (prosentuaalinen osuus potilaista)

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

^a Tutkimus I viikolla 24, tutkimus II viikolla 26 ja tutkimus III viikoilla 24 & 52

^b 40 mg Trudexaa joka toinen viikko

^c MTX = metotreksaatti

** p<0,01, Trudexa vs. plasebo

Tutkimuksissa I-IV viikon 24 tai 26 kohdalla mitattu paraneminen kaikkien yksittäisten ACR-vastekriteerin osalta [aristavien ja turvonneiden nivelten lukumäärä, lääkärin ja potilaan arvio sairauden aktiivisuudesta ja kivusta, toimintakyky-indeksin (HAQ) pisteet ja CRP (mg/dl)] oli huomattavampaa kuin plaseboryhmässä. Tutkimuksessa III tulokset säilyivät koko 52 viikon jakson ajan. Lisäksi ACR-vaste säilyi enemmistössä potilaita joita seurattiin avoimessa jatkotutkimuksessa viikkoon 104 saakka. 114 potilasta 207 potilaasta jatkoivat Trudexaa 40 mg joka toinen viikko 60 kuukauden ajan. Näistä potilaista 86, 72 ja 41 potilasta saavuttivat ACR vasteen 20/50/70 60 kuukaudessa.

Tutkimuksessa IV Trudexaa ja standardihoitoa saaneiden potilaiden ACR 20-vaste oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin plaseboa ja standardihoitoa saaneiden (p<0,001).

Tutkimuksissa I–IV Trudexaa saaneet potilaat saavuttivat plaseboon verrattuna tilastollisesti merkitsevät ACR 20 ja 50-vasteet jopa 1-2 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta.

Tutkimuksessa V potilailla, joilla oli varhaisvaiheen nivelreuma ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet metotreksaattihoidoa, Trudexan ja metotreksaatin yhdistelmä sai aikaan nopeamman ja merkitsevästi paremman ACR-vasteen viikolla 52 kuin pelkkä metotreksaatti tai pelkkä Trudexa, ja vaste säilyi viikkoon 104 saakka (ks. taulukko 4).

**Taulukko 4: ACR-vasteet tutkimuksessa V
(potilaiden prosentuaalinen osuus)**

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

- p-arvo on saatu metotreksaattimonoterapian ja Trudexa/metotreksaattiyhdistelmähoidon parivertailusta (Mann-Whitney U -testillä).
- p-arvo on saatu Trudexa-monoterapian ja Trudexa/metotreksaattiyhdistelmähoidon parivertailusta (Mann-Whitney U -testillä).
- p-arvo on saatu Trudexa-monoterapian ja metotreksaattimonoterapian parivertailusta (Mann-Whitney U -testillä).

Viikolla 52 Trudexa/metotreksaattiyhdistelmähoidoa saaneista potilaista 42,9%:llä saavutettiin kliininen remissio (DAS28 < 2,6), kun vastaava luku oli pelkkää metotreksaattia saaneilla 20,6% ja pelkkää Trudexaa saaneilla 23,4%. Trudexa/metotreksaattiyhdistelmähoido oli kliinisesti ja tilastollisesti parempi kuin pelkkä metotreksaatti (p<0,001) tai pelkkä Trudexa (p<0,001) taudin lievittämisessä potilailla, joilla oli äskettäin diagnosoitu keskivaikea tai vaikea nivelreuma. Monoterapiaryhmissä vasteet olivat samankaltaiset (p=0,447).

Radiologinen vaste

Tutkimuksessa III, jossa Trudexaa saavilla potilailla oli ollut nivelreuma noin 11 vuotta, rakenteelliset nivelvauriot arvioitiin röntgenkuvista ja ilmaistiin muutoksina modifioiduissa Sharpin kokonaispisteissä ja sen komponenteissa, eroosiopisteissä ja nivelraon madaltumispisteissä. Trudexa/metotreksaattipotilailla todettiin 6 ja 12 kuukauden kohdalla merkitsevästi vähemmän etenemistä kuin pelkkää metotreksaattia saavilla potilailla (ks taulukko 5). Avoimen jatkotutkimuksen tiedot osoittavat, että rakenteellisten vaurioiden etenemisnopeuden hidastuminen säilyy 60 kuukautta osalla potilaista. 113 potilasta 207 potilaasta jotka alun perin hoidettiin Trudexalla 40 mg joka toinen viikko arvioitiin röntgenkuvista 5 vuoden kohdalla. 66 potilaalla näistä ei havaittu rakenteellisten vaurioiden etenemistä määriteltäessä TSS arvon muutoksien ollessa nolla tai vähemmän.

<i>Taulukko 5: Radiologiset keskiarvomuutokset 12 kuukauden aikana tutkimuksessa III</i>				
	Plasebo/ MTX ^a	TRUDEXA/MTX 40 mg joka toinen viikko	Plasebo/MTX- TRUDEXA/MTX (95% luottamusväli ^b)	P-arvo
TSS	2.7	0.1	2.6 (1.4, 3.8)	<0.001 ^c
Erosioaste	1.6	0.0	1.6 (0.9, 2.2)	<0.001

